**ATTI PARLAMENTARI**

**XVII LEGISLATURA**

# CAMERA DEI DEPUTATI

**Doc. XXIX**
**n. 1**

# RELAZIONE

## SUI RISULTATI DELL'ATTIVITÀ SVOLTA DALL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

(Anno 2012)

*(Articolo 25 della legge 7 agosto 1973, n. 519)*

**Presentata dal Ministro della salute**

(LORENZIN)

**Trasmessa alla Presidenza il 5 febbraio 2014**

TIPOGRAFIA DEL SENATO

# INDICE

*Prefazione* ... *Pag* 7

PARTE 1

QUADRO DI RIFERIMENTO ... » 9

*Evoluzione organizzativa dell'Istituto* ... » 10
Profilo storico ... » 10
Struttura organizzativa ... » 11
Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo ... » 12
L'Istituto Superiore di Sanità: dalla sanità alla salute ... » 16
Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale ... » 17
Accordi di collaborazione ... » 21
Politica della ricerca in ISS ... » 21
Attività di controllo, prevenzione, consulenza ... » 28
Attività di formazione ... » 32
Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica ... » 51
Attività internazionali ... » 55

PARTE 2

ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI ... » 63

*Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria* ... » 64
Reparto Ambiente e traumi ... » 66
Reparto Antiparassitari ... » 67
Reparto Bioelementi e salute ... » 67
Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale ... » 67
Reparto Chimica tossicologica ... » 68
Reparto Epidemiologia ambientale ... » 68
Reparto Epidemiologia molecolare ... » 68
Reparto Esposizione e rischio da materiali ... » 69
Reparto Igiene delle acque interne ... » 69
Reparto Igiene dell'aria ... » 69
Reparto Meccanismi di tossicità ... » 70
Reparto Microbiologia e virologia ambientale e *wellness* ... » 70
Reparto Qualità ambientale e ittiocoltura ... » 71
Reparto Sostanze e preparati pericolosi ... » 71
Reparto Suolo e rifiuti ... » 71
Reparto Tossicologia genetica ... » 72
Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione ... » 72

*Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze* ... » 73
Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative ... » 75
Reparto Clinica diagnostica e terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale ... » 76
Reparto *Imaging* molecolare e cellulare ... » 78
Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso ... » 79
Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare ... » 79
Reparto Neurobiologia molecolare ... » 80
Reparto Neurologia sperimentale ... » 81
Reparto Neuroscienze comportamentali ... » 82

Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia ... *Pag* 83
Reparto Terapia genica e cellulare ... » 84

*Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare* ... » 85

Reparto Applicazioni cliniche delle terapie ... » 87
Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica ... » 88
Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche ... » 90
Reparto Cellule staminali ed endotelio ... » 90
Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi ... » 91
Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche ... » 92
Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate ... » 93
Reparto Immunoregolazione ... » 95
Reparto Immunoterapia sperimentale ... » 97
Reparto Lipidi e arteriosclerosi ... » 99
Reparto Metodologie trasfusionali ... » 100
Reparto Oncologia medica ... » 102
Reparto Oncologia molecolare ... » 103

*Dipartimento del Farmaco* ... » 105

Reparto Farmaci antitumorali ... » 114
Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e *doping* ... » 115
Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali ... » 115
Reparto Farmacologia cardiovascolare ... » 116
Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale ... » 116
Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus ... » 117
Reparto Farmacologia molecolare e cellulare ... » 117
Reparto Farmacopea e Qualità dei farmaci chimici. Unità difetti e corpi estranei ... » 118
Reparto Malattie degenerative, Invecchiamento e Medicina di genere ... » 119
Reparto Qualità dei farmaci chimici: controllo e valutazione ... » 119
Reparto Qualità dei farmaci chimici. Unità anticontraffazione ... » 120
Reparto Ricerca per la salute del bambino ... » 121
Reparto Sostanze naturali, medicine tradizionali ... » 122
Reparto Valutazione pre-clinica dei farmaci e sperimentazioni cliniche di fase I ... » 123

*Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate* ... » 125

Reparto Epatiti virali ... » 127
Reparto Epidemiologia ... » 129
Reparto Immunità antinfettiva ... » 129
Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche ... » 131
Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche ... » 133
Reparto Malattie immunomediate ... » 134
Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali ... » 136
Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale ... » 137
Reparto Malattie virali e vaccini attenuati ... » 137
Reparto Malattie virali e vaccini inattivati ... » 137
Reparto Micosi superficiali e sistemiche ... » 138
Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica) ... » 139

*Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare* ... » 141

Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica ... » 143
Reparto Alimentazione ... » 144
Reparto Alimentazione, nutrizione e salute ... » 144
Reparto Contaminanti chimici negli alimenti ... » 144
Reparto Dietetica ... » 145
Reparto Invecchiamento legato all'alimentazione ... » 145
Reparto Malattie da prioni e patologia comparata delle malattie infettive emergenti degli animali ... » 145
Reparto Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana ... » 146
Reparto Microrganismi e tecnologie alimentari ... » 146
Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina ... » 146

Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti ... *Pag* 147
Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche ... » 147
Reparto Tossicologia alimentare e veterinaria ... » 148
Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti ... » 148
Reparto Zoonosi virali ... » 148

*Dipartimento di Tecnologie e salute* ... » 149

Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti ... » 156
Reparto Bioingegneria cardiovascolare ... » 157
Reparto Biomateriali e materiali contaminanti ... » 157
Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative ... » 158
Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti ... » 158
Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute ... » 159
Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali ... » 159
Reparto Modelli di sistemi complessi e applicazioni alla stima dei rischi ... » 160
Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale ... » 160
Reparto Radiazioni non ionizzanti ... » 160
Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute ... » 160
Reparto Tecnologie fisiche in Biomedicina ... » 161
Reparto Tecnologie per la biologia dei sistemi ... » 161
Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche ... » 161

*Centro nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS* ... » 163

Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo ... » 169
Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia ... » 170
Reparto Patogenesi dei retrovirus ... » 170
Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani ... » 171
Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione) ... » 172

*Centro nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute* ... » 173

Reparto Epidemiologia clinica e linee guida ... » 184
Reparto Epidemiologia dei tumori ... » 186
Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari ... » 188
Reparto Epidemiologia delle malattie infettive ... » 195
Reparto Epidemiologia genetica ... » 198
Reparto Farmacoepidemiologia ... » 199
Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva ... » 211
Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti ... » 212
Reparto Salute mentale ... » 220
Ufficio di Statistica ... » 223
Centro operativo del Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita (RPMA) ... » 226

*Centro nazionale delle sostanze chimiche* ... » 228

Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio ... » 231
Reparto Metodologie di valutazione e qualità dei laboratori ... » 232
Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele ... » 232
Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche ... » 233

*Centro nazionale per la Ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici* ... » 236

Reparto Prodotti biologici ... » 238
Reparto Vaccini batterici ... » 239
Reparto Vaccini virali ... » 240

*Centro nazionale Malattie Rare* ... » 242

Reparto Farmaci orfani ... » 245
Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici ... » 246
Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione ... » 246
Reparto Test genetici ... » 246

*Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici (ONDICO)* ... » 248

*Centro Nazionale Sangue* ... *Pag* 250

Area giuridico-amministrativa ... » 263
Area sanitaria ... » 264

*Centro Nazionale Trapianti* ... » 266

Area analisi e valutazione statistiche ... » 270
Area medica ... » 271
Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali ... » 271
Area sistema informativo trapianti ... » 271

*Servizio Biologico e per la gestione della sperimentazione animale* ... » 272

Settore Biologico ... » 275
Settore Sperimentazione animale ... » 276

*Servizio Informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali* ... » 277

Settore I – Informatica ... » 285
Settore II – Documentazione ... » 286
Settore III – Biblioteca ... » 286
Settore IV – Attività Editoriali ... » 286

*Uffici della Presidenza* ... » 288

Segreteria del Presidente ... » 288
Ufficio per le Relazioni Esterne ... » 290
Resoconto attività 2012 ... » 290
Ufficio Stampa ... » 291
Unità di bioetica ... » 292

*Direzione Generale* ... » 294

Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali ... » 295
Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche ... » 312
Unità di Gestione Tecnica, patrimonio immobiliare, tutela della salute e sicurezza dei lavoratori ... » 315

Parte 3

PROGETTI SPECIALI ... » 317

Accordo di collaborazione Italia-USA ... » 318
– Malattie rare: ... » 318
– Oncoproteomica ... » 320
Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS ... » 322
Accordo tra ISS e *National Library of Medicine* (NLM): formazione medica e servizi sanitari ... » 323
Archivi sostanze e preparati pericolosi ... » 324
Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale ... » 326
Attività ispettiva ad officine farmaceutiche per la verifica delle Buone Pratiche di Fabbricazione delle specialità medicinali, delle materie prime e degli eccipienti ad uso farmaceutico ... » 329
Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all'infrastruttura europea per la ricerca clinica (*European Clinical Research Infrastructures Network* – ECRIN) ... » 332
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I ... » 334
Banca di campioni biologici ... » 336
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia ... » 339
Controllo dei dispositivi medici ... » 340
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 ... » 342

*EU Joint Action: health examination survey* ... *Pag* 345
*European AIDS Treatment Network* (NEAT) ... » 347
Il nodo nazionale di *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI) e la rete italiana delle biobanche ... » 349
Il nodo nazionale di *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine* (EATRIS) e la rete italiana IATRIS ... » 352
Il sistema di sorveglianza PASSI ... » 355
Il volo di Pegaso ... » 359
Incidenti in ambienti di civile abitazione ... » 360
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali ... » 361
Lotta al doping sportivo ... » 366
OKkio alla salute ... » 368
Osservatorio nazionale per il monitoraggio della iodoprofilassi in Italia ... » 369
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga ... » 371
Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie ... » 374
Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER) ... » 376
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta ... » 378
Progetto ERA (Epidemiologia e Ricerca Applicata) studio della mortalità evitabile e dei ricoveri ospedalieri ... » 379
Programma di informazione e comunicazione a sostegno degli obiettivi del programma «Guadagnare Salute» ... » 381
Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS ... » 383
Programma Oncotecnologico ... » 384
Registro nazionale AIDS (RAIDS) ... » 387
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita ... » 389
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori ... » 392
Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC) ... » 394
Registro nazionale della legionellosi ... » 396
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate ... » 398
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 ... » 401
Registro nazionale gemelli ... » 402
Registro nazionale malattie rare ... » 405
Ricerca per la salute globale ... » 407
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) ... » 411
Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA) ... » 414
Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS ... » 416
Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle Artro-Protesi (RIAP) ... » 419
Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, *knock-out* e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario ... » 421
*Trial* clinici di fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV *Indinavir* ... » 425
Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio ... » 427
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiochirurgia ... » 428
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti ... » 430
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita ... » 431
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini ... » 434

PARTE 4

ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI ... » 437

Articoli di rivista ... » 438
Monografie e contributi in monografie ... » 494
Rapporti tecnici ... » 497
Atti di congresso ... » 521

Lista degli acronimi ... » 547

# PREFAZIONE

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha osservato una tradizione costante di rendicontazione e programmazione delle proprie attività fin dalla Legge di riforma 7 agosto 1973 n. 519, la prima legge organica dall'emanazione del decreto istitutivo del 1934. La Legge 519/1973 prevede, infatti, all'art. 25, la compilazione di una "relazione sul programma dell'Istituto per il futuro esercizio finanziario e sui risultati dell'attività svolta nel precedente esercizio" che il Ministro della Sanità presenta annualmente al Parlamento. Nel Regolamento emanato con DPR 754/1994 si fa esplicito riferimento a una "relazione sull'attività svolta dall'Istituto nell'anno precedente".

L'ISS è sottoposto alla vigilanza del Ministero della Salute, prima denominato Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Per comodità si farà riferimento al Ministero con l'unica dizione di Ministero della Salute, in quanto esso è stato nuovamente istituito con la Legge 13 novembre 2009, n. 172, entrata in vigore il 13 dicembre 2009.

L'anno 2012 vede l'Istituto emergere nei ruoli tradizionali di promozione delle attività di ricerca e di sperimentazione, nella sempre maggiore incidenza delle funzioni di controllo, vigilanza, certificazione e nelle iniziative di formazione, suo terzo pilastro.

Ricerca, innanzitutto. Attuata attraverso programmi di studio e sperimentazioni cliniche effettuate in collaborazione con gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e le Aziende Ospedaliere (AO), essa è attestata dalle circa 800 pubblicazioni ospitate da riviste scientifiche di prestigio, tra cui *Chemical Reviews*, *Cell Stem Cell*, *PLoS Medicine*. La ricerca scientifica è al centro della missione dell'Istituto, è il suo cuore e batte al ritmo delle collaborazioni estere e dei riconoscimenti ottenuti in ambito internazionale, tra i quali l'accordo con i *National Institutes of Health* (NIH) americani, il primo del genere ad essere siglato con un istituto americano. Ma è anche una ricerca saldamente radicata al tessuto connettivo del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), del quale l'Istituto, in qualità di organo tecnico-scientifico, valuta gli esiti delle applicazioni terapeutiche in modo da stimolare la qualità nei servizi sanitari. È, infine, una ricerca ricca e articolata che apre il suo ventaglio a una molteplicità di collaborazioni con enti e istituzioni private nelle aree di eccellenza proprie dell'Istituto: la lotta all'AIDS, la ricerca contro il cancro, lo studio delle cellule staminali, la lotta alle malattie infettive, la malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ), il mantenimento e lo sviluppo delle reti epidemiologiche e di sicurezza alimentare e ambientale.

L'attività dell'ISS, molteplice e variegata, è distribuita in sette Dipartimenti, cinque Centri Nazionali e un Organismo notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici che si occupano della salute a trecentosessanta gradi: dagli aspetti biomedici a quelli ambientali ed epidemiologici.

I sette Dipartimenti sono strutture tecnico-scientifiche che realizzano, gestiscono e sviluppano attività omogenee di ricerca, controllo, consulenza e formazione nel quadro delle funzioni istituzionali attribuite all'Istituto e in conformità ai suoi obiettivi programmatici. Articolati a loro volta in Reparti, essi sono: Ambiente e connessa prevenzione primaria (AMPP); Biologia cellulare e neuroscienze (BCN); Ematologia, oncologia e medicina molecolare (EOMM); Farmaco (FARM); Malattie infettive, parassitarie e immunomediate (MIPI); Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare (SPVSA); Tecnologie e salute (TES).

Ad essi si aggiungono cinque Centri: il Centro Nazionale AIDS (CNAIDS) per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS, il Centro Nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (CNESPS), il Centro Nazionale delle sostanze chimiche (CSC), il Centro Nazionale per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici (CRIVIB), il

Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR). Anch'essi articolati in Reparti, sono strutture tecnico-scientifiche che, come i Dipartimenti, realizzano, gestiscono e sviluppano attività di ricerca, controllo, consulenza e formazione, anche a carattere interdipartimentale, con funzione di coordinamento con le istituzioni esterne.

Il Consiglio di Amministrazione dell'ISS del 26/5/2011 ha inoltre istituito l'Organismo Notificato per i dispositivi medici (ONDICO) la cui missione istituzionale è relativa a "Valutazione e certificazione", "Attività tecnico scientifica" e "Formazione", su varie tematiche di interesse per la salute pubblica nell'ambito delle proprie competenze.

Vanno inoltre menzionati il Centro Nazionale Trapianti (CNT), una struttura autonoma che coordina tutte le attività di donazione, prelievo e trapianto effettuate a livello nazionale, e il Centro Nazionale Sangue (CNS), struttura finalizzata al raggiungimento degli obiettivi di autosufficienza nazionale e al supporto per il coordinamento delle attività trasfusionali sul territorio nazionale.

La presentazione dei dati relativi all'attività 2012 rispecchia la varietà e la ricchezza delle competenze delle varie strutture scientifiche dell'Istituto.

# PARTE 1
# Quadro di riferimento

# EVOLUZIONE ORGANIZZATIVA DELL'ISTITUTO

## Profilo storico

Si ritiene utile delineare un profilo sintetico degli eventi che hanno contrassegnato l'ordinamento e lo svolgimento dei compiti dell'Istituto fin dalla sua costituzione.

L'ISS è il principale centro di ricerca, controllo e consulenza scientifico-tecnica in materia di sanità pubblica in Italia. Istituito nel 1934 come Istituto di Sanità Pubblica con compiti di ricerca e controllo sui servizi sanitari pubblici, l'Istituto ha afferito per lungo tempo alla Direzione generale della sanità pubblica del Ministero dell'Interno per poi prendere l'attuale denominazione nel 1941.

Nel 1952 viene sottolineata la sua natura di organo di ricerca grazie alla creazione di un proprio Comitato Scientifico e l'attribuzione della ricerca scientifica tra i suoi compiti istituzionali.

Nel 1958, con la creazione del Ministero della Salute, l'Istituto viene a dipendere dal Ministro della Sanità. Sin dai primi anni l'ISS condensa la sua attività sui due fronti della ricerca e dei controlli sanitari nei settori originari di intervento: malariologia, fisica, chimica, batteriologia. Intorno al 1960 amplia notevolmente il suo raggio di attività, soprattutto nel campo della chimica terapeutica e microbiologica, grazie anche alla costituzione di un apparato organizzativo evoluto rispetto a quello dei primi anni.

A partire dalla Legge 25 agosto 1973, n. 519 che reca "modifiche ai compiti, all'ordinamento e alle strutture" dell'Istituto è possibile seguire storicamente l'evoluzione dell'ordinamento interno dell'Istituto, grazie a un'azione sistematica di rilevazione dell'attività scientifica prodotta e di programmazione di quella a venire. Con regolamento interno approvato con DM 30 aprile 1976, l'ISS si va progressivamente affrancando da una configurazione interna ancora di impronta ministeriale, legata in origine al Ministero dell'Interno, per assumere un'articolazione più confacente ai rinnovati compiti istituzionali.

Con la riforma sanitaria del 1978 (L 23 dicembre 1978 n. 833) l'Istituto diventa organo tecnico-scientifico dell'SSN "dotato di strutture e ordinamenti particolari e di autonomia scientifica". L'Istituto dipende dal Ministro della Sanità e è chiamato a regolare i propri rapporti con le Regioni, le università e le altre istituzioni pubbliche nell'ambito delle funzioni di indirizzo e coordinamento esercitate dallo Stato.

Con la Legge 833/1978 il legislatore ha voluto prevedere per l'Istituto la possibilità di attuare con la massima flessibilità le ristrutturazioni interne, di fronte alle urgenti necessità sanitarie del Paese e in adesione alle nuove finalità di raccordo tra l'Istituto e le istituzioni dell'SSN. Lo strumento di modifica dell'ordinamento viene individuato dalla legge in un provvedimento ministeriale: infatti, con DM 21 novembre 1987 n. 528, si attua, ad opera di un regolamento interno, la seconda modifica strutturale dell'ISS dopo la Legge di riforma del 1973.

Rispetto alle soluzioni organizzative formulate nell'attuale fase di riordino, il decreto del 1987 prefigura un'impronta dipartimentale dell'assetto interno, a testimonianza di una volontà costante di razionalizzazione delle varie componenti dell'Istituto.

Un fattore qualificante nell'evoluzione dei profili professionali del personale dell'ISS è stata la rideterminazione della pianta organica intervenuta ai sensi del DPR 12 febbraio 1991 n. 171 che ha consentito di incrementare la dotazione dell'Istituto con unità di personale fortemente specializzato. Oltre alla figura del ricercatore volta ad indirizzare l'attività dell'Istituto verso il naturale corso dell'evoluzione tecnico-scientifica, assume rilievo determinante quella di

tecnologo, indispensabile per accrescere i livelli di efficacia dei compiti di supporto affidati ai servizi tecnici.

Ancora una volta, con il DL.vo 30 giugno 1993, n. 267, vengono riformulate natura, funzioni e criteri di organizzazione dell'Istituto, con interventi mirati a costituire per l'ISS un'effettiva agilità operativa confacente agli obiettivi di un'istituzione di ricerca.

Il Decreto sancisce per l'Istituto il duplice ruolo di ente strumentale ed ente di ricerca, conferendo ad esso autonomia gestionale e contabile al fine di snellire le procedure necessarie alla promozione, al coordinamento e al finanziamento delle ricerche sperimentali in campo sanitario.

Il Regolamento di riordino che ne segue (emanato con DPR 21 settembre 1994, n. 754) inaugura una gestione amministrativa più fluida e interviene a potenziare gli strumenti di valutazione di merito dell'attività scientifica, sia di ricerca che di controllo, sulla base di criteri in uso nella comunità scientifica internazionale. Questo decreto ha previsto inoltre una revisione dell'articolazione interna modellata in dipartimenti che coordinano il lavoro svolto da più laboratori e servizi, al fine di un migliore utilizzo delle risorse da riservare a specifici programmi di attività scientifica.

A seguito dell'ultimo regolamento di organizzazione, il DPR n. 70 del 2001, l'Istituto ha assunto la veste di ente di diritto pubblico dotato di autonomia scientifica, organizzativa, amministrativa e contabile e è sottoposto alla vigilanza del Ministro della Sanità. La missione dell'Istituto è quella di esercitare nelle materie di competenza dell'area sanitaria del Ministero della sanità funzioni e compiti tecnico-scientifici e di coordinamento tecnico; in particolare la missione è quella di svolgere funzioni di ricerca, di sperimentazione, di controllo e di formazione per quanto concerne la salute pubblica.

Grazie alla nuova configurazione interna, strutturata in Dipartimenti, Centri nazionali e Servizi tecnico-scientifici, l'Istituto svolge le sue funzioni nel contesto di una amministrazione pubblica della sanità rinnovata nei suoi fondamenti e orientata sempre più alle istanze del decentramento.

Il regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina di lavoro dei dipendenti dell'ISS (decreto del Presidente dell'ISS 24/1/2003) detta, come principi generali, fra gli altri, la funzionalità rispetto ai compiti e ai programmi di attività, per il perseguimento degli obiettivi di efficienza, efficacia ed economicità; l'ampia flessibilità, garantendo adeguati margini alle determinazioni operative relative all'organizzazione degli uffici e alla gestione dei rapporti di lavoro; la rispondenza dell'azione amministrativa al pubblico interesse; il collegamento delle attività delle strutture organizzative; la garanzia dell'imparzialità e della trasparenza dell'azione amministrativa; la separazione delle funzioni di indirizzo politico dalle funzioni di gestione; la garanzia della libertà di ricerca dei ricercatori e tecnologi dell'Istituto; la garanzia della non ingerenza della dirigenza amministrativa nella gestione della ricerca; la tutela della libertà e dell'attività sindacale nelle forme previste dalle disposizioni normative in materia.

## Struttura organizzativa

La nuova disciplina di riordino delle funzioni e dell'articolazione interna dell'Istituto è riportata nei regolamenti di esecuzione del DPR 70/2001 e inaugura un processo di innovazioni sostanziali nella politica istituzionale dell'ISS.

Gli interventi di riorganizzazione previsti dalla normativa hanno investito infatti l'intera ossatura degli organi dell'Istituto e ne hanno determinato un rinnovato impianto strutturale sia nell'area tecnico-amministrativa che in quella tecnico-scientifica.

Il fine ultimo di questo generale processo di trasformazione coincide con la volontà di semplificare le procedure di governo dell'Ente e di promuoverne l'azione e la competitività in adesione a una moderna concezione dell'intervento pubblico a sostegno della salute.

Un elemento propulsivo della visibilità dell'Istituto in un contesto di azione nazionale e internazionale è costituito dalle funzioni di staff alla Presidenza rivolte alla comunicazione istituzionale sia sul fronte delle attività culturali e di cooperazione tecnico-scientifica (Ufficio relazioni esterne) sia sul piano dell'informazione ai mezzi di comunicazione sociale (Ufficio stampa).

In relazione a quanto previsto per le Pubbliche Amministrazioni dal DL.vo 150/2009 in materia di trasparenza, valutazione e merito è stato istituito in ISS il gruppo di lavoro permanente presso l'Organismo Indipendente di Valutazione operante nell'Ente con lo scopo di supportare lo stesso nell'applicazione degli adempimenti previsti dalla legge.

Un'ulteriore espressione dell'autonomia gestionale dell'Istituto nella sua veste di ente pubblico è l'istituzione di una struttura deputata a fornire consulenza giuridica e a patrocinare gli interessi dell'Istituto in sede giurisdizionale (Ufficio affari legali).

Quanto alla nervatura tecnico-scientifica dell'Istituto, la caratteristica emergente del nuovo modello organizzativo è l'individuazione di strutture riferite ad attività omogenee (*Dipartimenti*), in stretta correlazione con altre componenti (*Centri nazionali*) aventi funzioni di coordinamento tra le unità intramurali e le istituzioni esterne, e con una rete di unità (Servizi tecnico-scientifici o Organismi nazionali) riservate all'espletamento di attività strumentali alle finalità dell'Ente.

Lo sforzo di razionalizzazione dell'originaria impalcatura dell'Istituto su singoli laboratori e servizi si risolve dunque, con il nuovo ordinamento, nella convergenza di attività interdisciplinari preordinate a risultati comuni a determinate aree di intervento nella realtà sanitaria.

La ripartizione delle attività istituzionali in grandi aree disciplinari corrispondenti a Dipartimenti e Centri nazionali ha espresso la volontà di convogliare gli interventi dell'ISS sui settori ritenuti di prioritario interesse strategico per la tutela della salute pubblica.

Inoltre, la concentrazione in ciascun Dipartimento di molteplici finalità di intervento definisce nettamente il carattere interdisciplinare degli ambiti di ricerca e, al tempo stesso, la trasversalità degli indirizzi di ricerca perseguiti dalle singole aree.

In questo quadro di fitta interconnessione di funzioni si colloca un fattore di estrema agilità normativa che consente, previa delibera del Consiglio di Amministrazione, la creazione di eventuali nuovi Centri, anche a carattere temporaneo, di fronte a necessità contingenti collegate alle attività istituzionali.

# Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo

Le modificazioni legislative intervenute in Italia nel 2001 (modifica del titolo V, cap. II della Costituzione) e l'approvazione da parte del Governo del disegno di legge sulla devoluzione, con i conseguenti nuovi poteri attribuiti alle Regioni hanno determinato importanti trasformazioni nella sanità italiana.

È quindi naturale che anche il Piano Sanitario Nazionale (PSN) si ponga in coerenza con questi cambiamenti legislativi (descritti in seguito con maggiore dettaglio).

La missione del Ministero della Salute si è significativamente modificata: da "organizzazione e governo della sanità" a "garanzia della salute" per ogni cittadino. Il ruolo dello Stato in materia di sanità si trasforma, quindi, da una funzione preminente di organizzatore e gestore di servizi a quella di garante dell'equità sul territorio nazionale.

In tale contesto i compiti del Ministero della Salute sono quelli di:

- garantire a tutti l'equità del sistema, la qualità, l'efficienza e la trasparenza anche con la comunicazione corretta e adeguata;
- evidenziare le disuguaglianze e le iniquità e promuovere le azioni correttive e migliorative;
- collaborare con le Regioni per valutare le realtà sanitarie e per migliorarle;
- tracciare le linee dell'innovazione e del cambiamento e fronteggiare i grandi pericoli che minacciano la salute pubblica.

Vengono di seguito riportati i testi legislativi che hanno orientato le trasformazioni in atto nell'Istituto:

- DL.vo 29 ottobre 1999, n. 419, art. 9: trasformazione dell'ISS in ente
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 268 del 15 novembre 1999);
- DPR 20 gennaio 2001, n. 70: statuto ISS
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 71 del 26 marzo 2001);
- Decreto Presidente ISS 27 giugno 2002: Regolamento sulle modalità di funzionamento del consiglio di amministrazione e del comitato scientifico
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 213 dell'11 settembre 2002);
- Decreto Presidente ISS 27 giugno 2002: Regolamento concernente la disciplina e le modalità dell'attività brevettale
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 213 dell'11 settembre 2002);
- Decreto Presidente ISS 3 ottobre 2002: Regolamento recante norme per il reclutamento del personale dell'ISS e sulle modalità di conferimento degli incarichi e delle borse di studio
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 259 del 5 novembre 2002);
- Decreto Presidente ISS 24 gennaio 2003: Regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'ISS
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 33 del 10 febbraio 2003);
- Decreto Presidente ISS 24 gennaio 2003: Regolamento concernente la disciplina amministrativa contabile dell'ISS
  (*Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario* n. 33 del 4 marzo 2003);
- Decreto Presidente ISS 30 gennaio 2003: Regolamento recante norme concernenti la stipula di convenzioni, contratti e accordi di collaborazione e per la costituzione o partecipazione a consorzi, fondazioni o società dell'ISS
  (*Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario* n. 33 del 4 marzo 2003);
- Decreto Presidente ISS 16 settembre 2004: Regolamento concernente l'attività e l'organizzazione del servizio di valutazione e controllo strategico dell'Istituto Superiore di Sanità
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 234 del 5 ottobre 2004);
- Decreto Presidente ISS 16 settembre 2004: Regolamento concernente il funzionamento dell'Ufficio per la gestione del contenzioso del lavoro presso l'Istituto Superiore di Sanità
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 234 del 5 ottobre 2004);
- Decreto Presidente ISS 16 settembre 2004: Regolamento concernente le modalità di funzionamento dell'Ufficio per le relazioni con il pubblico presso l'Istituto Superiore di Sanità
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 234 del 5 ottobre 2004);
- Decreto Presidente ISS 31 marzo 2005: Modifica del decreto 3 ottobre 2002, concernente il regolamento recante norme per il reclutamento del personale dell'Istituto Superiore di Sanità e sulle modalità di conferimento degli incarichi e delle borse di studio
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 82 del 9 aprile 2005);

- Decreto Presidente ISS 9 novembre 2005: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto Superiore di Sanità, con l'istituzione del "Centro nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS"
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 271 del 21 novembre 2005);
- Decreto Ministero della Salute 26 aprile 2007: Istituzione del Centro Nazionale Sangue
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 145 del 25 giugno 2007);
- Decreto Presidente ISS 17 luglio 2007: Regolamento per il trattamento dei dati sensibili e giudiziari dell'Istituto Superiore di Sanità
  (*Gazzetta Ufficiale – Supplemento Ordinario* n. 197 del 25 agosto 2007);
- Decreto Presidente ISS 18 settembre 2007: Regolamento in materia di diritto di accesso ai documenti amministrativi
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 250 del 26 ottobre 2007);
- Decreto Ministero della Salute 22 novembre 2007: Piano di attività e utilizzo delle risorse finanziarie di cui all'articolo 5-bis del Decreto Legge 15 febbraio 2007, n. 10, convertito in legge, con modificazioni, dalla Legge 6 aprile 2007, n. 46, riguardante gli adempimenti previsti dal Regolamento (CE) 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), recante l'istituzione del "Centro nazionale delle sostanze chimiche – CSC" (art. 5)
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 12 del 15 gennaio 2008);
- Decreto Presidente ISS 30 novembre 2007: Modifiche e integrazioni al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto Superiore di Sanità, con l'istituzione del "Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare" (articolo unico, comma 1) e l'istituzione del "Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici" (articolo unico, comma 2)
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 296 del 21 dicembre 2007);
- Decreto Presidente ISS 9 gennaio 2008: Modifica al decreto 30 dicembre 2005, recante: "Modifica dell'allegato A al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto superiore di sanità", con la determinazione delle dotazioni organiche dell'ISS
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 21 del 25 gennaio 2008);
- DPR 29 dicembre 2007: Autorizzazione alla stabilizzazione del personale non dirigenziale in servizio a tempo determinato, a norma dell'articolo 1, comma 519, della Legge n. 296 del 2006, con l'autorizzazione alle stabilizzazioni mediante assunzione a tempo indeterminato
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 44 del 21 febbraio 2008);
- Decreto Presidente ISS 26 giugno 2008: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003 recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto superiore di sanità, con l'istituzione del Centro nazionale malattie rare
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 157 del 7 luglio 2008);
- Decreto Presidente ISS 15 luglio 2008: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti, con l'istituzione dell'Organismo di valutazione e accreditamento
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 179 dell'1 agosto 2008);
- Decreto Presidente ISS 6 marzo 2009: Modifiche e integrazioni al decreto 24 gennaio 2003 e successive modificazioni e integrazioni, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto superiore di

sanità, contenente l'organizzazione della direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali, della direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche e, nell'ambito della Direzione generale, l'istituzione e l'organizzazione dell'Unità di gestione tecnica, patrimonio immobiliare e tutela della sicurezza e salute dei lavoratori
(*Gazzetta Ufficiale – Serie generale* n. 66 del 20 marzo 2009);

- DL.vo 27 ottobre 2009 n. 150: Attuazione della Legge 4 marzo 2009, n. 15, in materia di ottimizzazione della produttività del lavoro pubblico e di efficienza e trasparenza delle pubbliche amministrazioni: (09G0164), con l'istituzione di un Organismo indipendente di valutazione che sostituisce il servizio di controllo interno
(*Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario* n. 197 del 31 ottobre 2009);
- DL.vo 28 giugno 2012 n. 106: riordino dell'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito della riorganizzazione degli enti vigilati dal Ministero della Salute, a norma dell'articolo 2 della legge 4 novembre 2010, n.183
(*Gazzetta Ufficiale* n. 170 del 13 luglio 2012).

A livello europeo, la competenza dell'Unione Europea (UE) in materia sanitaria è stata ulteriormente rafforzata dal Trattato di Amsterdam del 1997, entrato in vigore nel 1999, secondo il quale il Consiglio dell'UE, deliberando con la procedura di co-decisione, può adottare provvedimenti per fissare i livelli di qualità e sicurezza per organi e sostanze di origine umana, sangue ed emoderivati nonché misure nei settori veterinario e fitosanitario, il cui obiettivo primario sia la protezione della sanità pubblica.

A fine 2007, poi, è entrato in vigore il nuovo Programma d'azione comunitaria in materia di salute 2008-2013. Il Programma dovrebbe contribuire a una migliore conoscenza della prevenzione, della diagnosi e del controllo delle malattie principali (malattie cardiovascolari, disturbi neuropsichiatrici, tumori, malattie dell'apparato digerente, malattie dell'apparato respiratorio, disturbi degli organi sensoriali, malattie muscolo-scheletriche, diabete mellito), e a una migliore informazione in materia.

Gli obiettivi principali del Programma consistono in:

- migliorare la sicurezza sanitaria dei cittadini;
- promuovere la salute al fine di favorire la prosperità e la solidarietà;
- generare e diffondere conoscenze sulla sanità.

Per quanto riguarda il primo obiettivo, saranno compiuti interventi per proteggere i cittadini dalle minacce alla salute, tra cui attività volte a rafforzare la capacità a livello nazionale e comunitario di far fronte a minacce di qualunque natura. In questo obiettivo rientreranno anche azioni nei settori della sicurezza dei pazienti, degli infortuni e incidenti, nonché la legislazione comunitaria relativa a sangue, tessuti e cellule e il regolamento sanitario internazionale.

Per quanto riguarda il secondo obiettivo, saranno compiuti interventi per favorire un invecchiamento sano e attivo e contribuire a superare le disparità, ponendo l'accento in modo particolare sui nuovi Stati membri. Tra questi interventi vi saranno quelli finalizzati alla promozione della cooperazione tra sistemi sanitari per questioni sanitarie transfrontaliere. Relative ad esempio alla mobilità dei pazienti e dei professionisti della salute. Saranno comprese anche azioni sui determinanti della salute, quali l'alimentazione, l'alcol, il fumo e il consumo di droga, così come la qualità dell'ambiente fisico e sociale.

Per quanto riguarda il terzo obiettivo, infine, saranno compiuti interventi ai fini dello scambio di conoscenze e pratiche ottimali nei settori ai quali la Comunità può apportare un reale plusvalore mediante la condivisione delle competenze di diversi paesi, come nel caso delle malattie rare o per quanto concerne i problemi transfrontalieri connessi alla cooperazione tra sistemi sanitari. Gli scambi riguarderanno anche gli aspetti sanitari legati al genere e la salute dei bambini. Saranno inoltre trattate altre problematiche di interesse comune per tutti gli Stati

membri, come la salute mentale. Il terzo obiettivo comprenderà, infine, interventi atti ad estendere un sistema comunitario di vigilanza sanitaria e a mettere a punto indicatori e strumenti, nonché sistemi di divulgazione delle informazioni ai cittadini in forma comprensibile e facilmente consultabile, ad esempio attraverso il portale della salute.

A luglio 2008 è stata pubblicata la "*Tallinn Charter: Health Systems for Health and Wealth*", il cui obiettivo è impegnare gli Stati membri della Regione europea della World Health Organization (WHO) a migliorare la salute dei cittadini attraverso il rafforzamento dei sistemi sanitari, riconoscendo nel contempo le differenze sociali, culturali ed economiche esistenti nell'ambito della Regione.

Tutti i Paesi della regione europea della WHO devono far fronte ad importanti sfide sanitarie in un contesto di cambiamenti demografici ed epidemiologici, crescenti disparità socio-economiche, risorse limitate, sviluppo tecnologico e aumento delle aspettative. Tutti gli Stati membri della Regione europea WHO condividono il valore comune del raggiungimento del più alto livello possibile di salute quale fondamentale diritto umano; pertanto, ogni Paese si impegnerà ad aumentare l'efficienza del proprio sistema sanitario per raggiungere l'obiettivo del miglioramento della salute su una base di equità. Gli Stati membri ritengono, infatti, non solo che investire in salute significa investire nello sviluppo umano e nel benessere sociale ed economico ma anche che i sistemi sanitari hanno un ruolo che va oltre la mera assistenza sanitaria e che essi devono includere la prevenzione delle malattie, la promozione della salute e gli sforzi per indurre gli altri settori a tenere conto degli aspetti sanitari nelle proprie politiche.

Tra gli impegni ad agire degli Stati membri:

- promuovere valori condivisi di solidarietà, equità e partecipazione attraverso le politiche sanitarie;
- investire nei sistemi sanitari e promuovere gli investimenti nei diversi settori che influenzano la salute;
- aumentare la capacità di risposta dei sistemi sanitari alle esigenze, priorità e aspettative dei cittadini;
- promuovere lo scambio di esperienze e la cooperazione tra Paesi nella progettazione e attuazione delle riforme dei sistemi sanitari a livello nazionale, regionale e locale.

Datata 19 febbraio 2009 è stata pubblicata la Risoluzione del Parlamento europeo sulla salute mentale che in primo luogo accoglie positivamente il Patto europeo per la salute mentale e il benessere e il riconoscimento della salute mentale e del benessere quale priorità d'azione fondamentale; e in secondo luogo sostiene con vigore l'invito alla cooperazione e alla promozione dell'azione tra le istituzioni dell'Unione europea, gli Stati membri, le autorità regionali e locali e le parti sociali nei cinque ambiti prioritari, per la promozione della salute mentale e del benessere della popolazione:

- prevenzione della depressione e del suicidio;
- salute mentale tra i giovani e nell'ambito dell'istruzione;
- salute mentale sul luogo di lavoro;
- salute mentale degli anziani;
- lotta alla stigmatizzazione e all'esclusione sociale.

# L'Istituto Superiore di Sanità: dalla sanità alla salute

La nuova visione della transizione dalla "sanità" alla "salute" è fondata, in particolare, sui seguenti principi essenziali per l'SSN, che rappresentano altresì i punti di riferimento per l'evoluzione prospettata:

- il diritto alla salute;
- l'equità all'interno del sistema;
- la responsabilizzazione dei soggetti coinvolti;
- la dignità e il coinvolgimento "di tutti i cittadini";
- la qualità delle prestazioni;
- l'integrazione socio-sanitaria;
- lo sviluppo della conoscenza e della ricerca;
- la sicurezza sanitaria dei cittadini.

L'ISS ha pienamente seguito la trasformazione del sistema pubblico italiano e infatti, negli ultimi anni, ha vissuto un'intensa fase di trasformazione normativa e giuridica, cambiando profondamente il proprio assetto organizzativo e strutturale.

Resta invariata la missione principale che è quella di agire come organo tecnico-scientifico del Ministero della Salute e dell'SSN, virtuale aggregazione degli autonomi servizi sanitari regionali.

Principio di fondo nella missione dell'ISS è la simbiosi operativa tra attività di ricerca e attività di servizio. Infatti, è soltanto con l'eccellente livello di qualificazione scientifica che è possibile fornire servizio adeguato all'evoluto livello della domanda di salute nel nostro Paese.

Questa è la caratteristica della "unicità" dell'ISS: un organo che unisce l'eccellente livello di ricerca con adeguato servizio allo Stato, all'UE, ma soprattutto alle Regioni e alle Aziende Sanitarie Locali.

# Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale

Il PSN rappresenta lo strumento per definire gli obiettivi generali della programmazione sanitaria.

Lo schema del nuovo PSN 2011-2013 recita in "Premessa" che il PSN 2011-2013 "pone le propria fondamenta nei principi di responsabilità pubblica per la tutela del diritto di salute della comunità e della persona; di universalità, di eguaglianza e di equità d'accesso alle prestazioni; di libertà di scelta; di informazione e di partecipazione dei cittadini; di gratuità delle cure nei limiti stabiliti dalla legge; di globalità della copertura assistenziale come definita dai LEA."

Tra gli obiettivi specifici di questo PSN è stata posta la valorizzazione degli elementi di eccellenza dell'SSN e l'investimento in settori cruciali quali la prevenzione, le nuove tecnologie, i sistemi informatici e informativi, la *clinical governance* e la sicurezza delle cure, la ricerca e le innovazioni mediche.

Nella consapevolezza che la vera ricchezza di tutto il sistema sanitario è la salute dei cittadini, l'SSN deve cercare una strategia di coordinamento e di sinergia tra le diverse istituzioni finalizzata al raggiungimento della salute.

Lo schema di PSN pone come condizione imprescindibile dello sviluppo dell'SSN le 12 azioni di seguito riportate:

1. rilanciare la prevenzione;
2. controllo dei determinanti ambientali;
3. salute e sicurezza nei luoghi di lavoro;
4. sanità pubblica veterinaria e benessere animale;
5. sicurezza degli alimenti e nutrizione;
6. *Health Impact Assessment*;
7. centralità delle cure primarie e delle strutture territoriali;

8. riorganizzazione della medicina di laboratorio e della diagnostica di laboratorio e per immagini;
9. reti ospedaliere;
10. riabilitazione;
11. valutazione delle nuove tecnologie sanitarie;
12. investimenti per l'ammodernamento strutturale e tecnologico dell'SSN.

L'ISS, attraverso la sua attività di ricerca e controllo, contribuisce al conseguimento di tali azioni.

I LEA, la cui attuazione era stata al primo punto degli obiettivi del PSN 2003-2005, sono diventati oggi un requisito necessario e imprescindibile dell'SSN per il raggiungimento di un adeguato livello qualitativo e di efficienza in tutte le prestazione sanitarie erogate dal servizio pubblico.

Sulla piena attuazione dei LEA, l'ISS offre un impegno sia sugli studi utili a definire livelli "appropriati" ed equi, che sul disegno di sistemi di indicatori sanitari, elementi costitutivi del necessario sistema di monitoraggio e valutazione dell'applicazione appropriata ed equa dei LEA. Alcune delle ricerche che si svolgeranno nei prossimi tre anni nelle strutture tecnico-scientifiche dell'ISS riguarderanno tale argomento: i) il monitoraggio della qualità dell'assistenza in residenze sanitarie assistenziali (RSA): validazione di un set integrato e multidimensionale di indicatori *quality* ed *equity oriented* ad elevata fattibilità di rilevazione e trasferibilità di sistema; ii) sviluppo e produzione degli indicatori di esito per il Sistema nazionale di verifica e controllo sull'assistenza sanitaria (SIVeAS): i risultati del programma sono trasferibili a livello nazionale per le funzioni di valutazione comparativa in ambito LEA tra Servizio Sanitario Regionale (SSR), ASL ed erogatori di prestazioni sanitarie; iii) definizione del prezzo unitario di cessione tra ASL e tra Regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione; iv) definizione di un modello di presa in carico del paziente portatore di malattie emorragiche congenite finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'impatto socio-sanitario della malattie e delle sue complicanze; v) *Italian Cord Blood Network* (ITCBN) – analisi dei costi e definizione delle tariffe.

Una parte consistente delle attività dell'ISS presenta pertanto ricadute orizzontali sulle azioni da intraprendere previste dal PSN. Si tratta di ricerche di base, propedeutiche ed essenziali per una qualificata risposta ai problemi di salute, ma anche di una gran quantità di attività di servizio riconducibili a funzioni regolatorie permanenti, che non devono essere necessariamente oggetto di programmi a breve termine di politica sanitaria. Infine vi sono tematiche ambientali, di rischio fisico e di rischio chimico, che vedono l'Istituto interagire con numerosi settori non sanitari del Paese (dall'industria all'ambiente, dagli interni ai trasporti, dal *welfare* all'istruzione e ricerca). Senza dimenticare il ruolo internazionale ed europeo che l'Istituto svolge che è documentato da molte forme di collaborazione e cooperazione scientifica.

Senza pretendere quindi un'esaustiva menzione della considerevole mole di attività di ricerca e servizio che svolge ogni anno l'Istituto, appare opportuno segnalare alcune linee che sono direttamente in relazione al PSN.

- *Azione 1*

  La salute dei cittadini è largamente influenzata da fattori quali i determinanti sociali, economici, comportamentali e ambientali. La promozione della salute è una delle azioni principali da intraprendere al fine dello sviluppo dell'intero SSN. Tale promozione della salute contribuisce inoltre a incrementare il numero dei cittadini coscienti del proprio stato di salute e sensibili al suo mantenimento e al suo miglioramento; ciò può comportare pure una ottimizzazione dei costi che l'SSN sostiene per curare la popolazione. La promozione della salute è uno degli scopi per cui è stato costituito in ISS il CNESPS.

Lo studio dei determinanti sociali, economici, comportamentali e ambientali e delle loro conseguenze sulla salute è obiettivo di molte delle ricerche svolte in ISS. Il CNESPS interagisce largamente con le strutture territoriali, oltre che centrali, dell'SSN per svolgere attività di ricerca e servizio in molti ambiti di competenza dei Dipartimenti di Prevenzione delle Regioni e Province autonome (PA); il Dipartimento di AMPP ha invece nella propria mission la protezione della salute della popolazione attraverso la definizione e il controllo di tipi e sorgenti di rischio chimico e biologico, con particolare riguardo all'ambiente (acqua, aria e suolo).
Il Ministero della Salute ogni anno finanzia progetti dell'ISS rivolti allo studio delle modalità della prevenzione sanitaria, quali per esempio: i) un'indagine conoscitiva sulle strutture delle ASL deputate alla realizzazione delle attività di prevenzione; ii) ambiente e salute: sviluppo di strategie organizzative e operative per i Dipartimenti di prevenzione.

- *Azione 2*
  Sin dal 2006 l'UE ha attribuito una grande importanza all'impatto dell'ambiente sulla salute pubblica.
  Il Dipartimento di AMPP si occupa, attraverso l'attività di tutti i suoi Reparti, dell'impatto ambientale sulla salute dell'uomo. Il Dipartimento di SPVSA è impegnato invece nella ricerca per la valutazione del rischio tossicologico nel campo della sicurezza alimentare, con specifica attenzione verso lo studio degli effetti di contaminanti, residui e sostanze naturali, in particolare riguardo agli effetti a lungo termine sullo sviluppo prenatale e postnatale; un tema di ricerca di quest'ultimo Dipartimento sono gli interferenti endocrini e i loro effetti sulla salute (un interferente endocrino è una sostanza esogena, o una miscela, che altera la funzionalità del sistema endocrino, causando effetti avversi sulla salute di un organismo, oppure della sua progenie o di una (sotto)popolazione).

- *Azione 3*
  La tematica della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro è una tematica di grande rilievo sin dalla progressiva applicazione delle normative europee recepite in Italia dal DL.vo 626/94. Il Ministero della Salute nel 2011 ha finanziato un progetto dell'ISS sul rischio sanitario e sociale dell'uso di alcol, mentre nel 2010 aveva approvato un progetto sull'esposizione ad inquinanti *indoor* in ambiente scolastico.

- *Azione 4*
  La sanità pubblica veterinaria e il benessere animale sono la missione non solo del Dipartimento SPVSA, soprattutto attraverso la lotta contro le zoonosi e le malattie infettive emergenti degli animali come scrapie ed encefalopatia spongiforme bovina (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE) o i virus influenzali aviari, ma anche del Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale (SBGSA), che è quella di controllare la stabulazione, lo stato sanitario e il benessere degli animali utilizzati in Istituto ai fini sperimentali.

- *Azione 5*
  Sulla sicurezza degli alimenti e la nutrizione molteplici sono i progetti che l'ISS porta avanti in vari ambiti, sia nazionali che internazionali: i) OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza dello stato ponderale dei bambini tra sei e dieci anni e fattori ad esso associati dalla sorveglianza (CNESPS); ii) il Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA). Mentre il Dipartimento SPVSA si articola su tre aree tematiche: sanità pubblica veterinaria, sicurezza degli alimenti e patologie nutrizionali.

Le attività di ricerca in questo campo riguarderanno lo studio degli effetti cronici degli stili nutrizionali (es. restrizione calorica e proteica, diete vegetariane, uso di polifenoli) nell'insorgenza e nella prevenzione delle malattie associate all'invecchiamento (obesità, diabete, malattie cardiovascolari e cancro) e nel modulare i processi di invecchiamento; la valutazione dell'attività protettiva di alcuni peptidi ottenuti dal frumento duro, verso la malattia celiaca; l'effetto di alcuni acidi grassi della dieta sulla prevenzione di patologie demielinizzanti; il ruolo dello iodio ai fini della iodioprofilassi; lo studio delle proprietà antagonizzanti di colture lattiche sui germi patogeni.

- *Azione 6*
  L'*Health Impact Assessment* (HIA), o valutazione d'impatto sulla salute, è un insieme di procedure e metodiche che permettono di determinare gli effetti positivi e negativi prodotti sullo stato di salute della popolazione da politiche, programmi e progetti, in settori anche non strettamente sanitari (es. ambiente, urbanistica, trasporti, viabilità).
  In ISS è attivo un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA) presso il Dipartimento di AMPP; i rifiuti sono oggetto di numerose attività di controllo e sorveglianza, anche queste svolte presso lo stesso Dipartimento.
  Il Dipartimento TES, invece, si occupa dell'impatto sulla salute di varie fonti di energia e di radiazione.

- *Azione 7*
  La centralità delle cure primarie e delle strutture territoriali atte a dispensare tali cure sono ovviamente presupposto basilare per il benessere del singolo individuo e dell'intera comunità. L'assistenza accessibile a tutti è infatti un principio stabilito anche dalla *World Health Organization* – WHO (1978). La cura primaria deve essere quindi efficiente e deve raggiungere tutti. L'ISS è impegnato sin dalla sua costituzione nella ricerca di forme terapeutiche e di farmaci efficaci.

- *Azione 8*
  La medicina di laboratorio e la diagnostica per immagini rappresentano una componente fondamentale sia per quanto riguarda le decisioni clinico-assistenziali sia per quanto riguarda l'impatto organizzativo nei percorsi diagnostico-terapeutici. In questo periodo l'ISS sta coordinando degli studi volti a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico-familiare.

- *Azione 9*
  Lo sviluppo e l'implementazione delle reti ospedaliere e dei processi assistenziali rappresentano un basilare obiettivo dell'SSN. L'ISS presta la sua opera allo scopo di valutare i processi assistenziali, in particolar modo per le patologie croniche e invalidanti e per le patologie che colpiscono tipicamente gli anziani.

- *Azione 10*
  Il generale miglioramento delle condizioni di vita ha portato all'aumento di persone con malattie croniche o con disabilità che necessitano di riabilitazione. L'ISS svolge costantemente un'impegnativa attività di controllo, sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici (DM) che sono utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita, infatti, 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.

- *Azione 11*
  Una delle azioni che intende perseguire questo nuovo PSN è la valutazione delle nuove tecnologie sanitarie. L'Istituto svolge sin dalla sua fondazione attività di controllo,

consulenza e ispezione nei settori di sua competenza: dalla patologia infettiva ai settori dell'ambiente, degli alimenti (comprese le nuove tecnologie alimentari), dei farmaci e delle tecnologie biomediche. Inoltre, la missione specifica del Dipartimento di TES consiste principalmente nello sviluppo e nella valutazione delle nuove tecnologie biomediche, attività svolta sia attraverso la ricerca e la sperimentazione, sia attarverso il controllo, la consulenza e la formazione.

- *Azione 12*
  La politica riguardante la spesa pubblica destinata all'ammodernamento del patrimonio strutturale e tecnologico dell'SSN ha perseguito, negli ultimi anni, la riqualificazione dell'offerta assistenziale, seguendo un necessario processo di crescente attenzione ad un'allocazione più efficace ed efficiente degli investimenti per cercare di contenere la spesa sanitaria pubblica. Per l'attuazione di questa politica sono necessari studi epidemiologici e statistici, oggetto di molta dell'attività che ogni giorno svolge il CNESPS.

# Accordi di collaborazione

Una delle svolte più innovative dell'attuale riassetto dell'Istituto investe l'espressione della sua autonomia privata in azioni condivise con altri enti. Nella missione istituzionale dell'Ente acquista infatti rilevante spessore la partecipazione e la costituzione di fondazioni, consorzi e società con soggetti pubblici e privati in campo nazionale e internazionale, soprattutto in vista di una valorizzazione economica dei risultati della ricerca.

Nei nuovi modelli di adesione ad iniziative comuni è auspicata per l'Istituto una sensibilità crescente ai temi del trasferimento tecnologico dell'attività di ricerca e delle applicazioni industriali che possono derivare da una più stretta complementarità tra ricerca scientifica e ricerca tecnologica.

Nella nuova politica di coinvolgimento dell'ISS in programmi di collaborazione, diviene essenziale la valutazione di tutti gli elementi utili a determinare l'adeguatezza delle iniziative comuni cui l'Istituto partecipa, in rapporto ai suoi interessi istituzionali.

Un'attenta valutazione della compatibilità con i propri fini istituzionali viene messa in atto dall'Istituto anche in occasione di attività finanziate sulla base di convenzioni, contratti e accordi di collaborazione con enti e istituzioni italiani, esteri e internazionali. La cooperazione per la realizzazione di progetti finanziati sul proprio bilancio o su quello di altri organismi rappresenta, tradizionalmente, uno degli aspetti più consolidati degli obiettivi dell'ISS. La nuova normativa dell'Istituto rilancia le attività in collaborazione, soffermandosi ad accentuare in particolar modo, attraverso l'espressione di pareri da parte del Comitato Scientifico, la validità scientifica di tali iniziative per l'avanzamento delle conoscenze biomediche e la tutela della salute.

# Politica della ricerca in ISS

L'impegno sul versante della ricerca a fini di tutela della salute pubblica, sancito dalla Legge di riforma 519/1973 come compito fondamentale dell'Istituto, ha rappresentato negli anni un imperativo costante per l'ISS. Esso ha comunque dovuto cedere spazi progressivi di intervento ad attività di controllo, ispezione, vigilanza, consulenza, formazione, elaborazione di normativa tecnica e definizione di protocolli sperimentali per assicurare un'attenzione costante da parte

dell'autorità centrale rispetto sia alle esigenze correnti che ai problemi emergenti del sistema sanitario pubblico.

Del resto, fin dalla sua fondazione l'Istituto ha assunto la ricerca scientifica quale attività indispensabile per fornire supporto a decisioni operative nei grandi settori di intervento in cui veniva proiettata la realtà sanitaria del Paese: malattie, farmaci, alimenti e ambiente. L'attività di ricerca effettuata in Istituto, oltre a tradursi in un diretto investimento sociale grazie ai suoi risvolti applicativi, continua a garantire l'acquisizione di rigore metodologico e competenza professionale mirati a una sempre migliore qualificazione tecnico-scientifica dei ricercatori.

Gli stessi interventi di emergenza hanno sempre dimostrato la necessità di intense attività di ricerca a supporto della consulenza tecnica. Essi sono serviti inoltre a mettere in evidenza che qualsiasi forma di sorveglianza a tutela della salute richiede una efficiente organizzazione sanitaria periferica in grado di interagire operativamente sia nella rilevazione dei dati che *nell'applicazione dei risultati delle azioni messe in atto dall'Istituto.*

La realtà sanitaria del Paese è proiettata dalla Legge di riforma 519/1973 in quattro grandi settori (malattie, farmaci, alimenti e ambiente) che divengono gli ambiti tradizionali di attività dell'ISS quale organo tecnico centrale di programmazione e coordinamento di tutte le istituzioni nazionali e regionali operanti per la tutela dalla salute pubblica.

Coerentemente con gli sviluppi della politica sanitaria e gli obiettivi dell'SSN, l'Istituto ha costruito una griglia di riferimento per le componenti periferiche dello stesso SSN costituita dai propri progetti di ricerca, vagliati in base alle attività di rilevanza scientifico-sanitaria del Paese. I progetti sono: Malattie infettive, Patologia non infettiva, Ambiente, Farmaci, Alimenti e salute, Valutazione e pianificazione dei servizi sanitari. I progetti hanno integrato tra loro competenze scientifiche spesso molto diverse, accentuando il carattere multidisciplinare e le collaborazioni con altre strutture di ricerca. Questo tipo di programmazione dell'attività di ricerca è stata, infatti, la valvola che ha permesso di superare la settorialità e la rigidità delle strutture di laboratorio presenti in Istituto.

Del resto, una tendenza maturata dall'Istituto soprattutto a seguito della legge istitutiva dell'SSN è stata proprio l'integrazione di competenze scientifiche diverse, il che ha generato flessibilità nella struttura e incrementi di produttività nelle varie attività istituzionali, anche a fronte di quote di bilancio rimaste sostanzialmente invariate per alcuni anni.

Dalla metà degli anni '80 fino al 1995, le ricerche sono organizzate in un sistema di piani quinquennali che hanno portato al conseguimento di risultati scientifici di rilievo. L'attività risulta suddivisa in sei progetti:

1. Ambiente
2. Farmaci
3. Patologia infettiva
4. Patologia non infettiva
5. Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari
6. Sicurezza d'uso degli alimenti

per i quali i rispettivi Piani fissano gli obiettivi scientifici, unitamente al bilancio preventivo e gli aspetti di spesa riferiti a ciascuno dei cinque anni. I programmi sono costruiti entro linee autonomamente proposte e discusse tra le varie componenti dell'Istituto per essere poi validate dal Comitato scientifico.

Questi progetti si differenziano notevolmente rispetto ai precedenti, in quanto sono articolati in numerosi sottoprogetti di nuova formulazione, istituiti allo scopo di approfondire con maggiore efficacia le tematiche più rilevanti e i problemi scientifici di maggiore attualità in campo sanitario. L'impegno in tal senso dà la misura del continuo sforzo di aggiornamento e potenziamento del personale e delle strutture di ricerca attivato dall'ISS per adempiere al suo ruolo di organo tecnico-scientifico dell'SSN.

Successivamente, con l'entrata in vigore del DPR 754/1994, l'attività dell'Istituto viene indirizzata da un piano triennale che introduce una ripartizione del bilancio per programmi, corredato dall'identificazione di risorse umane e finanziarie per l'attuazione degli stessi. Sul piano della ricerca si passa da programmi scientifici basati su linee di ricerca autonomamente proposte a programmi per obiettivi.

La programmazione della ricerca su base quinquennale si esaurisce con il piano 1991-1995, completato nel 1996, per aprirsi nel 1997 all'impostazione di nuovi progetti di ricerca di durata triennale. L'esperienza maturata con i tradizionali progetti di ricerca d'Istituto suggerisce infatti di limitare la durata dei progetti e di stimolare la presentazione delle nuove proposte di ricerca non all'interno di un quadro preformato di progetti e sottoprogetti, ma all'interno di grandi aree tematiche. Esse riflettono le esigenze sanitarie del Paese e corrispondono a quelle individuate dal PSN e dai programmi di ricerca biomedici e ambientali dell'UE.

Tali aree sono così identificate:

Area 1: Farmaci
Area 2: Tecnologie biomediche
Area 3: Disturbi mentali e neurologici
Area 4: Tumori
Area 5: Malattie infettive e parassitarie
Area 6: Malattie metaboliche, cronico-degenerative e cardiovascolari
Area 7: Genetica umana
Area 8: Sangue
Area 9: Salute della popolazione e servizi sanitari
Area 10: Salute e ambiente
Area 11: Radiazioni
Area 12: Alimenti, nutrizione e sanità pubblica veterinaria
Area 13: Garanzia della qualità
Area 14: Valorizzazione delle risorse tecniche (già Altro: formazione, bioetica, ecc.)

I progetti afferenti alle aree hanno come requisito quello di presentare un insieme coerente di attività, allo scopo di apportare soluzioni a problematiche generali di interesse sanitario e di raccogliere una massa critica di personale e risorse adeguata al raggiungimento dell'obiettivo proposto.

I progetti del triennio 1997-1999 hanno ottenuto la proroga di un anno, mentre a partire dal 2001, in concomitanza con le trasformazioni che l'Ente si apprestava a mettere in atto, i progetti d'Istituto hanno acquistato un respiro biennale con possibilità di proroga.

Sulla scia del processo di razionalizzazione dell'SSN promosso dai decreti legislativi di riforma 502/1992 e 229/1999, l'Istituto ha elaborato piani di ricerca in linea con le finalità del PSN e con gli obiettivi del Programma Nazionale per la Ricerca (PNR). In particolare, in risposta ai fabbisogni operativi della sanità pubblica e quindi allo scopo di dare attuazione diretta degli obiettivi del PSN, l'ISS partecipa ai programmi della ricerca sanitaria finalizzata e è tra i destinatari istituzionali dei finanziamenti del Ministero della Salute.

Sulla base dei fondi stanziati sul Fondo Sanitario Nazionale (FSN), di cui all'art. 12 del DL.vo 502/1992, l'Istituto ha avviato dal 1993 le procedure per lo sviluppo di attività di ricerca corrente e finalizzata e di intervento sul territorio. In tal modo si è attuato l'effettivo orientamento della ricerca italiana verso gli obiettivi del PSN, attraverso progetti pluriennali di interesse nazionale che hanno avuto l'effetto di impegnare il Governo in una politica di erogazione continuativa di finanziamenti per la ricerca.

Per il periodo 1993-1997 i finanziamenti sono stati assegnati direttamente all'Istituto sull'FSN. Dal 1997, con la costituzione della Commissione per la ricerca sanitaria del Ministero della Sanità, l'attività di programmazione e di valutazione degli interventi sull'FSN è passata

direttamente alla Commissione con l'obiettivo di coordinare le ricerche su tutto il territorio nazionale.

L'Istituto ha sempre mantenuto viva la necessità di operare uno sforzo tecnico nell'organizzazione dei progetti. Questo impegno si è concretizzato nella cooperazione attiva e nel coordinamento tra istituzioni di ricerca, Regioni ed enti locali per raggiungere il livello più alto di qualità della ricerca, evitare duplicazioni di iniziative e spreco di risorse e garantire meccanismi fluidi di trasferimento dei risultati.

Una crescita scientifica e culturale del nostro sistema sanitario è rappresentata proprio dall'interazione positiva tra istituzioni diverse, quali, in particolare, gli IRCCS, gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali (IZS), le Università e altre istituzioni. Tali collaborazioni rappresentano l'elemento trainante della ricerca sanitaria e assicurano il rapido trasferimento dei risultati a livello dell'SSN grazie all'interscambio tecnologico e metodologico tra settori diversi.

Un esempio da cui risulta l'importanza delle cosiddette azioni coordinate e multicentriche – nelle quali già esiste un'integrazione tra ricerca degli IRCCS, delle Università e dell'ISS – riguarda il settore della "ricerca su argomenti ad alto rischio" che difficilmente può essere affrontata, in termini di costo-efficacia, da una singola istituzione, poiché necessita di uno sforzo finanziario spesso superiore ai risultati attesi a breve termine.

Tradurre la ricerca in risultati clinici e sostenere l'attività e gli obiettivi dell'SSN è lo scopo principale del nuovo ISS, anche dopo la riforma iniziata nel 2001 che lo ha dotato di autonomia amministrativa e organizzativa. Pur restando l'organo tecnico-scientifico dell'SSN, l'ISS apre il suo ventaglio di collaborazioni anche all'esterno di questa rete. Infatti, molti dei nuovi filoni di studi condotti in Istituto derivano da co-finanziamenti tra i fondi messi a disposizione dal Ministero della Salute ed enti privati interessati a sviluppare l'applicazione delle ricerche.

In particolare, in collaborazione con importanti centri clinici italiani l'Istituto conduce la sperimentazione del vaccino per la Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*, AIDS), basato sulla proteina TAT che ha già trovato applicazione sull'uomo con il completamento della fase I. I finanziamenti assicurati da parte del Ministero della Salute e da parte del Ministero degli Affari Esteri (MAE) permetteranno di continuare e completare la fase II sia in Italia che in Africa.

L'Istituto partecipa, inoltre, alle sperimentazioni cliniche più avanzate per l'utilizzazione di nuovi farmaci antiretrovirali e alla definizione della loro migliore combinazione in termini di efficacia e di sicurezza. Importanti risultati si sono poi ottenuti nella ricerca dei meccanismi della trasmissione materno-infantile del virus dell'immunodeficienza umana (*Human Immunodeficiency Virus,* HIV).

Le ricerche sul cancro, originate in seguito all'accordo Italia-USA, siglato nel marzo 2003 dal Ministro della Salute e dal Segretario del Dipartimento della sanità e dei servizi umani degli Stati Uniti, rappresentano una delle frontiere più promettenti e avanzate della ricerca contro i tumori. La collaborazione ha sortito importanti risultati sia nei termini di un sistema nazionale che agisce in maniera coordinata sia nei termini di obiettivi scientifici che fanno intravedere dallo studio dei MiR la generazione di una nuova famiglia di farmaci ad attività antineoplastica e dallo studio della siero- e fosfo-proteomica la possibilità di identificare nuovi marcatori precoci di diagnosi dei tumori.

Altro importante capitolo della lotta contro il cancro è rappresentato dalla sperimentazione clinica, italiana ed europea, coordinata dall'ISS, di vaccini per curare e prevenire il cancro. Si tratta di preparati in grado di indurre un'efficace risposta immunitaria o contro le cellule di un tumore già presente o contro virus coinvolti nella formazione di alcuni tipi di tumore. Di questa area di ricerca fa parte anche il brevetto dell'Istituto delle cellule dendritiche, che sono particolari tipi di cellule capaci di innescare la risposta immune e che possono essere pertanto impiegate in strategie di vaccinazione terapeutica in pazienti affetti da tumore.

Tra i nuovissimi ambiti di ricerca in medicina l'ISS è impegnato nel coordinamento della ricerca nazionale sulle cellule staminali. Questo programma prevede ricerche sperimentali cliniche, precliniche e cliniche, in particolare per quanto riguarda gli studi sulle cellule staminali post-natali e adulte. Queste ricerche hanno come obiettivo la rigenerazione di tessuti irreversibilmente degenerati da patologie come le malattie neurodegenerative o le miocardiopatie coronariche, e saranno condotte, oltre che da ricercatori dell'ISS, anche dai gruppi di ricerca nazionali più qualificati.

La ricerca dell'ISS nel settore della lotta alle malattie infettive si distingue per la generazione di vaccini e terapie antinfettive. Avanzate biotecnologie mediche hanno condotto all'uso degli inibitori delle proteasi e di anticorpi umani, capaci di contrastare efficacemente la cura di patologie opportunistiche nel soggetto HIV positivo come la candidosi o il sarcoma di Kaposi. Anche la Sindrome Respiratoria Acuta Grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS), altri agenti infettivi di probabile uso bioterroristico e influenza aviaria sono oggetto di studio da parte dei ricercatori dell'ISS, con particolare riguardo alla diagnostica rapida di questi patogeni. Un'importante ricerca multicentrica, condotta dall'ISS in collaborazione con il Ministero della Salute, ha avuto come obiettivo primario la definizione di una mappa sul territorio nazionale delle principali patologie infettive gravi associate all'incidenza degli agenti patogeni e della loro sensibilità e resistenza agli antibiotici.

Un'altra importante ricerca portata avanti dall'Istituto si è rivolta alla caratterizzazione dei differenti ceppi virali della BSE, lo stesso ceppo virale che causa la variante umana della malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD): tra i risultati c'è stato anche un brevetto dell'ISS di un test diagnostico capace di inattivare i prioni nei cibi precotti.

Il Ministero della Salute ha inoltre affidato all'ISS la valutazione degli esiti di alcune prestazioni sanitarie effettuate nelle diverse strutture pubbliche italiane: esiti di *by-pass* aorto-coronarico, di artroprotesi d'anca, di radioterapia del carcinoma mammario e di trapianto di organo. Scopo principale di tali studi è stimolare il miglioramento di tutti i centri attraverso la comparazione dei risultati.

Attività di eccellenza dell'ISS è rappresentata anche da studi sulla sicurezza alimentare e ambientale. In Istituto vengono studiati i metodi più efficaci e più sensibili per rivelare l'eventuale tossicità di sostanze o agenti batterici o virali presenti nel mare, nei laghi, nei fiumi o ancora di sostanze presenti nelle acque destinate al consumo umano.

Diversi filoni di ricerca si occupano delle sostanze presenti nell'aria, nel terreno, nell'ambiente domestico, il cosiddetto "inquinamento *indoor*" per cercare di capire come e se influiscono nell'insorgenza di diverse patologie, in particolare quelle della riproduzione.

Su incarico del Ministero della Salute dall'anno 2010 l'ISS ha il compito di coordinare il processo di partecipazione italiana nei progetti per le fasi preparatorie per la creazione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (*European Strategy Forum on Research Infrastructures*, ESFRI), con un particolare impegno nel settore della ricerca traslazionale in biomedicina (progetto *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*, EATRIS), della ricerca clinica (*European Clinical Research Infrastructure Network*, ECRIN) e delle biobanche (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*; BBMRI), armonizzando lo sviluppo e le attività dei relativi nodi nazionali.

Una menzione particolare meritano poi le attività svolte a livello internazionale, in quanto l'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche e promuove e realizza progetti finanziati da enti multilaterali (es. *World Health Organization*, WHO; *United Nations Children's Fund*, UNICEF; UE) o dal Governo italiano (MAE) in Paesi prioritari per il Governo stesso. Tra le attività internazionali c'è anche quella della formazione di quadri dirigenti manageriali a livello internazionale, con il finanziamento del MAE e un'importante presenza

della WHO, di cui l'Istituto è Centro collaborativo. L'ISS, inoltre, contribuisce fattivamente alla progettazione e alla realizzazione di iniziative scientifiche e divulgative in vari Paesi attraverso la rete degli addetti scientifici italiani.

È pertanto un doppio binario quello che attraversa la vita dell'ISS e è quello che coniuga ricerca e servizio nel tutelare la salute della collettività attraverso la ricerca da portare sul letto del paziente, ma anche dell'attività di valutazione e di controllo sanitario tesa alla prevenzione e alla protezione della salute pubblica. Una missione che oggi, per volontà del Ministero della Salute, si arricchisce dello studio della valutazione degli esiti delle applicazioni terapeutiche in modo da orientare e stimolare la qualità dei servizi sanitari.

L'attività di ricerca effettuata in Istituto, dunque, oltre a tradursi in un diretto investimento sociale grazie ai suoi risvolti applicativi, continua a garantire l'acquisizione di rigore metodologico e competenza professionale mirati a una sempre migliore qualificazione tecnico-scientifica dei ricercatori dando luogo a una considerevole produzione di articoli su riviste scientifiche nazionali e internazionali, di comunicazioni a congressi, di rapporti tecnici, di opere monografiche e capitoli di monografie.

La Figura 1 riporta il numero di pubblicazioni indicizzate nello *Science Citation Index* nel 2012.

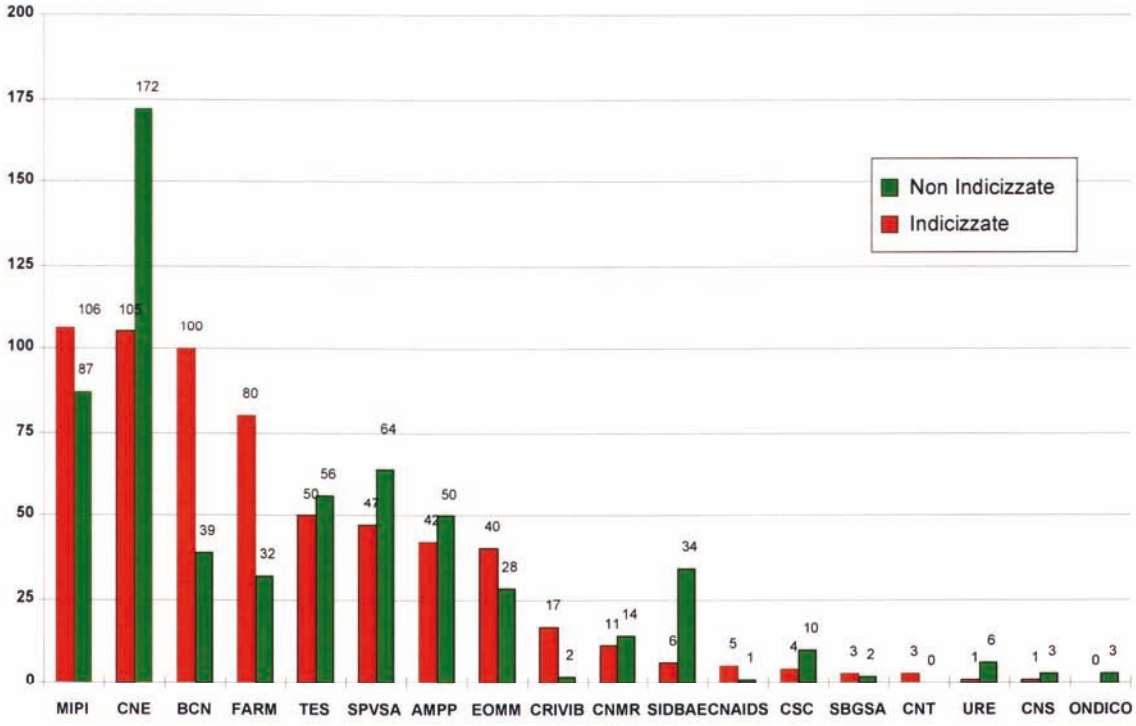



**Figura 1. Numero di pubblicazioni prodotte nel 2012 suddivise per struttura**

La Figura 2 riporta i dati relativi alle pubblicazioni con Impact Factor (IF), così come definito dall'ISI (*Institute for Scientific Information*), e IF "normalizzato" (secondo quanto riportato nella Circolare del Ministero della Salute del 30 maggio 2002 (Prot. RS.3°-ICS/RC-120, Punto 1: Punteggio attribuibile per i prodotti scientifici e produttività scientifica).

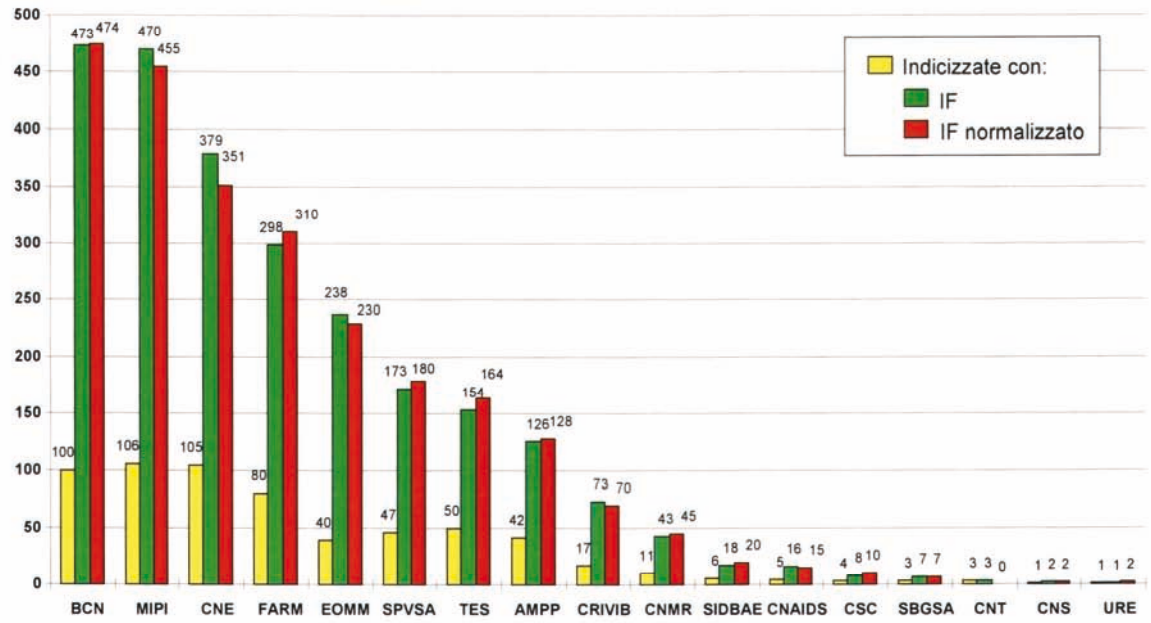



**Figura 2. Pubblicazioni 2012 indicizzate con i valori di IF e IF normalizzato per struttura**

L'andamento delle pubblicazioni ISS con IF negli anni 2000-2012 è riportato in Figura 3.

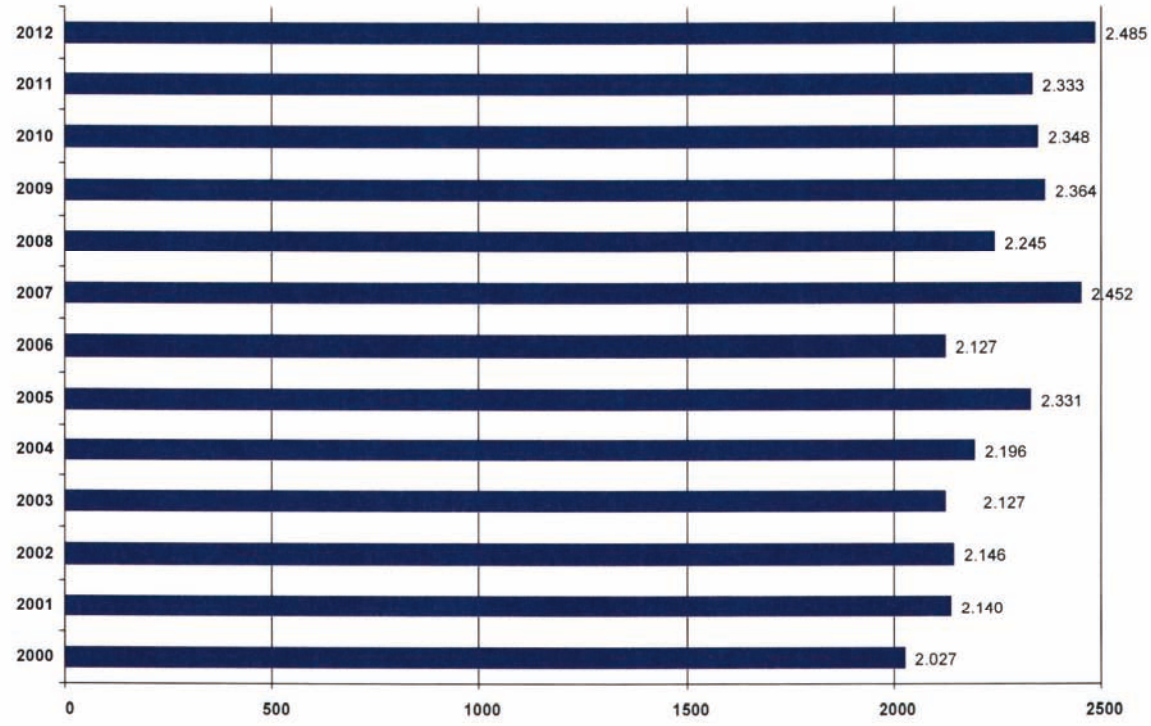



**Figura 3. IF totale delle pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS dal 2000 al 2012**

# Attività di controllo, prevenzione, consulenza

L'Istituto svolge dalla sua fondazione attività di controllo, consulenza e ispezione nei settori di sua competenza: dalla patologia infettiva (identificazione e tipizzazione di virus, sorveglianza delle malattie infettive, ecc.) ai settori dell'ambiente (controllo sul territorio e negli ambienti confinati), degli alimenti (conservazione o contaminazione di cibi, nuove tecnologie alimentari, valutazione della sicurezza d'uso e delle piante transgeniche, ecc.), dei farmaci (medicinali, sieri e vaccini per uso umano e veterinario) e delle tecnologie biomediche.

Tale attività, svolta dall'Istituto in qualità di massimo organo centrale di consulenza scientifico-tecnica dello Stato, si è andata progressivamente ampliando, sia in riferimento alla quantità degli interventi, sia in relazione all'evoluzione degli ambiti di indagine riferiti al comparto della sanità pubblica.

Questo tipo di azioni, in merito alle quali l'ISS svolge per legge compiti di indirizzo e di coordinamento, continua a rappresentare occasione di stimolo per le strutture periferiche dell'SSN e di potenziamento degli organi tecnici presenti sul territorio nell'azione di sorveglianza e tutela dell'ambiente di vita.

I servizi prestati dall'Istituto nei settori istituzionali, oltre a dare conto delle specifiche competenze professionali del personale, costituiscono un consistente afflusso di entrate la cui entità si è accresciuta negli anni sia in relazione a un sempre più cospicuo numero di interventi, sia in corrispondenza degli aggiornamenti tariffari delle prestazioni.

Tutti i Dipartimenti/Centri/Servizi, in misura maggiore o minore, erogano attività di controllo, valutazione e parere (Figura 4), alcune volte anche in conseguenza alla partecipazione di esperti ISS a commissioni, gruppi di studio, gruppi di lavoro, ecc. (Figura 5).

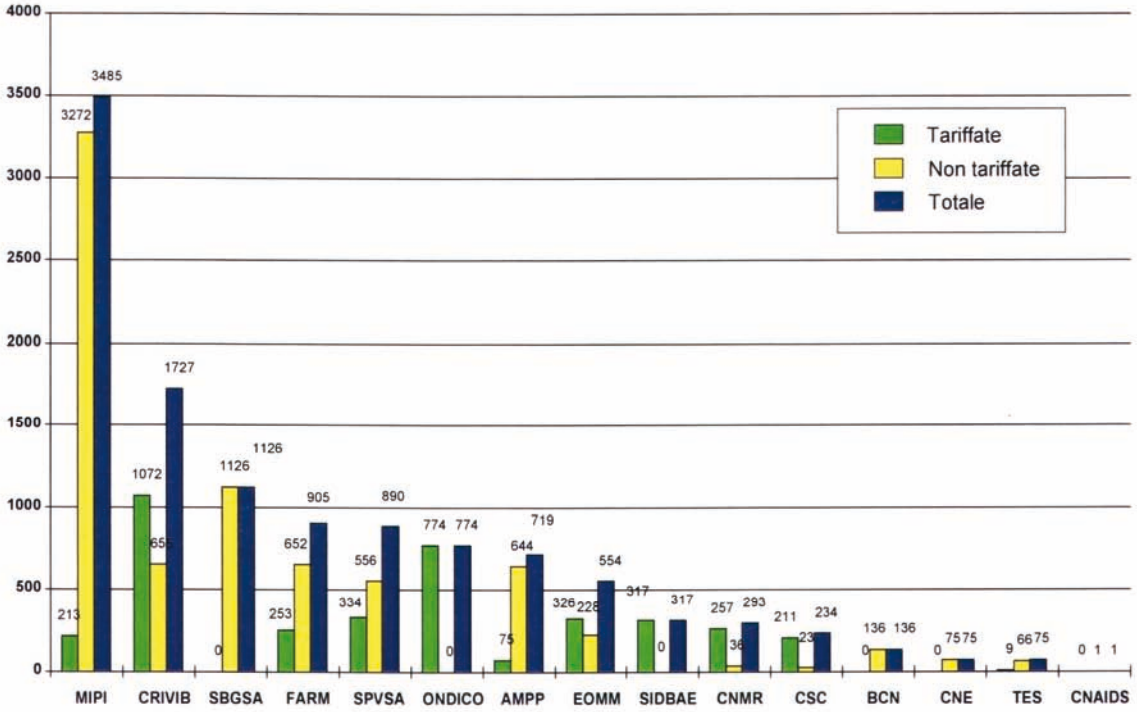



**Figura 4. Controlli, valutazioni e pareri effettuati dall'ISS divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi**

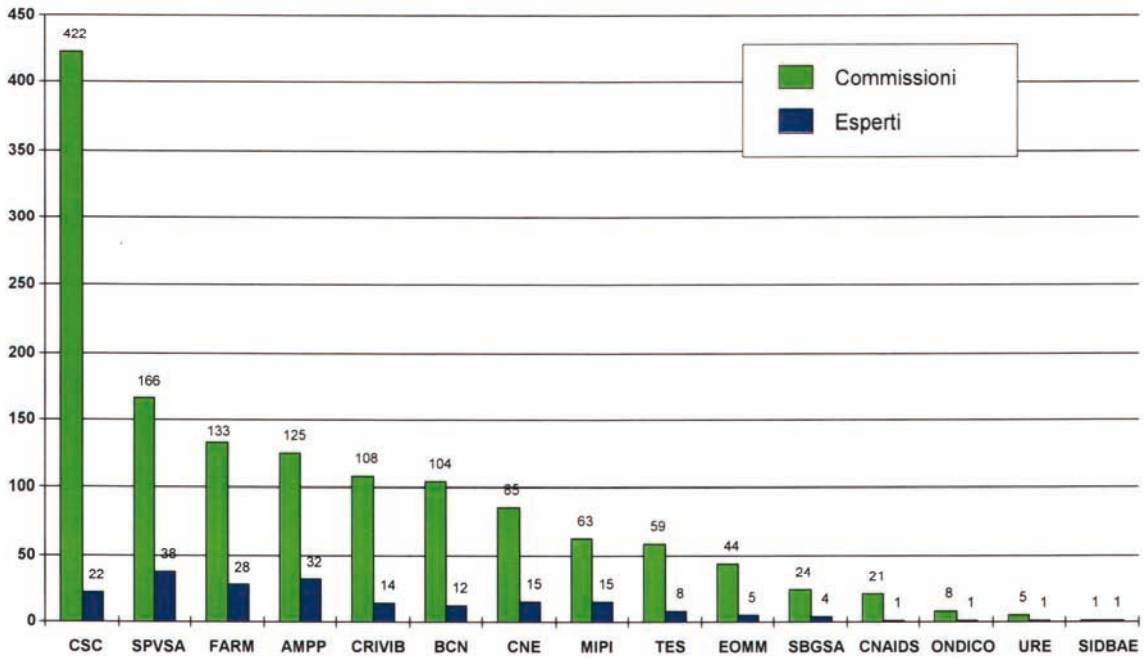



**Figura 5. Esperti dell'ISS per Commissioni, Gruppi di studio, Sopralluoghi, ecc. divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi**

Alle attività ordinarie effettuate dall'Istituto si sono sempre affiancati interventi di carattere straordinario legati a emergenze sanitarie, su richiesta delle amministrazioni centrali o regionali, per la messa a punto di metodi di analisi, linee guida e sistemi di sorveglianza.

Nella mappa degli eventi storici che hanno coinvolto l'iniziativa dell'Istituto, spesso con ingente impiego di risorse umane e di tempo, si evidenziano, tra gli altri, alcuni episodi che hanno registrato una forte ricaduta sul piano sanitario e ambientale.

Nel 1976 l'inquinamento da diossina a Seveso ha determinato la creazione *in loco* di una sezione distaccata dell'Istituto per il controllo della sostanza inquinante nell'ambiente.

Nel 1986, a seguito dei fenomeni di contaminazione radioattiva provocata dall'evento di Chernobyl, si è originata un'intensa attività di ricerca a supporto della consulenza tecnica necessaria per i provvedimenti di emergenza.

Più recentemente, altri scenari di rischio sanitario hanno investito l'azione di accertamento e monitoraggio dell'Istituto. Nel 1998 l'ISS, coadiuvato da un comitato di esperti internazionali, ha coordinato un programma di sperimentazioni multicentriche a livello nazionale sul ruolo in campo oncologico dei medicinali impiegati nel Multitrattamento Di Bella.

Nel 1999 l'episodio, registrato in Belgio, di contaminazione da xenobiotici in alcuni alimenti per uso umano e zootecnico ha visto l'intervento operativo dell'Istituto nell'elaborazione di linee guida per l'individuazione di rischi tossicologici reali nella produzione e distribuzione alimentare in Italia.

Nel 2001, in conseguenza dell'emergenza antrace e nell'ipotesi di un'immissione volontaria di spore nell'ambiente, l'Istituto ha dato corso allo sviluppo di un protocollo diagnostico per l'identificazione di questo microrganismo. Parallelamente è stata avviata una approfondita riflessione sulle tematiche della biosicurezza.

Nel 2005, la minaccia reale per una nuova pandemia influenzale rappresentata dalla diffusione e aggressività del virus influenzale H5N1 (influenza aviaria), che potrebbe essere una

conseguenza di mutazioni o ricombinazioni fra questo virus aviario e uno umano stagionale. Contro questa possibile evenienza le uniche armi specifiche di contrasto sono costituite da farmaci antivirali e soprattutto un nuovo vaccino specificamente diretto contro l'emergere di un nuovo virus pandemico.

Per quanto attiene ai farmaci antivirali, l'ISS, anche in collaborazione con varie università, sta saggiando le attività antivirali di composti efficaci e poco costosi appartenenti alla famiglia delle clorochine nonché l'uso antinfluenzale di peptidi derivanti da anticorpi inibitori dell'emoagglutinina virale. I risultati preliminari di queste ricerche hanno già offerto dati incoraggianti. Mentre per quanto attiene al vaccino, l'ISS è parte di un progetto europeo che in prima linea sta costruendo un vaccino ottenuto esclusivamente su colture cellulari senza l'uso di uova embrionate di pollo (progetto FLUPAN).

L'ISS coordina anche la rete nazionale dei laboratori dell'influenza che, come centro di riferimento, assicura la rapidità e la qualità della diagnosi di virus influenzali nel nostro Paese, costituendo questo un caposaldo per la preparazione a un'eventuale pandemia.

Infine, nei mesi di luglio e agosto del 2007 le autorità sanitarie locali della provincia di Ravenna hanno osservato un insolito numero di casi febbrili che nei media venivano attribuiti a casi di febbre da pappataci. Le autorità sanitarie locali chiedevano allora l'intervento dell'Istituto che dimostrava che tali casi erano originati da un'epidemia di febbre Chikungunya, probabilmente trasmessa da *Aedes albopictus*, cioè la cosiddetta zanzara tigre. All'interno dell'ISS veniva organizzato un gruppo *ad hoc* di epidemiologi, virologi e parassitologi per seguire l'evoluzione dell'epidemia, assicurare il sostegno diagnostico e formativo e offrire specifica e continua consulenza alle autorità locali per il controllo dell'epidemia stessa. Tale gruppo ha contribuito ad elaborare sia strategie di intervento e linee guida per combattere la virosi Chikungunya e per il controllo del vettore che un protocollo operativo di interventi di disinfestazione al fine di isolare e circoscrivere l'area dove si è verificato uno o più casi di febbre da Chikungunya virus.

Il 2008 è stato un anno cruciale per l'Istituto e per tutto il Paese. L'emergenza dei rifiuti in Campania ha attratto molta attenzione per cercare di risolvere un problema scottante da vari punti di vista da quello sanitario a quello ambientale, da quello politico a quello sociale. Gli sforzi congiunti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'ISS, della Regione Campania e di tutti gli altri attori coinvolti hanno portato all'elaborazione di un "Piano di intervento operativo sulla salute per l'emergenza rifiuti in Campania", nel quale sono state individuate tre principali linee di attività: i) la corretta informazione al pubblico su eventuali rischi per la salute derivanti dall'accumulo dei rifiuti e del loro smaltimento; ii) l'aggiornamento permanente degli operatori sanitari; iii) il monitoraggio di salute, ambiente e alimenti. Il problema dei rifiuti in Campania ha continuato ad avere una rilevanza di carattere nazionale che ha richiesto ancora interventi di carattere straordinario. Sono stati emessi pareri anche di natura tossicologica, effettuati sopralluoghi, svolte indagini analitiche e monitoraggi soprattutto per la ricerca di microinquinanti quali diossina e metalli pesanti e specifiche indagini epidemiologiche. Inoltre sono state condotte indagini per la ricerca di sostanze volatili in prossimità di discariche.

Nell'estate 2008 si è vissuta anche l'emergenza provocata dall'insorgenza, nella Regione Emilia-Romagna e in Veneto, di alcuni casi umani di meningo-encefalite da *West Nile Virus* (WNV). Il WNV è stato isolato per la prima volta in Uganda, nel distretto del West Nile, da cui prende il nome, nel 1937. La circolazione del virus nell'ambito territoriale delle Regioni coinvolte è stata confermata dalla segnalazione di casi negli equidi e nei volatili; anche in questo caso l'Istituto ha messo a disposizione un team di ricercatori epidemiologi, virologi e parassitologi per le opportune indagini da condurre *in loco*.

Nel corso del 2012 si è fatto ancora fronte ad emergenze relative a focolai epidemici causati da WNV, che hanno richiesto attività di tipo diagnostico e di controllo, nonché la messa a punto di reti di sorveglianza eziologica.

Altrettanto importante, nell'ambito dell'attività di prevenzione e controllo, è stata la determinazione che ha portato all'istituzione dei Registri nazionali epidemiologici. I Registri nazionali sono strutture epidemiologiche che realizzano la raccolta, continua e completa, la registrazione, la conservazione e l'elaborazione dei dati relativi ai pazienti affetti da determinate patologie, identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di ricerca epidemiologica permette di conoscere l'incidenza della patologia, nonché le sue fluttuazioni nello spazio e nel tempo. I registri consentono di verificare l'efficienza, in termini di organizzazione e di funzionamento, sia dell'efficacia delle azioni di prevenzione intraprese sia delle scelte sanitarie effettuate. Si tratta di reti di sorveglianza di eccellenza, come quella del Centro Operativo AIDS (COA) che ogni anno segue l'andamento dell'infezione nel Paese disegnando una mappa della diffusione del virus in tutta Italia. Tra le più recenti reti epidemiologiche occorre citare il Registro della malattia di Creutzfeldt-Jakob, in cui vengono segnalati tutti i casi della patologia presenti in Italia e dei relativi decessi, e quello delle malattie rare, che stima l'incidenza di patologie a bassa prevalenza e che ha di conseguenza una particolare valenza socio-sanitaria per la valutazione dei bisogni e dell'assistenza di queste patologie poco conosciute e quindi di difficile gestione.

Importanti studi epidemiologici esistono anche sui fattori di rischio ambientali con l'obiettivo della tutela della sicurezza dei lavoratori (studio sulla correlazione tra l'insorgenza di patologie oncologiche ed esposizione all'amianto o a sorgenti elettromagnetiche).

Sono nate poi due importanti Carte del rischio, quella cardiovascolare e quella del rischio polmonare, per calcolare la possibilità di contrarre patologie cardiovascolari o respiratorie in dipendenza dagli stili di vita e dai fattori di rischio individuali.

Con l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga l'Istituto mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN 2002-2004 sulla promozione degli stili di vita salutari attraverso la diffusione di attività di controllo e di riduzione dei fattori di rischio.

In ottemperanza al mandato della Legge 40/2004 (art. n. 11 e 15), è stato avviato Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA), degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime. Esso svolge diverse attività: censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale; censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti; raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime; esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere.

Nel corso del 2012 l'Istituto ha partecipato a numerose "emergenze" sanitarie che hanno colpito il Paese, emettendo pareri e offrendo supporto tecnico-scientifico agli Enti territoriali. Tra tali emergenze si sono affrontate quelle relative al naufragio presso l'isola del Giglio della nave da crociera "Costa Concordia" e al caso dell'azienda siderurgica ILVA di Taranto, effettuando specifiche valutazioni di rischio igienico-sanitario.

Si è conclusa inoltre l'analisi dei risultati provenienti dallo studio CometeS condotto per valutare, attraverso la sorveglianza PASSI, gli effetti a distanza del terremoto all'Aquila del 2009 sulla salute della popolazione colpita e destinato a ricavare indicazioni per orientare meglio le politiche e i servizi sanitari e per migliorare le conoscenze su gli effetti dei disastri naturali che durano nel tempo.

In relazione alla richiesta di effettuare una valutazione del rischio connesso all'utilizzo delle sigarette elettroniche contenenti nicotina, in particolare sui minori, l'Istituto ha emesso un

parere alla luce delle informazioni disponibili affermando che, ad oggi, gli studi sull'efficacia delle sigarette elettroniche contenenti nicotina utilizzate per la disassuefazione da fumo di tabacco non possono essere ritenuti conclusivi.

# Attività di formazione

## Quadro di riferimento e attività pregresse

L'ISS può vantare una consolidata e apprezzata esperienza nel campo della formazione continua nel settore della sanità pubblica. Tale attività ha testimoniato, dalla fine degli anni '70 ad oggi, un progressivo sviluppo qualitativo e quantitativo. Negli anni '80 si sono affiancati ai corsi di perfezionamento in sanità pubblica destinati al personale delle strutture sanitarie pubbliche progetti speciali di formazione sia a livello nazionale, per esempio nell'ambito del Piano nazionale di formazione sull'AIDS, sia sul versante dei rapporti internazionali, in collaborazione con il MAE tramite corsi per manager sanitari dei Paesi in via di sviluppo, emergenti e in transizione. Negli anni '90 e dall'anno 2000, sono stati organizzati corsi master o di specializzazione universitaria su tematiche quali: il *management* sanitario, lo sviluppo delle risorse umane, la promozione della salute, gli stili di vita salutari, la prevenzione di malattie croniche e altri temi di rilevanza in sanità pubblica. Alcuni di questi percorsi si sono avvalsi anche delle tecnologie di formazione a distanza (FAD).

In particolare l'attività formativa si è notevolmente potenziata a seguito della Legge di riforma sanitaria 833/1978 che impegna l'Istituto nell'organizzazione di un'articolata attività didattica in collaborazione con le regioni, le università e le altre istituzioni pubbliche a carattere scientifico. Le iniziative sono, di consueto, pianificate su base annuale e, unitamente alle esigenze di formazione del personale dell'SSN, si basano sull'attività di ricerca dei dipartimenti e dei servizi tecnici dell'Istituto come pure si avvalgono del contributo di organismi internazionali, di altre istituzioni di ricerca e di associazioni professionali.

Le attività formative sono caratterizzate dall'approccio interdisciplinare degli argomenti e dall'attenzione alla appropriatezza dei metodi didattici rispetto ai contenuti. In particolare, vengono favoriti i metodi mirati allo scambio e all'utilizzazione di esperienze dei partecipanti tramite discussioni e lavori di gruppo, mentre, in altri casi, sono privilegiate esercitazioni all'uso di moderne tecnologie volte ad uniformare i metodi di laboratorio a livello nazionale. In ogni caso, viene fatto riferimento ai moderni principi di formazione dell'adulto (andragogia). Quando opportuno e sostenibile, le attività di formazione vengono anche erogate in sedi decentrate, solitamente presso strutture dell'SSN o Università con il fine di avvicinare l'*expertise*, le conoscenze dell'ISS al territorio. Alternativamente si istituisce un processo di formazione "a cascata", ove responsabili regionali o di strutture dell'SSN operanti in varie regioni italiane vengono adeguatamente formati per replicare i percorsi formativi nelle proprie sedi di appartenenza.

L'impegno che l'ISS ha assunto nel campo della formazione ha posto la necessità di rivalutare la funzione formativa nell'ambito della sanità pubblica, privilegiando tematiche di portata innovativa, quali l'epidemiologia e la valutazione e organizzazione dei servizi. Investito del compito di fondare, su tali presupposti, una nuova cultura della formazione, l'ISS si è avvalso del contributo della WHO in termini di metodi didattici per l'auto-apprendimento e dei *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Atlanta come referente scientifico, puntando all'acquisizione, da parte degli operatori sanitari, di competenze epidemiologiche estese su tutto il territorio.

A partire dall'anno 1982, l'organizzazione e la gestione delle attività formative dell'Istituto si sono tradotte in piani annuali che hanno notevolmente stimolato le capacità di coordinamento tra le varie componenti dell'Istituto, consentendo anche lo svolgimento di corsi a carattere intersettoriale.

Nel quadro delle attività di respiro internazionale, dal gennaio 1988 il MAE (Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo), l'ISS e la WHO hanno promosso lo svolgimento di un *International Master Course for Health Management* (Corso internazionale per la gestione dei servizi sanitari – ICHM) di durata annuale, con sede presso l'Istituto. Sempre nell'ambito dei rapporti con la WHO, l'Istituto ha attivato corsi di formazione per medici e veterinari in Italia e all'estero, organizzati dal Centro di collaborazione WHO per la ricerca e la formazione nell'ambito della sanità pubblica veterinaria.

L'Istituto ha direttamente promosso e realizzato specifici corsi di formazione del personale delle aziende sanitarie, allo scopo di approfondire principi e metodi finalizzati alla progettazione, realizzazione e valutazione di progetti didattici. L'esperienza consolidata in questo ambito si è sviluppata anche in termini di attenzione ai problemi della didattica quale disciplina, ponendo le basi per l'uso di un linguaggio e di modelli condivisi nella formazione. In questo settore l'Istituto si avvale di metodi didattici innovativi, tra i quali figura preminentemente il *Problem-Based Learning* (PBL), un approccio metodologico solidamente acquisito dall'ISS che, per diversi anni, ha ricoperto il ruolo di centro collaborativo WHO relativamente all'apprendimento per problemi nella formazione delle professioni sanitarie (WHO *Collaborating Centre for Problem-Based Learning in Health Professions Education*). Nell'ambito delle iniziative di lotta all'AIDS disposte dalla Legge 135/1990, l'Istituto è stato incaricato dall'apposita Commissione nazionale di formare il personale dei reparti di ricovero per malattie infettive e degli altri reparti di cura per malati di AIDS. L'attività svolta dall'Istituto ha sollevato l'attenzione scientifica internazionale e ha procurato all'ente un coinvolgimento da protagonista nella stesura delle linee guida WHO per la formazione alla lotta e al controllo della diffusione dell'infezione da HIV. Inoltre, la Comunità Europea (CE) ha invitato l'Istituto a divenire centro di collaborazione CEE per la formazione in materia di AIDS e tossicodipendenze, e AIDS e scuola.

L'attuale veste giuridica dell'ISS quale ente di diritto pubblico dotato di autonomia scientifica, organizzativa, amministrativa e contabile (DPR n. 70 del 20/01/2001) prevede, tra le quattro funzioni principali, quella della formazione, unitamente alla ricerca, alla sperimentazione e al controllo in materia di salute pubblica. Ne consegue che le attività di formazione hanno assunto in questi anni un valore preminente nel ruolo di supporto tecnico-scientifico che l'Istituto svolge nel contesto dell'SSN. Non a caso il PSN 1998-2000 indicò la formazione tra le strategie utili all'attuazione dei processi di cambiamento e riorganizzazione dell'SSN. L'attività formativa dell'ISS è stata, da allora, ulteriormente estesa al fine di abbracciare nuove tematiche quali: l'economia sanitaria, la gestione e il management dei servizi sanitari, la formazione del personale degli uffici di formazione, l'organizzazione e la gestione degli Uffici per le Relazioni con il Pubblico, la comunicazione scientifica e la formazione per dirigenti e formatori di *hospice*. In particolare, a partire dal 1999, si è dato avvio ad un percorso formativo per la sperimentazione di modelli avanzati di comunicazione pubblica, sempre più adeguati alla soddisfazione di specifiche esigenze.

La normativa successiva (DPR 484/1997 e DL.vo 229/1999), il PSN 1998-2000 e il PSN 2002-2004 ha identificato con chiarezza obiettivi e strategie di sviluppo della formazione del personale sanitario e le necessità, sia istituzionali che professionali, di accreditamento degli enti e degli operatori, mediante un attento rapporto con le amministrazioni regionali e aziendali, oltre che con tutti i partner tecnici e scientifici che operano nel sistema, dalle società scientifiche agli ordini professionali.

## Proposta di una Scuola Nazionale di Sanità Pubblica

L'ISS, contestualmente al proprio mandato definito dalla normativa di riforma, ha attivato a fine anni '90, in via propositiva e con risorse intramurarie, un progetto speciale che mirava a definire l'architettura e i processi operativi di una Scuola Nazionale di Sanità Pubblica (SNSP). Il progetto intendeva completare l'offerta formativa nazionale, riconducibile alle seguenti tipologie:

- corsi di specializzazione quadriennali in igiene e medicina preventiva, offerti da molte facoltà di Medicina;
- corsi di perfezionamento annuali o biennali in gestione dei servizi sanitari, epidemiologia o economia sanitaria, curati analogamente dalle facoltà di medicina, spesso in collaborazione con facoltà di economia;
- corsi brevi di addestramento e aggiornamento (tra i quali alcuni curati anche dall'ISS);
- corsi master offerti da varie entità, pubbliche e private, per lo più a offrire formazione specifica in ambiti settoriali quali l'epidemiologia, la direzione sanitaria, il controllo di gestione nelle ASL, la gestione e il miglioramento continuo della qualità e similari.

La normativa di riferimento era la seguente:

- DL.vo 502/92, art. 7;
- DPR 484/97, art. 4, art. 7;
- DL.vo 229/99, art. 16-bis, art. 16-quinquies;
- PSN 2002-2004 progetto 4 (che prevedeva il potenziamento dei fattori di sviluppo della sanità) e progetto 5 (che proponeva la realizzazione di una formazione permanente di alto livello in medicina e in sanità).

**SCUOLA NAZIONALE DI SALUTE PUBBLICA**

**Servizi di governo**

- Centro direzionale e amministrativo presso l'ISS;
- Unità di metodologia didattica e valutazione presso l'ISS;
- Unità di gestione della formazione residenziale presso le sedi periferiche, universitarie o accreditate che collaboreranno alla rete di erogazione;
- Unità di gestione della formazione a distanza e centro servizi presso l'ISS;
- Sistema informativo e di manutenzione e gestione informatica e delle telecomunicazioni.

**Funzioni**

- Direzione strategica, negoziazione e rappresentanza, sede del centro di responsabilità e del centro di costo relativo alla scuola;
- Formazione dei formatori, omogeneità e sviluppo didattico, innovazione metodologica, docimologia e valutazione interna ed esterna;
- Formazione in aula, disegno e sviluppo del materiale didattico, valutazioni ed esami in sede;
- Amministrazione, manutenzione e gestione della comunicazione, sviluppo, disegno e disseminazione del materiale didattico, valutazioni a distanza;
- Gestione dell'informazione, elaborazione dati, gestione tecnologica, stazioni informatiche e *mirror*.

**Obiettivi**

- Fornire agli operatori sanitari aggiornati strumenti di conoscenza e capacità, ma anche di cultura e di orientamento, che il corso tradizionale di studi non ha permesso di acquisire in modo coordinato e continuativo;
- Permettere ai partecipanti di acquisire e applicare tecniche preventive, promotive, curative e gestionali che contribuiscano al miglioramento sistematico della qualità della vita attraverso l'uso ottimale delle risorse disponibili.

**Destinatari**

Operatori sanitari dell'SSN con incarico di:

- Dirigenza strategica di azienda USL, azienda ospedaliera e presidio ospedaliero;
- Dirigenza di struttura complessa ovvero distretto e Dipartimento di prevenzione;
- Dirigenti di ufficio e/o servizio con collocazione strategica all'interno dell'ente aziendale sanitario (es. ufficio infermieristico, ufficio epidemiologico, ufficio di piano, controllo di gestione);
- Giovani professionisti che desiderino qualificarsi in un ambito professionale rilevante all'interno dell'offerta formativa della Scuola.

L'offerta formativa del progetto prevedeva un *core curriculum* costituito da moduli obbligatori, per fornire le conoscenze fondamentali sui temi della sanità pubblica, e da moduli specialistici per esplorare in dettaglio aspetti inerenti le quattro aree di concentrazione su cui il curriculum veniva organizzato, ovvero: l'epidemiologia e la biostatistica finalizzate al governo del sistema; la comunicazione, l'informazione e il marketing sociale per la promozione della salute; il management e la direzione strategica dei servizi; il dipartimento di sanità pubblica aziendale e le funzioni inerenti. Si proponeva che i moduli specialistici fossero fruibili anche in sequenza non rigida con gli altri moduli e venissero valutati attraverso un sistema di crediti formativi europei, per garantire la spendibilità degli stessi anche in altri Stati membri, in conformità con il nuovo sistema valutativo dell'università italiana. Tutto questo per permettere utili interazioni con l'università e una maggiore integrazione dei percorsi didattici dei master di secondo livello di argomento affine, con cui fosse possibile concertare l'erogazione di moduli didattici reciprocamente validati.

Il partecipante, con il supporto tutoriale fornito dalla Scuola, poteva così costruire un piano di studi individuale selezionando i moduli che garantissero il raggiungimento della finalità didattica relativa al proprio profilo professionale e al proprio bisogno formativo e la sequenza degli stessi più confacente alle proprie conoscenze pregresse e ai limiti di tempo e di lavoro che inevitabilmente ne condizionano la disponibilità allo studio e alla frequenza.

Questo assetto formativo è stato parzialmente sperimentato con successo nel biennio 2007-2008 e 2008-2009 con percorsi modulari di corsi FAD organizzati in convenzione con l'Università LUM di Bari. Nel 2009-2010 inoltre è stata avviata una collaborazione con il Libero Istituto Universitario Carlo Cattaneo (LIUC) di Castellanza e con la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) per l'implementazione di un Master biennale sulla *clinical governance* che è stato finanziato anche per l'anno accademico 2011-2012, a seguito dei positivi risultati raggiunti. La componente FAD ad alta interazione, con la presenza di aule virtuali per permettere la massima cooperazione tra i piccoli gruppi in apprendimento sulla "Continuità Assistenziale", è stata sviluppata e coordinata dall'Ufficio Relazione Esterne (URE).

In Figura 6 sono riportati i dati sull'attività di formazione svolta nel 2012 (corsi e docenti).

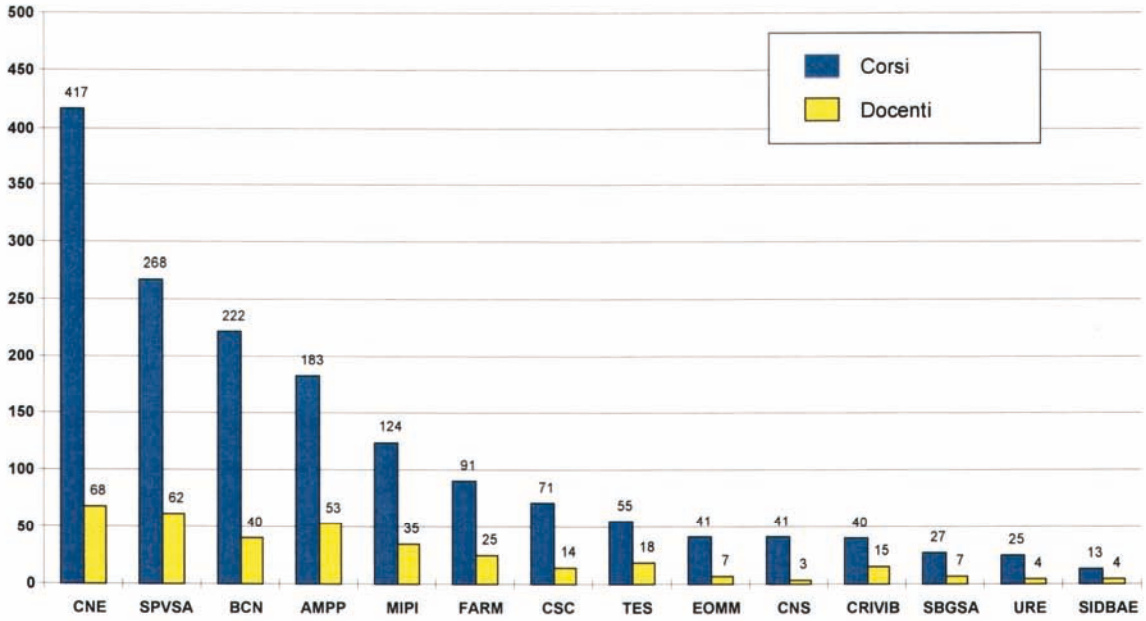



**Figura 6. Ricercatori dell'ISS come docenti a corsi e numero dei corsi stessi divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi**

## Scelte programmatiche dell'Istituto Superiore di Sanità

Nell'impostazione che l'ISS ha inteso perseguire per razionalizzare e riorganizzare la propria offerta formativa contano quattro dimensioni essenziali:

- il rapporto con la committenza, rappresentata da un lato dal Ministero della Salute e dalle strutture tecniche, scientifiche e formative centrali e, dall'altro, dalle amministrazioni periferiche del sistema sanitario, rappresentate a loro volta dalle Regioni e, nel nuovo ruolo che la riforma costituzionale attribuisce loro, dalle Aziende Sanitarie territoriali e ospedaliere, dalle società scientifiche e dagli enti accreditati per l'erogazione di formazione continua;
- la concertazione e le sinergie attivabili con gli enti formativi per eccellenza, ovvero le Università, nella loro articolazione dipartimentale e consortile;
- l'utenza individuale, a cui è necessario garantire un percorso culturalmente e scientificamente aggiornato, volto a precorrere e interpretare le istanze organizzative e tecnico-cognitive richieste dal sistema sanitario, secondo i paradigmi della nuova sanità pubblica definiti dalla WHO e dagli Stati membri;
- la proiezione nazionale e internazionale del sistema.

## Missione formativa dell'ente

L'obiettivo che l'ISS si è posto in questi anni consiste nella promozione dell'interesse sociale e collettivo attraverso la formazione di operatori scientificamente, tecnicamente ed eticamente qualificati, competenti, orientati al miglioramento sistematico della qualità della vita, capaci di utilizzare in maniera ottimale le risorse economiche e finanziarie del sistema, dialogando in maniera efficace con il cittadino e con gli altri settori della società civile e dell'organizzazione pubblica e privata che interagiscono con il sistema sanitario.

L'ambito di formazione, ricerca e intervento a cui l'ISS si ispira è rappresentato dall'azione concertata, inter e multi-disciplinare, che identifica e corregge i problemi di natura fisica, mentale, ambientale e sociale dell'individuo e della comunità, particolarmente dei gruppi più vulnerabili e marginali rispetto al sistema formale di erogazione dei servizi. Si tratta, pertanto, di formare operatori che abbiano la capacità di diagnosticare la patologia del sistema e delle sue componenti, oltre che degli individui e delle comunità che ne rappresentano i beneficiari; di definire e utilizzare strumenti promotivi e correttivi nel rispetto dei vincoli etici, economico-finanziari e tecnologici più appropriati; di formare gli altri operatori ed educare i cittadini a un bagaglio comportamentale rilevante per la persecuzione dei fini di salute che rappresentano la giustificazione dell'esistenza stessa dell'SSN, contribuendo al miglioramento continuo della qualità della vita, attraverso l'affinamento sistematico della qualità dei servizi.

## Nuova sanità pubblica e approccio didattico andragogico

È indubbio che il concetto di sanità pubblica sia in fase di continuo cambiamento, determinato da mutamenti demografici (con il progressivo invecchiamento della popolazione), da opportunità sempre maggiori di attraversare confini internazionali in tempi brevissimi, da fenomeni migratori di popolazioni con culture altamente differenziate, da mutamenti ambientali con conseguenze più o meno dirette sulla salute dei cittadini. È altrettanto vero che il cittadino, nella sua riconosciuta doppia valenza di utente e di beneficiario dell'SSN, è sempre più conscio del proprio diritto alla salute e al benessere e richiede al sistema prestazioni soddisfacenti dal punto di vista della qualità, il cui razionale sia anche comunicato adeguatamente in un contesto di piena informazione e partecipazione alle scelte terapeutiche e riabilitative che lo riguardano.

Tutto ciò rappresenta l'ambito applicativo al quale la funzione formativa dell'ISS intende rispondere, fornendo al personale sanitario quegli strumenti di conoscenza e capacità, ma anche di cultura e di atteggiamento, che il corso tradizionale di studi non ha permesso di acquisire in modo coordinato e continuativo precedentemente al conseguimento della laurea o della specializzazione. Si tratta, pertanto, di armonizzare aree cognitive e applicative che riguardano i quattro grandi segmenti dell'epidemiologia e della biostatistica da cui derivano i nuovi paradigmi della medicina dell'evidenza e della medicina predittiva; della comunicazione individuale e di comunità, del marketing sociale e della promozione della salute; della gestione e dell'organizzazione dei servizi sanitari, con il bagaglio cruciale di conoscenze che l'economia sanitaria e l'applicazione delle tecniche di economia aziendale ai sistemi sanitari propongono; infine, della prevenzione classica, sintetizzata nel sistema sanitario italiano dalle attribuzioni dei dipartimenti di prevenzione delle ASL.

Per quanto concerne le metodologie didattiche, è chiaro come il complesso e articolato bagaglio culturale proposto dalla nuova sanità pubblica abbia richiesto anche il ripensamento dei metodi didattici utilizzati. L'apprendimento per problemi, lo studio in piccoli gruppi, l'integrazione delle discipline, l'auto-apprendimento, lo studio sul lavoro e la formazione a distanza con l'ausilio delle moderne tecnologie multimediali sono le caratteristiche fondamentali che l'ISS ha introdotto, sperimentato e diffuso nel corso degli anni, sia a livello nazionale che internazionale, in ossequio ai principi della didattica per adulti (andragogia).

I metodi innovativi citati sono stati ovviamente accompagnati dall'introduzione di tecnologie aggiornate, quali l'utilizzazione di tele/video conferenze, aule virtuali e, soprattutto, di reti informatiche, anche satellitari, secondo quanto viene ormai sperimentato con successo soprattutto in altri Paesi dell'UE e del Nord America, in armonia con il piano europeo e il piano nazionale per l'*e-government* che costituiscono due interessanti linee di azione per il prossimo futuro.

## Principali attività di formazione dal 1988 al 2011

L'ISS è stato per diversi anni Centro collaborativo della WHO per la formazione di risorse umane in sanità. Come precedentemente già ricordato, il Centro ha organizzato dal 1988 il "Master Internazionale di gestione dei servizi sanitari", primo corso a livello internazionale ad applicare il metodo formativo PBL nel campo del management dei servizi sanitari pubblici. Il corso, ripetuto in numerose edizioni, ha formato oltre trecento operatori apicali, provenienti da più di cinquanta Paesi. Sul versante nazionale, con lo scopo di rendere sempre più pertinente la propria offerta didattica rispetto al bisogno formativo del personale dell'SSN, l'ISS ha condotto, tra il 1995 e il 1997, un'iniziativa di consultazione di Aziende Sanitarie a livello nazionale (REFAS, ovvero il progetto sperimentale di "Rete nazionale per la formazione sul lavoro nelle aziende sanitarie"), successivamente rilanciata e approfondita in collaborazione con il FORMEZ. L'iniziativa ha anche prodotto una documentazione di riferimento utile all'organizzazione e alla gestione delle attività di formazione continua nelle Aziende sanitarie (Rapporti ISTISAN 03/9). I membri del gruppo tecnico REFAS sono stati continuativamente consultati e informati sulle attività formative istituzionali dell'ISS per assicurarne la rispondenza alle esigenze e richieste del territorio.

Nell'anno 1999 è stata compiuta una ricognizione del fabbisogno formativo nell'area della sanità pubblica attraverso un'indagine alla quale ha aderito la totalità delle Aziende Sanitarie del Paese.

Nello stesso anno è stata censita l'offerta formativa disponibile presso agenzie specializzate, strutture universitarie, amministrazioni regionali e locali, privati accreditati e società scientifiche, contribuendo fattivamente alla costituzione del programma di formazione continua gestito dal Ministero della Salute (Educazione Continua in Medicina, ECM).

Dall'anno 2000 tutti i corsi brevi che l'ISS offre al sistema sanitario sono stati sottoposti a un processo di razionalizzazione e riorganizzazione per aree tematiche e per categorie funzionali e valutati, sia relativamente al processo produttivo didattico che alla rilevanza e all'impatto di breve termine esercitato nei confronti degli oltre duemila partecipanti all'anno.

I criteri guida che si intendono perseguire per la realizzazione delle attività formative derivano da un processo di benchmarking internazionale che, seguendo le linee guida elaborate congiuntamente dal Governo Federale USA e dall'Associazione medica canadese, variamente ripresi da altri organi, hanno portato all'individuazione delle *best practice* per la formazione dell'adulto, relativamente ai profili professionali su cui si articola l'area della sanità pubblica. In questo campo l'ISS possiede una già consolidata esperienza, con l'appartenenza al Network Internazionale delle scuole mediche che promuovono l'innovazione didattica (*Towards Unity for Health*, TUFH), l'adesione all'Associazione delle Scuole di Sanità Pubblica europee (*Association of Schools of Public Health in the European Region*, ASPHER) e ai rapporti di collaborazione scientifica e tecnologica per lo sviluppo di risorse umane destinate alla ricerca e alla sanità pubblica che da tempo legano l'ISS alle maggiori scuole statunitensi, canadesi e australiane.

La ormai consolidata struttura organizzativa dell'Istituto prevede che i singoli Dipartimenti, Centri e Servizi nei quali l'ente stesso si articola curino, con il supporto organizzativo e metodologico dell'URE, le attività di propria pertinenza formativa, che si concretizzano a questo livello come azione di aggiornamento e addestramento per un pubblico specializzato e addetto ai lavori.

Nell'anno 2004 è stata conseguita la certificazione ISO secondo la norma UNI EN ISO 9001:2000 (certificazione del sistema di gestione di qualità) per le attività formative istituzionali (organizzate sui fondi di bilancio disponibili sull'art. 140) residenziali e a distanza. La documentazione di sistema (che comprende il Manuale, le procedure e la modulistica) e le linee guida organizzative sono state aggiornate alle modifiche organizzative predisposte per l'anno 2006. La documentazione è stata allora resa accessibile a tutto il personale dell'Istituto tramite apposita cartella condivisa nel sito intranet dell'ISS. Nel dicembre 2006 si è ottenuta l'estensione del campo di applicazione della certificazione anche ai corsi organizzati su fondi di progetto o convenzione (altrimenti detti corsi dipartimentali). La programmazione per l'anno 2007 è stata ricondotta alle procedure e alla modulistica certificate previste per le attività di ricognizione, controllo e validazione delle proposte di corsi e convegni. Lo scopo di gestire secondo la norma ISO 9001:2000 tutti i corsi (istituzionali e dipartimentali) e tutti i convegni (istituzionali e dipartimentali) è stato sperimentato nell'anno 2007 e pienamente raggiunto nell'anno 2008.

Nell'anno 2008 è stata attivata una convenzione tra ISS e IZS di Brescia per la formazione manageriale del Dirigente di Struttura Complessa Veterinaria in applicazione del DPR 484/97.

Nello stesso anno è stato attivato un accordo quadro con la Scuola Internazionale dell'Ambiente e dello Sviluppo Sostenibile (SIASS, costituita tra l'Agenzia Regionale di Sanità della Regione Toscana, l'Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale della Toscana, l'Associazione Medici per l'Ambiente e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale). L'accordo ha per oggetto la predisposizione di percorsi formativo-informativi nell'ambito delle tematiche concernenti la relazione tra salute e ambiente con lo scopo di promuovere la conoscenza delle evidenze scientifiche disponibili sull'impatto sanitario dell'inquinamento ambientale e trasferire adeguati strumenti di intervento agli operatori sanitari e ambientali, decisori e stakeholder coinvolti nella gestione delle attività in oggetto. Nell'anno 2009 è stata presentata la bozza del primo accordo di convenzione per un percorso di formazione dei Medici di Medicina Generale della Regione Toscana su tematiche ambientali.

Nell'anno 2009 si è proceduto ad aggiornare il Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) della funzione di formazione ISS secondo l'aggiornamento 2008 della norma ISO 9001.

Come di consueto, la documentazione di sistema è stata continuamente accessibile a tutto il personale dell'Istituto tramite apposita cartella condivisa nel sito intranet dell'ISS nella pagina dedicata all'URE.

Per la formazione a distanza è stata ulteriormente perfezionata e aggiornata la piattaforma (di tipo open source) che è stata integrata con la strumentazione e il parco hardware necessari. Sono state elaborate e discusse con partner diversi (Regioni, Università) alcune modalità e strategie per poter erogare corsi FAD accreditati, nelle more del processo di sviluppo del progetto ECM a livello nazionale. In particolare, per quanto concerne l'offerta FAD in collaborazione con l'Università (Università Jean Monnet di Bari, Università di Macerata, Libera Università di Castellanza), si è proceduto a riorganizzare i moduli didattici esistenti in percorsi formativi che sono stati effettivamente erogati nel 2008 come corsi di perfezionamento universitari e dotati dei relativi Crediti Formativi Universitari (CFU).

L'URE ha continuato a fornire consulenza tecnica e didattica ad altri centri dell'Istituto. In particolare è stato fornito supporto al CNMR per il corso online relativo alla promozione dell'utilizzo dell'acido folico in gravidanza. Il corso finanziato dal Ministero della Salute è stato proposto con metodologia PBL a bassa interazione, online per tre mesi. Il numero d'iscritti al corso propedeutico è stato pari a 1.310 unità di cui 654 (50% degli iscritti) hanno portato a termine il corso con successo ricevendo i crediti ECM previsti. Il gruppo di formazione dei formatori creato per seguire il corso tra il personale dei centri di formazione aziendali delle ASL della Regione Marche, ha espresso un parere favorevole rispetto all'esperienza implementata. Il Ministero della Salute si è espresso favorevolmente a proposito di ulteriori programmazioni dei corsi prodotti anche in base agli esiti lusinghieri raccolti dalla sperimentazione degli anni precedenti e al relativo livello di gradimento dei partecipanti.

Le attività dell'anno 2010 si sono conformate a un rinnovato sforzo da parte dell'URE di fornire un adeguato sostegno organizzativo e metodologico ai centri e strutture dell'ISS e dell'SSN nel campo della formazione continua in sanità pubblica. Anche l'impegno a livello internazionale (vedi progetto Liberia e progetto Egitto descritti più avanti) ha mantenuto e consolidato la connotazione di diffusione di pratiche formative efficaci e moderne in linea con i più recenti risultati della ricerca scientifica di settore.

Per consolidare e aggiornare le competenze formative del personale dell'URE, anche in ossequio alle procedure di certificazione della qualità che richiedono un costante aggiornamento dei professionisti del servizio, è stato predisposto un corso di aggiornamento specifico di due giorni sulla tematica del nuovo sistema ECM e relativo approccio sistematico alle attività di formazione: queste attività, infatti, sono principalmente intese come funzionali all'implementazione di cambiamenti organizzativi e miglioramento della qualità dei servizi ai cittadini e non come occasioni sporadiche di formazione avulse dal contesto organizzativo del servizio sanitario. In questa ottica deve quindi essere considerato essenziale lo sforzo di misurare i risultati delle azioni formative volte a conseguire cambiamenti organizzativi e della qualità dei servizi utilizzando percorsi didattici e metodi che, da un lato sono riconosciuti come efficaci e dall'altro sono corredati di quei crediti ECM che al professionista della sanità è fatto obbligo conseguire per certificare il proprio continuo aggiornamento.

Sulla tematica del follow-up (misurazione dei risultati delle azioni formative) è stata presentata in sedi convegnistiche di settore l'esperienza sviluppata in via sperimentale dall'URE volta a studiare aspetti del cambiamento professionale organizzativo conseguenti ad attività di formazione. I trenta partecipanti di un corso ISS svolto nel 2009 hanno prodotto, a sei mesi di distanza dall'evento formativo, un questionario di auto-valutazione sul cambiamento professionale e organizzativo consequenziale alle conoscenze e capacità acquisite durante il corso. I dati sono stati analizzati a inizio 2010 e condivisi con il Direttore del corso. Si è prospettata una estensione

progressiva di questo approccio di follow-up a tutti i corsi ISS possibilmente utilizzando una piattaforma informatica come supporto alla rilevazione e analisi dei dati.

Un'altra linea di ricerca si è sviluppata sull'aspetto di valutazione della qualità percepita da parte del discente sull'azione formativa alla quale partecipa. A questa ricerca ha collaborato uno stagista inviato dal Centro di Formazione Sanitaria della Regione Sicilia di Caltanissetta (CEFPAS) nell'ambito della partecipazione a un Master (Master Med) finanziato dalla Commissione Europea.

Nell'autunno del 2010 si è aperta la possibilità di accreditare l'Istituto come provider ECM sia per la formazione residenziale che la formazione a distanza e altre tipologie formative. L'ISS, rispondendo a un requisito posto in essere per le procedure di accreditamento, ha quindi costituito, nel mese di ottobre 2010, un Comitato Tecnico Scientifico ECM (CSECM-ISS) con il compito di validare il piano formativo dell'ISS con il coordinamento e supporto dell'URE. È stato altresì nominato un Responsabile dei Servizi Informatici relativi all'ottimale erogazione e organizzazione delle attività di formazione accreditate. È quindi iniziata la raccolta documentale dei dati descrittivi dell'ISS necessaria a candidarsi come provider accreditato ECM. Nel frattempo si è continuato a utilizzare il canale di richiesta crediti ECM già in essere da diversi anni.

Nel mese di novembre 2010 si è svolta la visita annuale di audit sull'SGQ dei Corsi e Convegni con la riconferma della certificazione ISO 9001 anche per l'anno 2011.

Il campo di applicazione dell'SGQ per l'anno 2010 era stato riformulato come segue: "Progettazione, organizzazione, gestione ed erogazione di convegni e corsi di formazione istituzionali e dipartimentali dell'ISS. Progettazione ed erogazione di corsi di formazione finanziati da enti esterni in materia di tutela e promozione della salute pubblica".

Per quanto concerne il supporto esteso a tutti i centri e dipartimenti ISS, è necessario ricordare che per tutte le manifestazioni già svolte viene effettuata una riunione di valutazione tecnico-organizzativa al fine di identificare aree di miglioramento della qualità da considerare per edizioni successive o nuove iniziative. Con il supporto di gestione in qualità dell'URE, nell'anno 2010, i Dipartimenti/Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 74 corsi residenziali, per un totale di 1.910 partecipanti.

Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2010, sono stati organizzate 51 manifestazioni con un'affluenza di oltre 6.500 partecipanti.

Per tutte le attività di sviluppo, aggiornamento e coordinamento della funzione formativa e di divulgazione scientifica, l'URE ha mantenuto diretti contatti con i rappresentanti di tutte le strutture ISS che organizzano corsi e convegni (Referenti di formazione esterna) e degli uffici tecnici e amministrativi che partecipano a vario titolo alla esplicazione della funzione formativa ISS. La sede ISS situata in Via Giano della Bella è stata ulteriormente arricchita nella dotazione di equipaggiamenti e razionalizzazione dell'utilizzo degli spazi aule e sale riunione. Appositi spazi ufficio a disposizione dell'URE hanno fornito anche la possibilità di attivare nuove postazioni di lavoro. Sono stati inoltre ampliati gli spazi per l'archiviazione della documentazione corsi e convegni in ossequio alle procedure di certificazione. Il sistema informatico di prenotazione e gestione delle aule, già sperimentato nel 2009, è stato reso completamente operativo nell'anno 2010.

Per quanto concerne il supporto dell'URE a iniziative specifiche di strutture ISS, ASL, Regioni, Università e società scientifiche l'anno 2010 si è caratterizzato per le attività qui di seguito descritte.

Già dall'anno 2009 l'URE è stato inserito come unità operativa di un progetto formativo del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) per il finanziato dall'AIFA relativo ai farmaci orfani e l'accessibilità al trattamento delle malattie rare. In stretta collaborazione con il CNMR è stato progettato ed erogato nel 2010 un percorso di formazione rivolto ai membri delle Associazioni di pazienti con malattie rare e loro familiari sull'uso dei farmaci orfani. Il percorso è stato erogato in

quattro edizioni per quattro aree geografiche diverse: Centro, Sud, Nord-Est e Nord-Ovest. In ogni area geografica il percorso è stato offerto con la collaborazione di centri di formazione di eccellenza: a Torino con il Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare (CMID, struttura complessa afferente alla ASL Torino 2) e con il Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia della Università di Torino (per area Nord-Ovest), a Pordenone presso il Centro di Documentazione e Formazione dell'Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli (per area Nord-Est), a Roma presso il CNMR-ISS (per area Centro) e a Caltanissetta presso il, Centro per la formazione permanente e l'aggiornamento del personale del servizio sanitario della Regione Sicilia (CEFPAS, per area Sud). In Italia, corsi di formazione rivolti specificamente a pazienti con malattia rara, sono limitati. Organizzare un corso di formazione sui farmaci orfani e sulle problematiche relative all'accessibilità al trattamento nelle malattie rare ha consentito, quindi, di colmare un ritardo dell'Italia nei confronti di altri Paesi. La scelta di un corso di formazione per formatori garantisce, grazie all'effetto moltiplicativo sul territorio, un innalzamento del livello di conoscenze a disposizione dei soggetti interessati. Risulta in questo modo stimolato e agevolato il processo di condivisione/partecipazione delle Associazioni e dei pazienti nei processi decisionali di sanità pubblica, inerenti la definizione di obiettivi e priorità della ricerca e dell'assistenza nelle malattie rare con una ricaduta sul nostro sistema sanitario indubbiamente positiva.

Il corso ha incrementato le conoscenze dei pazienti/associazioni di pazienti con malattia rara sui farmaci orfani e ha sviluppato le competenze formative delle associazioni, al fine di organizzare percorsi formativi e attivare strategie di informazione per i loro soci. Il percorso ha previsto due sessioni residenziali intervallate da un *project work* sviluppato con l'assistenza a distanza di personale del CNMR e URE per l'elaborazione di un percorso formativo articolato da attivare nell'Associazione di appartenenza.

L'utilizzo in aula del PBL è stato mirato a produrre apprendimento efficace, sviluppo delle capacità di auto-formazione e di lavoro in team e a fornire un esempio attuale di metodo utilizzato a livello internazionale per la formazione dell'adulto. La letteratura di riferimento indica che i percorsi formativi che alternano periodi di studio e applicazione/riflessione sul lavoro sono in grado di modificare la performance del discente. Questo percorso formativo è stato quindi disegnato in conformità alle migliori evidenze della ricerca in ambito andragogico.

La collaborazione con il CNMR ha generato lo sviluppo congiunto di un corso destinato ai Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS) sul "Sospetto diagnostico e la comunicazione efficace". Il corso risponde alle criticità del ritardo diagnostico, alla scarsa conoscenza della rete delle malattie rare a livello locale, regionale e nazionale e a migliorare le competenze di comunicazione medico-paziente nel delicato settore delle malattie rare. Il primo corso è stato erogato per medici della ASL Roma G. A inizio 2011 è prevista un'altra edizione per i medici della ASL di Arezzo e, inoltre, la Regione Sardegna ha manifestato interesse a questa iniziativa proponendo già nel maggio 2011 un convegno su tale argomento ed eventuali azioni formative a seguire sia per gli MMG che per i PLS in servizio che per quelli in formazione.

La diffusione in altre Regioni di questa attività di formazione potrà peraltro essere raggiunta con lo sviluppo di appositi manuali sviluppati dal CNMR in collaborazione con l'URE, sulla base di quali saranno formati in Istituto operatori regionali che potranno riproporre detti percorsi nella propria realtà con i dovuti ed eventuali adattamenti. Un primo manuale, già in preparazione, tratta la tematica dell'acido folico. Un secondo potrà essere sviluppato per la diffusione e replica del corso sul "Sospetto diagnostico e comunicazione efficace" per gli MMG e PLS.

In relazione al supporto tecnico-scientifico prestato a livello Regionale è stato siglato un accordo di collaborazione con la Regione Sardegna per la formazione dei dirigenti degli uffici formazione delle ASL sarde, dell'Azienda Ospedaliera di Cagliari e dell'ARPA Sardegna, nonché dei loro collaboratori. Il percorso formativo, già attivato nello stesso anno 2010, sarà

continuato con una seconda fase nell'anno 2011 con una maggiore componente di supporto da parte di questo Istituto sui temi di accreditamento ECM, progettazione formativa sistemica, certificazione ISO 9001, sperimentazione della tecnologia FAD e sperimentazione di sistemi di valutazione di follow-up. I temi di interesse per l'anno 2011 sono stati individuati grazie a una visita di studio presso l'URE promossa dalla Regione Sardegna con la partecipazione dei funzionari regionali preposti e dei dirigenti degli uffici formazione.

Nell'ambito delle attività del progetto "La gestione del rischio clinico come strumento di miglioramento della qualità assistenziale", oggetto di convenzione tra Regione Lazio e l'ISS, il giorno 31 dicembre 2010 è iniziata l'erogazione in modalità FAD del "Corso di Perfezionamento in Gestione del Rischio", inserito. Il corso, della durata di sei mesi, è indirizzato ai risk manager delle aziende sanitarie della Regione Lazio o a loro delegati e intende offrire agli stessi un supporto per promuovere e sostenere la diffusione di conoscenze, competenze e buone prassi al fine di migliorare la qualità assistenziale nelle aziende sanitarie della Regione Lazio attraverso un'appropriata gestione del rischio clinico.

In relazione alla componente di collaborazione con Aziende sanitarie, si ricorda l'attivazione di un corso di formazione co-organizzato dall'URE e dalla ASL 2 di Perugia (Centro Disturbi del comportamento alimentare di Todi) erogato con il metodo PBL e mirato a sviluppare le competenze dei dirigenti preposti allo sviluppo di Centri di riferimento per il Disturbi del comportamento alimentare. Il corso è stato organizzato in due edizioni (una presso ISS e una presso ASL Perugia) per rispondere all'elevato numero di domande di partecipazione. Per l'anno 2011 è ipotizzato lo svolgimento di un workshop presso l'Istituto con il coinvolgimento, oltre all'URE e al Centro DCA di Todi, anche del Ministero della Salute e del Reparto di Salute Mentale del CNESPS-ISS.

Nell'ambito delle collaborazioni con società scientifiche e università, nel corso dell'anno 2010, è stato completato un primo corso di FAD semestrale ad alta interazione e in modalità sincrona (aula virtuale) avvalendosi della metodologia del PBL, inserito nel percorso biennale di un Master di secondo livello in Governo clinico per la Medicina Interna, in collaborazione con la FADOI e con il LIUC) di Varese.

La preparazione dei contenuti del corso su "La continuità assistenziale" è stata richiesta a esperti del settore: figure professionali dell'SSN individuati in base a criteri di pertinenza con i temi trattati e a criteri geografici regionali. Ai docenti esperti che hanno aderito, sono state fornite linee guida per la preparazione dei materiali. Quanto prodotto (problema contenente le aree di stimolo per l'individuazione degli obiettivi di apprendimento, bibliografia, sitografia, materiali di lettura e tutorial) è stato valutato in base a criteri di pertinenza, fruibilità e attualità. Con l'intento di arricchire ulteriormente i materiali didattici da utilizzare nei corsi FAD, sono stati prodotti una serie di file multimediali realizzati filmando le presentazioni dei docenti alle quali, in fase di post-produzione, sono state affiancate le diapositive del docente imprimendo così un notevole dinamismo alla fruizione nella fase di studio individuale. Sono state aggiunti inoltre interviste al termine di ognuno dei quattro moduli sviluppati: il distretto, le cure a domicilio, il monitoraggio a distanza, il *case management*.

Il corso, semestrale, in ottemperanza alla letteratura, è stato sviluppato considerando la metodologia di formazione mista (residenziale e a distanza: associazione nota come *blended learning*). Dopo un periodo annuale di percorso residenziale tenutosi in sede fisica determinata, i partecipanti sono stati invitati a due giornate di formazione residenziale per definire le caratteristiche del corso FAD e visualizzare le caratteristiche della piattaforma. Sono stati suddivisi quindi in cinque piccoli gruppi e hanno iniziato il percorso formativo a distanza, seguiti da un facilitatore per gruppo. I gruppi in base alle possibilità lavorative dei partecipanti si sono potuti avvalere di una modalità di fruizione: asincrona, caratterizzata da alta interazione

tra i partecipanti (unità bisettimanali) e dal continuo supporto e stimolo del facilitatori, oppure di una modalità di interazione con aula virtuale.

L'incontro in aula virtuale (unità bisettimanali) ha previsto un primo momento formativo di discussione con individuazione di obiettivi specifici di apprendimento per ogni gruppo a inizio settimana cui fa seguito al termine della settimana successiva un'ulteriore sessione di aula virtuale caratterizzata dalle presentazione individuali delle soluzioni del problema proposto nella prima seduta e di seguito una discussione di gruppo per giungere ad una soluzione condivisa. I partecipanti, durante le due settimane, sono in contatto quotidiano tramite forum dedicato e chat. Ogni unità prevede sia per i gruppi in sincrono che per quelli in asincrono l'individuazione da parte dei partecipanti di materiale di lettura che grazie a votazioni di gruppo è scelto come materiale di lettura comune. Una valutazione tra pari delle soluzioni individuali è inoltre utilizzata per individuare la presentazione da cui partire per giungere, previo successive integrazioni, alla soluzione condivisa.

Ai partecipanti è offerto il supporto puntuale dei materiali preparati dai docenti esperti solo al termine del lavoro di gruppo, salvaguardando in tal modo l'integrità della metodologia PBL.

Il corso è stato offerto a 33 partecipanti e si è concluso nel 2010. La valutazione da parte dei partecipanti, inizialmente diffidenti nei confronti della metodologia PBL e della FAD, è stata al termine del corso di grande soddisfazione, dimostrando l'entusiasmo che la modalità d'interazione proposta nel percorso formativo aveva suscitato nel gruppo. Tutti i partecipanti hanno preso parte attivamente alle diverse fasi del corso, hanno superato con successo le prove di valutazione e hanno dichiarato la loro soddisfazione attraverso specifico questionario di valutazione della qualità percepita. Grazie agli ottimi risultati raggiunti, il corso Master è stato nuovamente finanziato dalla FADOI e sarà sviluppato nel corso del 2011-2012.

Nel corso del 2009-10 sono stati nuovamente attivati i tre corsi di perfezionamento rispettivamente su tematiche di: prevenzione e promozione della salute, management e programmazione sanitaria e gestione delle ALS. Il corsi semestrali offerti sono stati seguiti da 25 partecipanti. I partecipanti divisi in piccoli gruppi di apprendimento sono stati seguiti da un facilitatore per corso che ha stimolato la partecipazione e l'interazione nel gruppo di lavoro anche richiedendo la produzione di una soluzione bisettimanale da esporre ai colleghi per ciascun partecipante durante l'intero percorso formativo.

Il gruppo in formazione è stato monitorato durante il percorso formativo attraverso un questionario di gradimento *in itinere*, un'intervista e un questionario di gradimento terminale per valutare elementi positivi e criticità dei corsi offerti. Dei 25 partecipanti iscritti 14 hanno concluso il percorso formativo (56% degli iscritti). Il costo di partecipazione è stato di 1.100,00 euro a partecipante.

La piattaforma Open source Moodle è stata anche utilizzata nel corso del 2010 all'interno di due progetti Internazionali, in cui i gruppi di lavoro *in loco*, supportati da esperti internazionali, hanno potuto interagire attivamente attraverso Forum di discussione e scambio dei materiali prodotti condivisi attraverso gli strumenti resi disponibili sulla piattaforma.

In particolare nel progetto sviluppato in Liberia: "Potenziamento delle capacità formative del college di Medicina A.M. Dogliotti", il personale locale della Facoltà di medicina ha condiviso su piattaforma gli studi di analisi dei bisogni formativi, condotti nel paese da ricercatori locali supportati da ricercatori ISS.

La piattaforma è stata anche utilizzata per permettere lo svolgimento di un lavoro di gruppo a distanza con esperti internazionali che, in base agli studi di Analisi della Situazione condotta in Liberia, ha espletato un'analisi predittiva dei compiti minimi che un medico locale deve essere in grado di svolgere nel paese nell'attuale contesto. I partecipanti che hanno condotto la "Predictive Task Analysis", poi utilizzata per la formulazione del nuovo curriculum formativo della Facoltà, sono stati 13, provenienti da USA, UE, Paesi area WHO, oltre che Giordania ed Egitto. Anche

nell'ambito del progetto finanziato dal *Debt SWAP* in Egitto "Costituzione di una *Governance Unit*" nel Governatorato di Alessandria è in uso la piattaforma per lo sviluppo a distanza di attività di formazione previste dal progetto.

Le attività dell'anno 2011 sono state caratterizzate dalle seguenti linee d'azione e relative attività:

- Il giorno 12/04/2011 l'ISS è stato formalmente accreditato come Provider ECM. L'ISS si era già dotato di un apposito Comitato Scientifico ECM (CSECM) sul finire dell'anno 2010 per ottemperare alle procedure richieste per l'accreditamento. Il CSECM è costituito dal Presidente dell'Istituto e è composto da tre direttori di Dipartimento/Centro e coordinato dal Direttore dell'URE. Il CSECM valida il piano formativo annuale dell'Istituto per la successiva approvazione da parte degli organi ISS. Il CSECM riflette inoltre sulla funzione formativa dell'ISS e propone strategie di miglioramento. Nell'anno 2011 è stato proposto un meccanismo virtuoso di finanziamento di eventi formativi su fondi di ricerca corrente che potesse generare un ritorno delle risorse investite con l'applicazione delle tariffe già previste nel decreto di tariffazione dei servizi a terzi dell'ISS. Il meccanismo verrà sperimentato nell'anno 2012. Come richiesto dal sistema ECM, l'ISS ha provveduto a inviare entro la data del 30 ottobre 2011 il piano formativo previsto per l'anno 2012.
- Nel 2011 è stata approvata, nel contesto del bando CCM del Ministero della Salute, la proposta di progetto presentata dall'URE dal titolo: "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'ISS costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione". Il progetto propone un'azione conoscitiva sull'assetto e le attività delle strutture deputate all'erogazione dei servizi di prevenzione (Linea progettuale CCM n. 3) come rilevazione strutturata del fabbisogno di formazione che origini dalle strutture sanitarie regionali. Detta rilevazione porrà le basi per promuovere azioni formative dell'ISS rispondenti a detto fabbisogno.
- Nel dicembre 2011 è stata siglata una convenzione tra ISS e il Ministero della Salute per la progettazione di un percorso di formazione di alta specializzazione per la gestione di problematiche complesse nel settore della sanità pubblica con particolare riguardo ai piani di rientro economico
- Con il supporto di gestione in qualità dell'URE, nell'anno 2010, i Dipartimenti/Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 74 corsi residenziali, per un totale di 1.910 partecipanti.
- Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2010, sono state organizzate 51 manifestazioni con un'affluenza di oltre 6.500 partecipanti.
- Nel mese di dicembre 2011 si è svolta, con valutazione positiva, la visita annuale di audit sull'SGQ dei Corsi e Convegni con la riconferma della certificazione ISO 9001:2008 anche per l'anno 2012.
- Nel corso del 2011 l'URE è stato richiesto dalla Direzione Generale dell'Istituto di partecipare, di concerto con l'ufficio preposto alla formazione del personale, allo sviluppo di proposte di aggiornamento per il personale ISS.
- Nel 2011 sono continuate le attività di supporto tecnico-scientifico nell'ambito della convenzione con la Regione Sardegna (siglata nel 2010), per la formazione dei dirigenti degli uffici formazione delle ASL sarde, dell'Azienda Ospedaliera di Cagliari e dell'ARPA Sardegna, nonché dei loro collaboratori. Nell'anno 2011 le tematiche sviluppate hanno riguardato i temi di accreditamento ECM, progettazione formativa sistemica, certificazione ISO 9001, sperimentazione della tecnologia FAD e sperimentazione di sistemi di valutazione di follow-up

- Nell'ambito delle attività del progetto "La gestione del rischio clinico come strumento di miglioramento della qualità assistenziale", oggetto di convenzione tra la Regione Lazio e l'ISS, il giorno 31/12/2010 è iniziata l'erogazione in modalità FAD del "Corso di Perfezionamento in Gestione del Rischio". Il corso, della durata di sei mesi, erogato in collaborazione con l'Università LUM di Bari, è stato indirizzato ai risk manager delle aziende sanitarie della Regione Lazio o a loro delegati e ha offerto agli stessi un supporto per promuovere e sostenere la diffusione di conoscenze, competenze e buone prassi al fine di migliorare la qualità assistenziale nelle aziende sanitarie della Regione Lazio attraverso un'appropriata gestione del rischio clinico.
- Nell'ambito dell'accordo quadro con la Scuola Internazionale dell'Ambiente e dello Sviluppo Sostenibile (SIASS, costituita tra l'Agenzia Regionale di Sanità della Regione Toscana, l'Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale della Toscana, l'Associazione Medici per l'Ambiente e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale) si è progettato un percorso di formazione per gli MMG della ASL di Arezzo su tematiche di salute e ambiente. Sono stati formati i formatori (MMG) per l'utilizzo del metodo didattico PBL.
- La collaborazione con il CNMR dell'ISS ha generato nel 2010 lo sviluppo congiunto di un corso destinato agli MMG e PLS sul "Sospetto diagnostico e la comunicazione efficace". Il primo corso è stato erogato a livello nazionale nel 2010 e, nel 2011, è stato ripetuto su richiesta della ASL di Arezzo per alcuni degli MMG e PLS che operano nel territorio di quella ASL.
- Sempre in relazione alla componente di collaborazione con Aziende sanitarie, si ricorda la collaborazione estesa alla ASL 2 di Perugia (Centro Disturbi del comportamento alimentare di Todi) per l'erogazione di due corsi nell'anno 2010 mirati a sviluppare le competenze dei dirigenti preposti allo sviluppo di Centri di riferimento per il Disturbi del comportamento alimentare in altre Regioni.
- Nell'ambito delle collaborazioni con società scientifiche e università, nel corso dell'anno 2011 ha avuto inizio la seconda edizione del Master di secondo livello in Governo clinico per la Medicina Interna in collaborazione con la FADOI, il LIUC di Varese e con L'Università di Medicina di Firenze.
- È stata consolidata la collaborazione con l'Università Sapienza di Roma (Facoltà di Psicologia 1 e 2) per la gestione delle attività di tirocinio e stage e supervisione degli studenti con laurea triennale e quinquennale.
- Sono proseguite nel 2011 le attività inerenti all'accordo di cooperazione bilaterale a finanziamento MAE-DGCS firmato nel 2008 per il sostegno al rinnovamento tecnico-scientifico e strutturale della Facoltà di Medicina di Monrovia in Liberia. Il supporto alla struttura del Dogliotti Medical College rientra tra le priorità del paese africano per la formazione e la riqualificazione del personale sanitario del paese al momento ancora insufficiente per numero e competenze a causa dei 14 anni di guerra civile conclusasi nel 2003.
- Relativamente al Programma Italo-Egiziano per la remissione del debito (*Italian-Egyptian Debt for Development Swap Program*), sono continuate nel 2011 le attività programmate dall'accordo di collaborazione siglato nel 2008 finalizzato al rinnovamento della mission e al rafforzamento delle competenze del *Medical Research Institute* di Alessandria.
- Nel corso del 2011 è stato acquisito e sperimentato dall'URE un sistema di gestione elettronico per la rilevazione delle presenze ai convegni.

## Sviluppi e attività dell'anno 2012

Le attività dell'anno 2012 sono state caratterizzate dalle seguenti linee d'azione e relative attività:

- *Accreditamento dell'Istituto come Provider del progetto ECM*
  Le attività di formazione dell'anno 2012 sono state accreditate secondo le procedure richieste dal sistema ECM. È stata prodotta una relazione ufficiale di attività qui di seguito riassunta: gli eventi ECM (corsi e convegni) dichiarati nel piano formativo 2012 sono stati 68 dei quali sono stati svolti 67 eventi di cui 11 di tipo congressuale. L'attività formativa effettivamente erogata ha previsto un assegnazione di crediti ECM ad un totale di 2.542 partecipanti e di 181 docenti/relatori.Tra gli aventi diritto ai crediti ECM, la professione più rappresentativa è stata quella del Medico Chirurgo. Nel mese di aprile 2013 scadranno i termini dell'accreditamento provvisorio, l'ISS è in attesa di ricevere la comunicazione ufficiale della visita di audit da parte dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS), al fine di dare avvio alla nuova fase di accreditamento cosiddetto standard.
- *Attività di formazione dell'ISS*
  Con il supporto di gestione in qualità dell'URE, nell'anno 2012, i Dipartimenti/Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 68 corsi residenziali (con o senza crediti ECM), per un totale di 1.808 partecipanti. Sono stati attivati due corsi FAD con un numero complessivo di 45 partecipanti per un corso svolto nell'anno 2012 e 300 partecipanti per un corso attivato nel 2012 e che proseguirà nel 2013 mantenendo ancora aperti i termini per l'iscrizione a nuovi iscritti fino a 2.000 unità. Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2012, sono state organizzate 62 manifestazioni con un'affluenza di circa 7.500 partecipanti. Nel secondo semestre 2012 si è svolta, con valutazione positiva, la visita annuale di audit sull'SGQ dei Corsi e Convegni con la riconferma della certificazione ISO 9001:2008 anche per l'anno 2013.
- *Attività di formazione in collaborazione con Ministero della Salute, Regioni, ASL, strutture ISS, Università e Società scientifiche*
  - Ministero della Salute
    Il progetto CCM "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'ISS costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione", approvato nel 2011, è stato attivato a partire dal maggio 2012 con la identificazione dei responsabili regionali. Al progetto hanno per ora aderito 13 Regioni e una PA. In data 28 settembre si è svolto il primo dei quattro workshop previsti. I partecipanti hanno lavorato con l'ausilio del personale URE al raggiungimento dei seguenti obiettivi:
    - identificare il fabbisogno formativo prioritario generato dall'applicazione dei piani di prevenzione regionali con l'obiettivo finale di progettare attività di formazione istituzionale dell'ISS rispondenti a detto fabbisogno, caratterizzate da requisiti di formazione efficace per l'adulto e di fattibile applicazione a livello regionale.
    - identificare le tematiche di formazione continua in ordine prioritario relative all'applicazione dei piani di prevenzione regionali declinate in obiettivi formativi generali e specifici e relativi destinatari.

    Dopo il workshop i partecipanti hanno continuato a lavorare a distanza grazie a una pagina web dedicata. Il prodotto atteso per l'inizio dell'anno 2013 consiste nella: i) identificazione di almeno cinque aree tematiche di sanità pubblica e relative priorità;
    ii) identificazione degli obiettivi generali e specifici prioritari per ciascuna delle aree tematiche e destinatari afferenti alle aree di competenza dell'ISS. La convenzione tra

ISS e il Ministero della Salute per la progettazione di un percorso di formazione di alta specializzazione per la gestione di problematiche complesse nel settore della Sanità Pubblica con particolare riguardo ai piani di rientro economico siglata a fine 2011 ha visto, nell'anno 2012, la partecipazione del personale URE a una serie di seminari di alta specializzazione organizzati dal Ministero della Salute su tematiche di management dei servizi. Il Ministero della Salute (Direzione Generale della prevenzione sanitaria) ha contattato l'ISS, tramite l'URE, per attivare una collaborazione all'interno del progetto EU SHIPSAN ACT, una *Joint Action* della CE dove il Ministero ha in carico il *Work Package* 3 sulla valutazione del progetto, comprese le azioni formative. In attesa della formalizzazione di tale collaborazione il personale dell'URE è stato invitato a partecipare al *kick off* meeting del progetto in programma ad Atene nei primi mesi del 2013. L'EU SHIPSAN ACT ha per focus il controllo della diffusione di rischi biologici, chimici e radioattivi veicolati dalle navi nella regione europea e vi partecipano 23 paesi membri.

- Regione Sardegna
  Nel 2012 sono continuate le attività di supporto tecnico-scientifico nell'ambito della convenzione con la Regione Sardegna (già siglata nel 2010), per la formazione dei dirigenti degli uffici formazione delle ASL sarde, dell'Azienda Ospedaliera di Cagliari e dell'ARPA Sardegna, nonché dei loro collaboratori. Le tematiche sviluppate hanno riguardato la formazione e la sperimentazione della tecnologia FAD per metter in grado i professionisti locali di sviluppare corsi FAD e/o di corsi *blended* (FAD + residenziale) in ambito regionale. La collaborazione estesa alla Regione Sardegna in ambito formativo ha generato il coinvolgimento dell'ISS nell'organizzazione di due eventi a carattere regionale: un convegno sulle malattie rare e un convegno sul problema della celiachia entrambi con la collaborazione del Centro Nazionale Malattie Rare ISS. È stata inoltre attivata una convenzione specifica di formazione su tematiche di salute e ambiente con la ASL di Carbonia-Iglesias (vedi sotto) e, su richiesta della ASL di Lanusei, si è organizzato un corso breve di introduzione all'utilizzo del metodo didattico PBL.
- Regione Toscana
  L'URE è stato inserito come unità operativa nel progetto a finanziamento CCM - Ministero della Salute della Regione Toscana dal titolo: "La vigilanza delle malattie croniche, la prevenzione delle complicanze e la gestione dei pazienti con dolore cronico nelle modalità organizzative della Casa della Salute (costruzione di un sistema informativo)". Il responsabile scientifico dell'URE è membro del Comitato Scientifico del progetto e contribuisce in particolare sugli aspetti di formazione degli operatori. La prima riunione del Comitato Scientifico del progetto si è svolta il 20 novembre 2012 presso la Regione Toscana.
- ASL di Carbonia-Iglesias
  Nel 2012 i rispettivi responsabili scientifici dell'accordo di collaborazione tra ISS e ASL di Carbonia-Iglesias (Regione Sardegna) si sono incontrati per aggiornare alle presenti necessità gli obiettivi specifici e i contenuti delle attività in convenzione che hanno per scopo la formazione manageriale del personale del Dipartimento di prevenzione di quella ASL.
- ASL di Arezzo
  Nell'ambito dell'accordo quadro con la Scuola Internazionale dell'Ambiente e dello Sviluppo Sostenibile (SIASS, costituita tra l'Agenzia Regionale di Sanità della Regione Toscana, l'Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale della Toscana, l'Associazione Medici per l'Ambiente e la Federazione Italiana Medici di Medicina

Generale) si è collaborato alla erogazione di un percorso di formazione-azione per gli MMG della ASL di Arezzo su tematiche di salute e ambiente. Sono stati formati i formatori (MMG) per l'utilizzo del metodo didattico PBL. Il percorso formativo è consistito in moduli residenziali e lavoro a distanza con l'applicazione di quanto appreso alla propria realtà lavorativa grazie alla stesura di un lavoro sul campo (*Project Work*). Sono stati prodotti dei documenti di riflessione su alcune tematiche di interesse locale (centrali a biomasse, inceneritori, discariche, cave e industria chimica) abbinate alle considerazioni degli MMG su quale possa essere il loro ruolo di informazione e relazione con cittadini e autorità locali e regionali. Il documento verrà presentato in un'apposita manifestazione nell'anno 2013.

- ASL di Perugia
  Sempre in relazione alla componente di attività in convenzione con le ASL, si ricorda la collaborazione estesa alla AUSL 2 di Perugia (Centro disturbi del comportamento alimentare di Todi) per l'erogazione di due corsi nell'anno 2010 mirati a sviluppare le competenze dei dirigenti preposti allo sviluppo di Centri di riferimento per il Disturbo del comportamento alimentare in altre Regioni. A seguire si è cominciato a lavorare sull'organizzazione di una *Consensus Conference* Nazionale (CcDCA), che si è poi svolta a Roma presso l'ISS il 24 e 25 ottobre 2012. La CcDCA è stata promossa da URE e ASL 2 di Perugia con il patrocinio del Ministero della Salute. Scopo della Conferenza è stato quello di produrre raccomandazioni per una gestione appropriata dei DCA, sulla base della valutazione delle evidenze scientifiche sulle aree dell'epidemiologia, della prevenzione e dei modelli organizzativi, effettuata da un gruppo di esperti multidisciplinare e multiprofessionale. Sulla base di tali evidenze e degli elementi rilevanti emersi dal dibattito pubblico effettuato nel corso del primo giorno di lavori della Conferenza, una giuria multidisciplinare, composta da professionisti del settore e rappresentanti delle associazioni di familiari e utenti, ha elaborato un documento di consenso in cui sono riportate specifiche raccomandazioni sul tema, accompagnate dalle relative motivazioni scientifiche. Il documento verrà presentato e pubblicato nel 2013.
- Reparto di Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping (Dipartimento del Farmaco, ISS)
  Il 29 ottobre 2012 si sono aperte le iscrizioni al corso Master FAD Antidoping "La tutela della salute nelle attività sportive e la prevenzione del doping". Il corso, completamente a distanza e gratuito, prevede un tempo di fruizione di 36 ore e è stato accreditato come evento complessivo per il rilascio di 36 crediti formativi ECM per le discipline "Medicina generale" e "Medicina dello sport". Il corso, a cui si accede attraverso la piattaforma di formazione a distanza dell'ISS, gestita dall'URE, sarà erogato fino al 29 giugno 2013 prevedendo un massimo di 2.000 partecipanti. La finalità del corso è la sensibilizzazione del personale dell'SSN, nelle specifiche figure professionali del medico di medicina generale e del medico sportivo, nei confronti dell'emergente fenomeno del doping. Il corso è stato organizzato dal Reparto di FTD del Dipartimento del Farmaco dell'ISS in collaborazione con l'URE, sulla base della convenzione sviluppata tra l'ISS e la Commissione per la Vigilanza sul Doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD) del Ministero della Salute. Al 31 dicembre 2012 erano già registrati 300 iscritti.
- CNS-ISS
  Un accordo specifico è stato siglato con il Centro Nazionale Sangue (CNS) per il supporto allo sviluppo di un corso di formazione a distanza sul *Plasma Master File*.

- Università LIUC e FADOI
  Nell'ambito delle collaborazioni con società scientifiche e università, nel corso dell'anno 2012 è stata implementata la seconda edizione del Master di secondo livello in Governo clinico per la Medicina Interna in collaborazione con la FADOI, il LIUC di Varese e con L'Università di Medicina di Firenze. La componente residenziale tenutasi presso il Campus universitario di Castellanza è stata offerta a 39 medici di Medicina Interna. La componente FAD in gestione all'URE ha avuto luogo nel periodo intercorso tra marzo e settembre 2012 e ha avuto per tema la continuità assistenziale. Tale componente è stata sviluppata in base al metodo formativo PBL e si è articolata in quattro moduli. La didattica è stata organizzata in gruppi di lavoro che hanno avuto modo di incontrarsi e collaborare previo l'uso di un'aula virtuale in sincrono o dello spazio web in asincrono in base alle soggettive esigenze dei singoli partecipanti. Sono stati impiegati dei facilitatori per promuovere l'apprendimento dei sei gruppi di studio. Il personale ISS ha prodotto le linee guida per la preparazione dei materiali consegnati ai docenti esperti dei vari temi affrontati e delle linee guida fornite ai partecipanti. La produzione dei materiali del corso è stata gestita da personale dell'URE attraverso l'identificazione di esperti sui diversi temi scelti in base alla esperienza effettiva di lavoro all'interno della propria ASL o della propria struttura di appartenenza dell'SSN. Il corso ha previsto, per la prima volta in ambito universitario, una valutazione incentrata oltre che su di una componente quantitativa (MCQ) anche su una componente più squisitamente qualitativa che, in base a criteri predefiniti, ha previsto la valutazione della capacità, di ogni piccolo gruppo, di risolvere specifici problemi/casi didattici affrontati durante il corso.
- Università Sapienza di Roma
  È continuata la collaborazione con l'Università Sapienza di Roma (Facoltà di Psicologia 1 e 2) per la gestione delle attività di tirocinio, stage e supervisione con la partecipazione nel 2012 di due studenti rispettivamente con laurea triennale e quinquennale. I percorsi di ospitalità presso l'ISS offrono la possibilità ai neolaureati di intraprendere un percorso di crescita professionale (di durata variabile a seconda del tipo di laurea posseduta) nella gestione degli aspetti sia organizzativi (es. coordinamento dei processi) che economici (efficienza e ottimizzazione) delle pratiche socio sanitarie, sia nel contesto nazionale che in quello internazionale.
- Università degli Studi di Salerno
  È stato siglato un accordo di collaborazione con il Centro Interdipartimentale per la Ricerca di Diritto, Economia e Management della Pubblica Amministrazione dell'Università degli Studi di Salerno, CIRPA. Costituiscono obiettivi primari del CIRPA: i) sviluppare iniziative di ricerca e intervento, anche in partenariato con altri enti e/o organismi di rilievo nazionale, comunitario e internazionale, in merito alle problematiche gestionali e manageriali delle amministrazione pubbliche in generale, e delle aziende sanitarie e ospedaliere in particolare; ii) organizzare convegni, corsi, seminari e conferenze sulle tematiche di suo interesse, anche in collaborazione con altri Centri dell'Università di Salerno e con le altre Università italiane e straniere, con associazioni, istituti ed enti pubblici e privati, italiani e stranieri; iii) svolgere attività di consulenza in favore di aziende ed enti pubblici; iv) concorrere ad organizzare corsi per l'alta formazione ai fini del conseguimento di dottorati di ricerca e di master universitari di primo e di secondo livello, di diplomi di specializzazione sulle tematiche di suo interesse. Il CIRPA concorre a organizzare i corsi di alta formazione del Master Universitario di II livello in Direzione delle Aziende e delle Organizzazioni Sanitarie, denominato Master DAOSan, che si propone come percorso di alta

formazione manageriale per i professionisti del settore sanitario. Oggetto del presente accordo quadro con l'ISS è la collaborazione istituzionale, di natura tecnico-scientifica, tra le due parti, finalizzata a promuovere e alimentare percorsi di ricerca innovativi da implementare sia a livello nazionale che internazionale. Oggetto di tali ricerche è lo studio delle principali problematiche manageriali e organizzative in ambito sanitario, in grado di supportare la programmazione e gestione delle strutture dell'SSN. L'accordo intende inoltre promuovere lo sviluppo nell'ambito della salute pubblica di percorsi formativo-informativi basati su metodi didattici innovativi (andragogici), tra cui il PBL. Qualora, inoltre, sia ritenuto necessario, le attività di formazione saranno realizzate attraverso tecnologie di FAD.

## Attività di formazione a livello internazionale

*Liberia*

Sono proseguite nel corso del 2012 le attività inerenti l'accordo di cooperazione bilaterale a finanziamento MAE-DGCS firmato nel 2008 per il sostegno al rinnovamento tecnico-scientifico e strutturale della Facoltà di Medicina di Monrovia in Liberia. Il supporto alla struttura del *Dogliotti Medical College* rientra tra le priorità del paese africano per la formazione e la riqualificazione del personale sanitario del paese al momento ancora insufficiente per numero e competenze a causa dei quattordici anni di guerra civile conclusasi nel 2003. Nel corso dell'anno 2012 si è proseguito con il disegno dei nuovi curricula formativi definiti dal progetto stesso e relativi ai cinque anni del corso di laurea in medicina e chirurgia.

*Tanzania*

È stato siglato un accordo di collaborazione scientifica con la Fondazione Ivo de Carneri (FIDC). FIDC è una Organizzazione non Governativa la cui missione è "la promozione dei piani di lotta alle malattie parassitarie e infettive nei Paesi in via di sviluppo (Pvs) con particolare riguardo all'impatto sociale ed economico delle stesse e l'incremento degli studi di parassitologia". Svolge attività di cooperazione internazionale nell'isola di Pemba-Zanzibar (Repubblica Unita di Tanzania), sulla base di accordi ufficiali con il Ministero della Salute locale; il progetto principale è attualmente il Laboratorio di sanità pubblica "Ivo de Carneri" (LSP-IdC). La Fondazione Ivo de Carneri promuove presso il LdSP-IdC la formazione degli operatori sanitari con corsi di formazione e borse di studio, e degli studenti universitari e dottorandi con stages formativi. Oggetto del presente accordo quadro è la collaborazione tecnico-scientifica tra le due parti per sviluppare, promuovere e implementare percorsi formativo-informativi nell'ambito della salute pubblica con metodi didattici innovativi (andragogici) e comprendendo anche, quando ritenuto necessario, tecnologie di FAD e attività di ricerca.

*Egitto*

Relativamente al Programma Italo-Egiziano per la remissione del debito (*Italian-Egyptian Debt for Development Swap Program*), sono continuate le attività programmate dall'accordo di collaborazione siglato nel 2008 finalizzato al rinnovamento della mission e al rafforzamento delle competenze del *Medical Research Institute* di Alessandria. In particolare il progetto persegue lo scopo di fornire supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso l'*Medical Research Institute* una struttura di laboratorio altamente specializzata e di formare personale in grado di sostenere il Ministero della Salute e della Popolazione egiziano e il Governatorato di Alessandria nell'opera di monitoraggio e attuazione delle politiche sanitarie. Nel 2012 si è organizzato e condotto il corso in *Health Governance* per il personale selezionato che costituirà la futura *Health Governance Unit* a supporto del

processo di riforma sanitaria del Paese. Il corso ha utilizzato il PBL come metodo di apprendimento e si è articolato in otto moduli.

### Strutture per la formazione in ISS e in URE

Nel corso del 2012 è stata studiata l'acquisizione di un servizio esterno di video streaming che permetterà di vedere in diretta web, e quindi usufruibile in tutto il mondo, le conferenze nazionali e internazionali più importanti che si tengono nelle Aule Convegni dell'ISS, permettendo la visione dell'evento oltre che ai partecipanti presenti in sede, anche a chiunque voglia assistere alla conferenza tramite la diretta streaming.

Servizi inclusi nel canone annuo per la trasmissione eventi in diretta streaming:

- un canale dedicato, h24 x 365 giorni/anno per la trasmissione eventi in diretta streaming;
- un Encoder video dedicato e trasportabile tra le varie aule (con ingresso BNC, S-Video, Audio);
- Banda: max 896 Kb (800 video + 96 audio stereo);
- statistiche utenti connessi, max 1.000 utenti contemporanei;
- supporto alla configurazione dell'encoder, con eventuali upgrade del prodotto e sostituzione in caso di guasto;
- registrazione dell'evento effettuata dall'encoder;
- area web dedicata alla fruizione dell'evento in streaming da parte degli utenti e supporto alla configurazione con inclusione dell'area web all'interno del sito dell'ISS, gestione della scaletta degli interventi, pubblicazione, modifica, evidenza intervento in corso, con la possibilità di pubblicazione dei documenti (slide) in tempo reale o a fine intervento per la fruizione da parte dell'utente.

Nell'anno 2012 in Aula Bovet sono state apportate modifiche ottimizzando il cablaggio audio video con nuove dotazioni tecnologiche che comprendono tra l'altro l'installazione di un nuovo proiettore per video proiezioni e di una telecamera professionale brandeggiabile per registrazioni video.

Inoltre è stata sostituita la telecamera brandeggiabile che permette le registrazioni video in Aula Pocchiari.

## Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica

L'ISS ha raggiunto, nell'ambito delle sue strutture tecnico-scientifiche, livelli di eccellenza scientifica in molte aree. La sua tradizione nel combinare l'eccellenza nella ricerca e il servizio prestato in molteplici forme allo Stato, alle Regioni, alle ASL e agli altri enti locali ha permesso di rafforzare le competenze scientifiche grazie ad applicazioni sul campo.

Si ritiene, anche sull'esperienza di istituzioni simili presenti nei Paesi industrializzati, che questo patrimonio di conoscenze scientifiche e di capacità operative possa generare valore per la collettività anche per il mezzo della valorizzazione dei risultati derivanti dalla ricerca scientifica e della loro applicazione ai diversi campi della medicina clinica o preventiva.

L'Istituto si configura, quindi, come un inestimabile patrimonio di conoscenze scientifiche e di competenze operative sia individuali che collettive.

In conseguenza di questo stato di cose, l'Istituto ha conferito, con lo strumento dell'art. 12 del DPR n. 70, l'incarico a un esperto di alta professionalità nel campo del trasferimento tecnologico. Ciò ha permesso all'ISS di promuovere un'ampia attività di valorizzazione dei risultati di ricerca che ha portato alla creazione di un ricco portafoglio di proprietà brevettali e a

una vivace attività di partnership e collaborazioni con istituzioni e società operanti nel settore della salute, in Italia e all'estero.

## Proprietà intellettuali

Il ricco portafoglio delle proprietà intellettuali dell'Istituto, al 31 dicembre 2012, risulta essere composto da 73 famiglie di brevetti/domande di brevetto per un totale di 297 brevetti/domande di brevetto a livello internazionale; di queste ben 38 sono in cotitolarità con altri enti di ricerca o società, a testimonianza dell'intensa attività di collaborazione scientifica dell'ente a livello internazionale. In particolare, con la *George Mason University* (GMU), Maryland, USA, l'ISS ha in cotitolarità ben 23 famiglie di brevetti. Molte domande di brevetto sono state concesse o sono in fase d'internazionalizzazione attiva nei più importanti mercati internazionali. Le famiglie di brevetto sono di seguito brevemente descritte per aree di applicazione:

*Tecnologie vaccinali per AIDS e tumori*

- la famiglia di brevetti e domande di brevetti che sostengono lo sforzo dell'Istituto per la sperimentazione clinica dei vaccini anti-AIDS sviluppati dal Centro Nazionale AIDS basati sulla proteina Tat; il vaccino terapeutico Tat è stato sperimentato in Italia, in uno studio di fase II, su 168 pazienti trattati con terapie anti-retrovirali combinate (*Highly Active AntiRetroviral Therapy*, HAART) e a 48 settimane di follow-up, ha confermato sorprendente attività di immunoricostituzione particolarmente marcata i soggetti con un sistema immune più compromesso. L'analisi intermedia a 48 settimane è stata pubblicato dalla rivista PLoS ONE nel 2010. Uno studio di Fase II è stato iniziato nel gennaio 2012 in Sud Africa e è attualmente in corso con circa 100 patienti arruolati. Nel novembre del 2012 in una pubblicazione su PLoS ONE è stato svelato il meccanismo di azione della proteina Tat e in particolare le ragioni per cui la vaccinazione con Tat è essenziale per l'efficacia preventiva e terapeutica contro l'HIV. Nel 2012 è proseguito lo studio del vaccino preventivo basato sulla combinazione delle due proteine Tat + Env;
- brevetti e domande di brevetti per l'uso di interferone per vaccini antitumorali e la rapida generazione di cellule dendritiche altamente attive che sostengono lo sforzo dell'Istituto nel promettente settore dell'immunoterapia con la realizzazione di una delle rarissime strutture esistenti in Europa per la produzione in condizioni di buona pratica di fabbricazione (*Good manufacturing practice*, GMP) di prodotti cellulari; domanda di brevetto per la terapia del cancro alla cervice basata su protocolli terapeutici con immunoterapia combinata con chemioterapia;
- brevetti e domande di brevetto per sostanze adiuvanti per vaccini e vettori adenovirali;

*Terapie innovative del trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti*

Nel corso del 2012 è continuata, con risultati incoraggianti, la ricerca di terapie innovative per il trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti coperte da domande di brevetto internazionali che rivendicano l'uso di combinazioni innovative per tale uso.

*Tecnologie oncologiche*

- biomarker per uso diagnostico e terapeutico, molti a titolarità congiunta con prestigiose istituzioni di ricerca pubblica statunitensi, quali gli NIH e la GMU, e coprenti nuovi biomarker per il melanoma, diabete, carcinoma del colon, mammella, prostata e polmone;
- cellule staminali tumorali per uso diagnostico, screening farmaceutico e target terapeutico per vari tumori tra cui carcinoma del colon, del polmone e diversi tumori del sangue;
- terapie basate sull'uso di microRNA e di inibitori di RNA per uso oncologico ed ematologico;

- monoclonali per l'*imaging* diagnostico e l'uso terapeutico per vari tipi di tumori solidi, oggetto di una recente licenza ad una biotech italiana.

*Tecnologie per malattie infettive*

- una nuova classe di prodotti biofarmaceutici (proteine, peptidi, e monoclonali) con forte attività antivirale, antimicrobica e antifungina;
- una serie di brevetti e domande di brevetto per vaccini specifici per le infezioni da Candida Albicans e altri patogeni fungini d'interesse per la salute della donna e per soggetti immunodepressi. Nel corso del 2012, Pevion Biotech, concessionaria di una licenza ISS, ha riportato ulteriori risultati positivi di sicurezza e immunogenicità di uno studio clinico di fase I con un vaccino contro la proteina SAP 2 di Candida Albicans in donne affette da infezioni vaginali refrattarie al trattamento con i farmaci antifungini attualmente in commercio; ulteriori studi sono in preparazione (IND stage) per diversi approcci vaccinali e terapeutici contro infezioni fungine;
- una nuova classe di piccole molecole sintetiche con forte attività antifungina;
- tecnologie per malattie e disordini del sistema nervoso;
- l'uso della tossina batterica CNF1 per la terapia del dolore infiammatorio, della sindrome di RETT, il trattamento di disordini cognitivi e di memoria e la terapia dei disordini neurologici causati dall'astrogliosi e la neuroinfiammazione.

*Nuovi usi di farmaci/prodotti già in commercio*

- uso di inibitori della pompa protonica in oncologia; uno studio di fase I/II in pazienti affetti da melanoma e un secondo studio di fase I/II in pazienti affetti da osteosarcoma sono stati completati con buoni risultati; ulteriori studi clinici per il tumore alla mammella e allo stomaco con nuove combinazioni comprendenti l'uso di inibitori della pompa protonica sono stati completati e sono in corso, rispettivamente;
- uso degli inibitori della trascrittasi inversa in oncologia; uno studio di fase II in pazienti affetti da tumore alla prostata ha fatto registrare sorprendenti risultati positivi; ulteriori studi di fase I/II per il tumore del pancreas, la sindrome mielosplastica e il linfoma negli anziani sono in corso di svolgimento;
- uso del fattore di crescita delle cellule staminali quale co-trattamento protettivo contro gli effetti nocivi del trattamento con chemioterapici;
- uso della tossina colerica per il trattamento della sindrome dell'intestino irritabile e la malattia di Chron.

*Biomarker diagnostici, prognostici e teranostici; terapie personalizzate*

È proseguito nel 2012 l'intenso progetto di collaborazione con la GMU che ha per oggetto l'oncoproteomica; il progetto ha portato al deposito di 23 brevetti /domande di brevetto in co-titolarità tra ISS e GMU che hanno per oggetto nuovi biomarker tumorali per gran parte dei tumori più importanti e nuovi protocolli di terapia personalizzata basata sull''inibizione di pathway. Molti dei brevetti sono stati concessi in licenza a due spin-off della GMU (Ceres Nanosciences e Theranostics Health) che li stanno industrializzando.

*Tecnologie biomedicali*

- dispositivo per il controllo automatico *in-line* su tutta la filiera produttiva (dalla stalla alla confezione) della qualità del latte; basato su brevetto ISS, questo progetto ha ottenuto un finanziamento nell'ambito del programma Made in Italy e ha vinto il primo premio nella competizione Start-Cup CNR-Sole24Ore per il Centro-Italia;
- dispositivo per la rivelazione di piccoli tumori nella diagnosi del cancro della mammella mediante *imaging molecolar* con radionuclidi sviluppato in ISS; nel corso del 2012 è stato approvato un progetto di pre-industrializzazione nell'ambito dei bandi Filas per il Distretto Tecnologico Bioscienze della Regione Lazio.

## Attività di *Technology transfer*

Le attività di protezione e valorizzazione delle proprietà intellettuali che l'Istituto persegue hanno valore strategico per la sua attività scientifica per i seguenti motivi:

- abilitano l'Istituto a partecipare con altre istituzioni pubbliche di ricerca europee internazionali in progetti di collaborazione scientifica che impongono la protezione e valorizzazione dei risultati della ricerca;
- consentono accordi di collaborazione, attraverso accordi di licenza o di ricerca, con partner industriali che hanno come pregiudiziale la protezione brevettuale dei risultati della ricerca per la successiva fase di industrializzazione;
- pongono le basi, nel tempo, a una contribuzione crescente dell'auto-finanziamento delle attività di ricerca future attraverso il flusso di *royalty* e pagamenti *lump sum* e *milestone* derivanti dallo sfruttamento commerciale dei brevetti.

Nel corso del 2012, le attività relative alla protezione e valorizzazione delle proprietà intellettuali sono state accompagnate da un'intensa attività di *technology transfer* che ha portato ai seguenti risultati:

- turn-over del portafoglio brevetti: la consistenza totale al 31/12/2012 del portafoglio brevetti ISS è di 73 famiglie per un totale di 297 brevetti/domande di brevetto a livello internazionale; di queste ben 38 sono in cotitolarità con altri enti di ricerca o società, e in particolare con la GMU con cui l'ISS ha in cotitolarità ben 23 famiglie di brevetti. Nel corso del 2012 sono stati depositati cinque nuovi brevetti di priorità e dieci domande di brevetto sono state estese a livello internazionale; e si è proceduto alla razionalizzazione del portafoglio eliminando i brevetti / domande di brevetto datati, o in territori poco interessanti commercialmente o di difficile trasferimento all'industria;
- ad oggi il 30% circa dei brevetti attivi sono stati collocati in ambito industriale; il risultato è significativo considerando che la percentuale media di licenze negoziate da istituzioni di ricerca statunitensi ed europee non supera il 20%;
- il portafoglio brevetti ISS è stato presentato in eventi internazionali di *partnering* e promosso con azioni di marketing diretto e via email (newsletter trimestrali e alert mensili) verso le più importabnti società farmaceutiche e biotecnologiche;
- è stato aggiornato il portale brevetti ISS e la brochure illustrante la *pipeline* dei brevetti ISS e il relativo stadio di sviluppo;
- è continuato il sostegno alle collaborazioni interistituzionali di ricerca per la gestione di brevetti a titolarità congiunta con altri enti (NIH, GMU, Inserm, German Research Centre for Biotechnology, The Jenner Institute, l'Ente per le Nuove Tecnologie, l'Energia e l'Ambiente – ENEA, Università degli Studi di Palermo, Università degli Studi di Siena, Università degli Studi di Firenze, Yale University, Columbia University, l'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione – INRA, ecc.);
- sono stati revisionati *consortium agreements* relativi di consorzi europei, alcuni coordinati dall'ISS, del VII programma quadro;
- sono stati predisposti e/o revisionati centinaia di accordi di trasferimento materiali (*Material Transfer Agreement*, MTA) e di confidenzialità a difesa delle informazioni trasferite;
- infine è continuata l'intensa opera di sostegno ai grandi progetti, in particolare il progetto MAE per il Sudafrica, e IATRIS/EATRIS (*Italian Advanced Translational Research Infrastructure/ European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*) infrastrututre per nuove terapie avanzate d'importanza strategica per l'ISS.

# Attività internazionali

L'ISS, nel presente ordinamento, si presenta come l'ente di servizio dell'SSN, al quale fornisce supporto tecnico-scientifico e del quale può promuovere la proiezione competitiva in ambito internazionale, proponendosi come il catalizzatore della collaborazione sui vari livelli in cui tale proiezione può concretizzarsi.

Questa visione di sistema si concretizza in quattro principali linee di azione: collaborazione e assistenza tecnica alle Agenzie delle Nazioni Unite (*United Nations*, UN) e agli uffici specializzati dell'UE; ricerca evoluta con Stati membri dell'UE, Paesi industrializzati e partecipazione a commissioni di studio comunitarie e globali in sede OCSE, G8, Banca Mondiale, WHO; assistenza tecnica e ricerca collaborativa con Paesi in transizione economico-sociale; assistenza e trasferimento culturale, scientifico e tecnologico nella cooperazione con i Paesi in via di sviluppo (PVS).

In armonia con la visione di sistema appena descritta, le attività svolte nell'anno 2012 si sono collocate nell'ambito delle seguenti linee d'azione:

- cooperazione scientifica e tecnologica: partecipazione alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche;
- cooperazione allo sviluppo: promozione e realizzazione di progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali (UE, WHO, Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico – OCSE, UNICEF, Banca Mondiale, Banche di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano (Ministero della Salute e MAE) in Paesi ritenuti prioritari;
- collaborazione istituzionale, formazione, sviluppo delle risorse umane: partecipazione con propri operatori a commissioni strategiche internazionali e realizzazione di interventi di formazione e sviluppo delle risorse umane soprattutto nell'area tematica del management sanitario.

Le attività che hanno caratterizzato l'anno 2012 si sono svolte nel quadro delle collaborazioni tecnico-scientifiche con Paesi in transizione, in via di sviluppo e industrializzati.

Pur continuando i progetti intrapresi precedentemente, si è incominciato ad esplorare potenziali collaborazioni nel settore di tecnologie altamente specializzate per la gestione dei servizi sanitari con particolare riguardo a tematiche di interesse globale: dal controllo della trasmissione e diffusione di patologie infettive endemiche ed emergenti allo sviluppo e sperimentazione di percorsi di formazione a distanza e mista ad alta interattività (formazione andragogica) e la formazione di alta specializzazione manageriale destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica.

Sono state condotte missioni *in loco* per promuovere lo sviluppo di collaborazioni su queste tematiche con i Paesi membri dell'UE, dell'area del mediterraneo, dei Balcani e dell'Europa dell'Est riconoscendo e valorizzando il ruolo di snodo culturale, scientifico ed economico che l'Italia riveste tra i Paesi dell'Europa del Nord e i Paesi del Sud e dell'Est.

Si è continuato, come di consueto, la partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione con i Paesi ritenuti prioritari come pure la partecipazione ai tavoli di lavoro attivati del MAE per attività relative a collaborazioni internazionali. Sono state organizzate, anche in diretta collaborazione con il Ministero della Salute, visite di delegazioni estere.

È stata istituita all'interno dell'URE un'unità funzionale dedicata alle attività internazionali.

*Progetti di cooperazione con Paesi in transizione e Paesi in via di sviluppo*

- Relativamente al Programma Italo-Egiziano per la remissione del debito (*Italian-Egyptian Debt for Development Swap Program*), sono continuate le attività programmate dall'accordo di collaborazione siglato nel 2008 finalizzato al rinnovamento della mission e al rafforzamento delle competenze del *Medical Research Institute* di Alessandria. In particolare il progetto persegue lo scopo di fornire supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso il *Medical Research Institute* una struttura di laboratorio altamente specializzata e di formare personale in grado di sostenere il Ministero della Salute e della Popolazione egiziano e il Governatorato di Alessandria nell'opera di monitoraggio e attuazione delle politiche sanitarie. Il progetto prevede il rafforzamento delle competenze relative al controllo delle malattie infettive e la costruzione di un laboratorio di biosicurezza di terzo livello. Nel corso del 2012 si è provveduto a fornire le specifiche tecniche per il capitolato di gara per la costruzione ed equipaggiamento del laboratorio. Inoltre, è stato organizzato e condotto il corso in *Health Governance* per il personale selezionato che costituirà la futura *Health Governance Unit* a supporto del processo di riforma sanitaria del Paese. Il corso ha utilizzato il *Problem-Based Learning* come metodo di apprendimento e si è articolato in otto moduli.
- Sono state attivate le procedure per sottoscrivere un accordo quadro di cooperazione tra l'ISS e l'ISHP (Istituto della Salute Pubblica Albanese) su tematiche di comune interesse e con particolare riferimento alle malattie trasmissibili, alle malattie non trasmissibili, alla relazione tra salute e l'ambiente, alla formazione continua in sanità pubblica e al rafforzamento scientifico e strutturale per la sorveglianza delle malattie infettive.
- Anche a seguito delle due visite di delegazioni del Ministero della Sanità della Moldavia (la prima organizzata nel 2010 e la seconda nel 2011, entrambe in collaborazione con il Ministero della Salute italiano), nel 2012 si è studiata, con la *School of Public Health* e l'Università "Nicolae Testemitanu" della Repubblica della Moldavia, la possibilità di attivare programmi di formazione in sanità pubblica nell'ambito delle iniziative finanziate dall'UE per sostenere la promozione di stabilità, sicurezza e benessere nei Paesi *European Neighbourhood Policy* (ENP).
- Sulla base della consolidata esperienza che è intercorsa tra l'ISS e l'*Institue of Public Health* (IPH) del Montenegro è stato sottoscritto il *Memorandum of Understanding* di cooperazione tecnico-scientifica in salute pubblica e con particolare riferimento alle malattie trasmissibili, alle malattie non trasmissibili, alla relazione tra salute e ambiente, alla formazione continua in sanità pubblica e al rafforzamento scientifico e strutturale per la sorveglianza delle malattie infettive nel bacino del Mar Mediterraneo e in territorio balcanico.
- Si è prospettato il rinnovo del *Memorandum of Understanding* per la cooperazione tra l'ISS e l'*Institut Batut* (Istituto della Salute Pubblica della Repubblica Serba) con particolare riferimento alle malattie trasmissibili, alla sorveglianza delle malattie infettive e alla formazione continua in sanità pubblica attraverso metodologie basate su problemi (PBL).
- Sono proseguite nel corso del 2012 le attività inerenti l'accordo di cooperazione bilaterale a finanziamento MAE-DGCS firmato nel 2008 per il sostegno al rinnovamento tecnico-scientifico e strutturale della Facoltà di Medicina di Monrovia in Liberia. Il supporto alla struttura del *Dogliotti Medical College* rientra tra le priorità del paese africano per la formazione e la riqualificazione del personale sanitario del paese al momento ancora insufficiente per numero e competenze a causa dei 14 anni di guerra civile conclusasi nel 2003. Nel corso dell'anno 2012 si è proseguito con il disegno dei nuovi *curricula* formativi definiti dal progetto stesso e relativi ai cinque anni del corso di laurea in medicina e chirurgia.

- A seguito dell'aggiudicazione del bando indetto dalla CE per il Programma EURosociAL II al consorzio presieduto dalla FIIAPP di cui fa parte l'URE, all'ISS è stato richiesto di svolgere la funzione di "socio operativo" all'interno del Consorzio. Il programma di cooperazione tecnica dell'UE è finalizzato a incrementare la coesione sociale in America Latina e favorisce lo scambio di esperienze e la creazione di reti tra amministrazioni pubbliche europee e latino-americane in cinque settori prioritari, fra cui la salute. In questo ambito, le attività dell'ISS si concentrano sulla misurazione delle disuguaglianze in salute, assumendo il sistema elaborato dal Ministero della Salute dell'Uruguay come base di partenza per lo sviluppo di un sistema di monitoraggio delle disuguaglianze in salute a carattere regionale e valenza internazionale.
- Il progetto EuroMed "Proposta di un Registro per l'Infarto Acuto del Miocardio (IMA)", è stato approvato nel 2011 e finalizzato a valutare la fattibilità di un sistema di sorveglianza per l'IMA in Paesi del bacino del Mediterraneo (Egitto e Croazia), utilizzando procedure e metodi standardizzati e validati in precedenti progetti europei (EUROCISS). Nel 2012 si sono identificate le aree in cui condurre lo studio pilota (Zagabria, Croazia e Distretto di Amreya, Egitto), si è messo a punto il protocollo dello studio e si è effettuata la valutazione della disponibilità dei dati di dimissione ospedaliera e dei certificati di morte e la valutazione dell'accessibilità dei dati censuari della popolazione residente e dell'accessibilità dei dati clinici. Il progetto è svolto con la collaborazione tecnica del Reparto di Epidemiologia delle malattie cerebro e cardio-vascolari del CNESPS.

*Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati e in transizione*

- Sono proseguite le attività di studio e scambio di ricercatori relative al progetto di particolare rilevanza scientifica sulla valutazione dell'impatto delle nuove tecnologie formative sui profili di competenza del personale medico, in collaborazione con l'Università McGill di Montreal (Quebec, Canada). In particolare, si è continuato a sostenere studi di settore per la sperimentazione, in modalità FAD o mista, di metodologie didattiche innovative di tipo induttivo (come ad es. PBL/PBeL) sulla base di quanto fin qui prodotto dalle due istituzioni.
- Sono continuate le attività di ricerca e formazione attraverso il Laboratorio Congiunto "*1 Billion*" costituito con l'Università di Harvard attraverso il *Program on Refugee Trauma*, per quanto concerne l'impatto di breve e medio termine sui profili di mortalità e di morbosità diretti e indotti delle popolazioni e delle comunità colpite da catastrofi e disastri naturali o generati dall'uomo. In tal senso, si prevede di implementare lo studio e le messa in atto di modelli di intervento che riguardano diverse categorie di contesto: carestie, terremoti, uragani e altri eventi acuti, non causati dall'uomo oltre a situazioni di conflitto, violenza di massa e violazione dei diritti umani a livello nazionale e internazionale, sia in situazioni di belligeranza che di assimilazione ad eventi e atti terroristici.
- Sulla base dell'accordo sottoscritto con la *St. John's University* di New York è proseguita la collaborazione nell'ambito del Master "Global Development and Social Justice" che prevede le formazione biennale di 35 studenti universitari laureati provenienti da Paesi in transizione e in via di sviluppo, con relativa assegnazione di borse di studio. Il master offre una preparazione teorica multidisciplinare per l'interpretazione dei fenomeni politici, economici e socio-sanitari della complessa realtà internazionale. Inoltre, garantisce l'acquisizione e il perfezionamento di nozioni di base, criteri fondamentali e competenze tecniche per la progettazione in ambito europeo e internazionale e per la cooperazione allo sviluppo nel settore pubblico, privato e *non-profit*.

- È stato esteso il supporto di esperti ISS alla commissione di valutazione del MAE per i Progetti tecnico-scientifici nell'ambito degli accordi bilaterali tra Italia e Israele e assicurata la partecipazione di esperti ISS ai tavoli di lavoro convocati dal MAE durante l'anno 2012.
- Nell'ambito dell'accordo bilaterale tra ISS e MATIMOP (Israele), sono proseguite le attività e missioni volte ad attivare un Laboratorio Congiunto per la cooperazione scientifica e tecnologica. Il laboratorio congiunto mira a costruire un partenariato bilaterale per la promozione della sicurezza globale e affrontare congiuntamente i rischi potenziali per la salute nell'area del Mediterraneo. L'iniziativa presentata al MAE per l'ottenimento di finanziamento si prefigge di generare uno *spin off* esteso ai paesi afferenti all'area mediterranea. Le attività prevedono scambi di ricercatori, la costituzione di programmi congiunti di formazione e l'uso di strumenti ICT (es. simulatori, gestione a distanza e l'apprendimento a distanza, telemedicina, telerilevamento e tecnologie digitali) per garantire il massimo risultato in termini di sostenibilità e di accessibilità alle aree limitrofe e confinanti alla UE. Sempre con lo stato di Israele sono stati inoltre sottoscritto due accordi finanziati dal MAE. Il primo prevede la costituzione di un laboratorio congiunto (denominato PENTA) con l'Università Ben Gurion che mira all'individuazione e allo sviluppo di strumenti di informazione e formazione, derivanti da prove di verifica dell'efficacia, ottenute con prove meta-analitiche analoghe a quelle impiegate per la validazione di protocolli clinico-diagnostici per la previsione e gestione delle emergenze complesse in Sanità Pubblica. Il secondo ha portato alla sottoscrizione con la *Hebrew University* di Tel Aviv per lo sviluppo di azioni congiunte di ricerca e formazione e relativa erogazione di Borse di studio post-doc (sempre finanziate dal MAE) nel settore delle basi molecolari delle malattie umane.
- È proseguita la collaborazione con il *Karolinska Institutet* e con l'Università di Stoccolma per la messa a punto di sistemi di formazione innovativa in ambito campo biomedico e psico-sociale attraverso la creazione e l'utilizzo di pazienti virtuali utilizzabili in ambiente web per garantire la massima flessibilità e diffusione sul territorio nell'ambito della formazione professionale.
- Dall'anno 2011 l'URE è stato incluso nella *Joint Action "EUCERD, working for Rare Diseases"*, in collaborazione con il CNMR-ISS nel *work package* relativo allo sviluppo di piani nazionali per le malattie rare per tutti i Paesi dell'UE. Nel corso del 2012 si è condotto uno studio nei 27 Paesi Membri dell'UE, che ha coinvolto le rispettive autorità sanitarie nell'identificazione di punti di forza e debolezze nello sviluppo di piani nazionali per le malattie rare. Successivamente, si è organizzato e condotto un processo di selezione di un numero ristretto di indicatori essenziali per i piani sanitari nazionali.
- Nel giugno 2012, il Ministero della Salute (Direzione Generale della prevenzione sanitaria) ha contattato l'ISS, tramite l'URE, per attivare una collaborazione all'interno della *Joint Action* EU SHIPSAN ACT, dove il Ministero ha in carico il *work package* sulla valutazione delle attività, comprese le azioni formative. In attesa della formalizzazione di tale collaborazione personale dell'URE è stato invitato a partecipare al *kick-off meeting* del progetto in programma ad Atene nei primi mesi del 2013. Lo SHIPSAN ACT ha per focus il controllo della diffusione di rischi biologici, chimici e radiologici veicolati dalle navi nella regione europea e vi partecipano 23 paesi membri.
- Sono proseguite le attività del Laboratorio Congiunto Sino-Italiano per la Medicina Tradizionale Cinese (JoSIL-TCM), una piattaforma tecnica per la promozione dell'evidenza scientifica relativa alla Medicina Tradizionale Cinese che vede la collaborazione dell'ISS con la Tianjin University of Traditional Chinese Medicine. Per ragioni di rilevanza per la sanità pubblica, le attività si sono focalizzate sul dolore cronico

come patologia oggetto di *trial* clinici sull'efficacia dell'agopuntura e hanno portato alla condivisione di due protocolli di studio randomizzato controllato. Il primo protocollo ha come oggetto l'agopuntura addominale nel trattamento del dolore associato al disordine temporo-mandibolare (DTM), elaborato in collaborazione con l'Istituto Paracelso e l'Università Sapienza di Roma; il secondo, l'agopuntura nel trattamento dell'emicrania con o senza aura, elaborato dal Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università di Bologna, l'Associazione Medici Agopuntori Bolognesi (AMAB) e il Progetto Sperimentale Medicine non Convenzionali della Regione Emilia-Romagna. Quest'ultimo studio è attualmente in corso in Italia e si prevede di condurne uno analogo in Cina a Tianjin, utilizzando lo stesso protocollo di studio.

- È attualmente in vigore il *Memorandum of Understanding* firmato dall'ISS e il *China National Health Development Research Centre* nel giugno 2011 al fine di promuovere la cooperazione nel settore della ricerca sulla salute e dello sviluppo delle scienze mediche e dei sistemi sanitari, promuovendo lo scambio reciproco di esperienze e programmi su argomenti prioritari della riforma sanitaria cinese.
- Si è concluso il Programma esecutivo della cooperazione tecnologica e scientifica Italia-Cina 2010-2012, all'interno del quale è stato realizzato un Progetto di Grande Rilevanza, che ha visto la conduzione di una revisione critica della letteratura per la formulazione di un protocollo di studio per un *randomized controlled trial* (RCT) sull'agopuntura per effetti collaterali chemioterapia, in collaborazione con la *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine* e il Reparto di farmaco-epidemiologia del CNESPS-ISS.

Le Figure 7-11 danno una visione d'insieme delle attività di collaborazione internazionale nei diversi continenti.

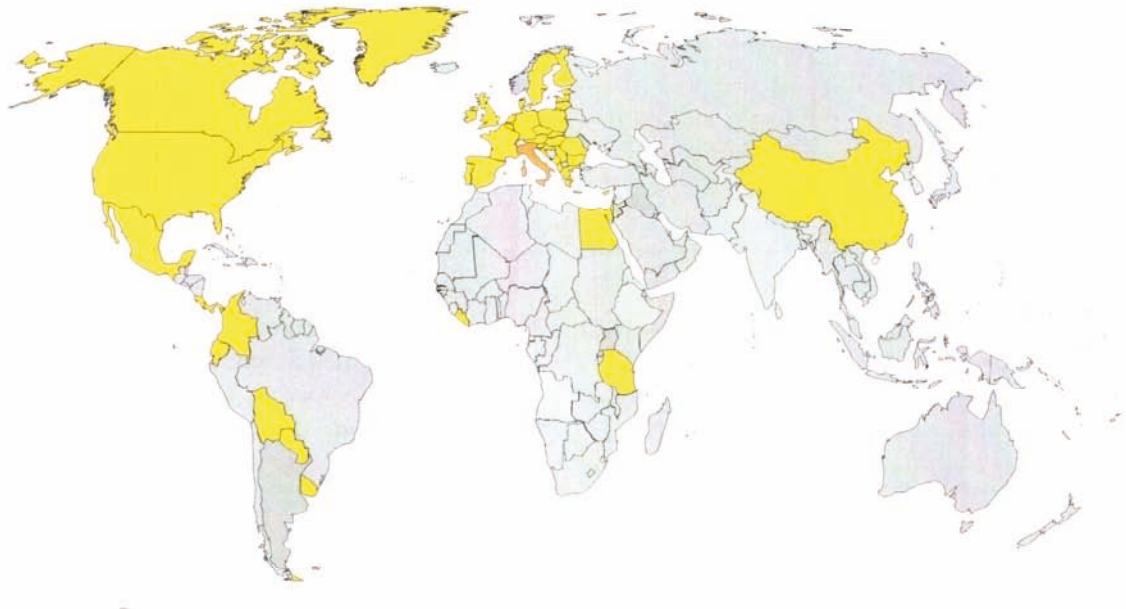


**Figura 7. Paesi con cui l'ISS intrattiene rapporti formali (istituzionalizzati) di cooperazione scientifica e tecnologica, ovvero di assistenza tecnica**

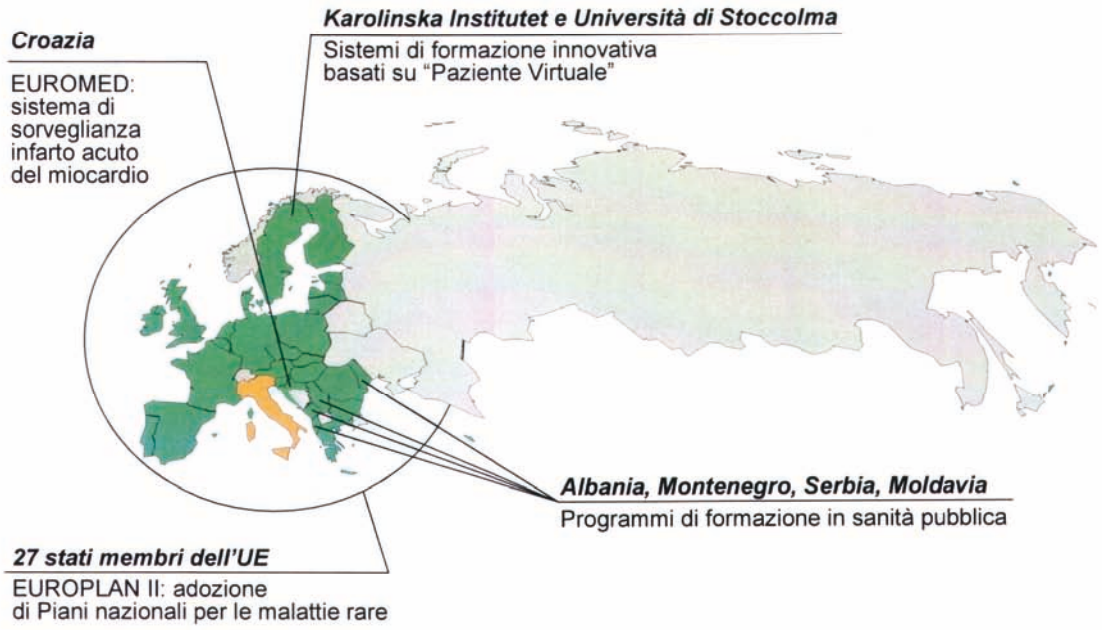



**Figura 8. Paesi europei presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi**




**Figura 9. Paesi dell'America presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi**

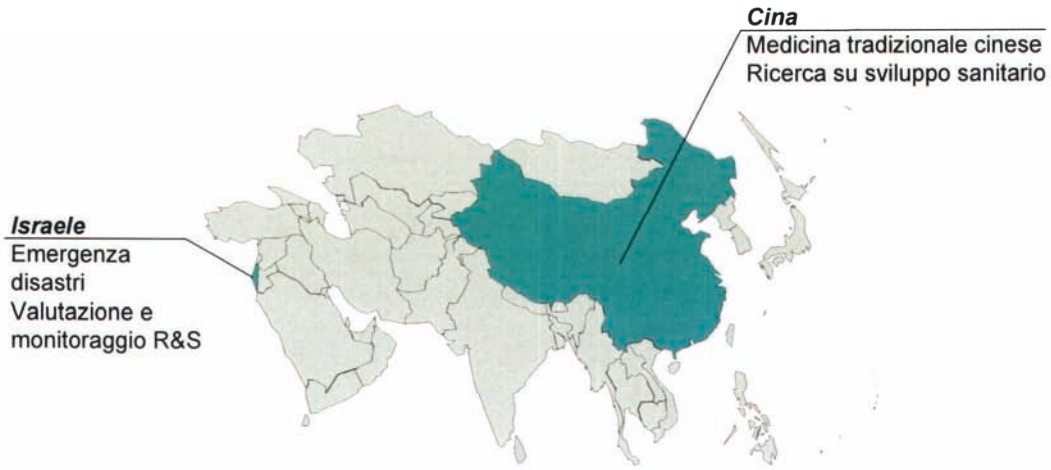



**Figura 10. Paesi dell'Asia presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi**

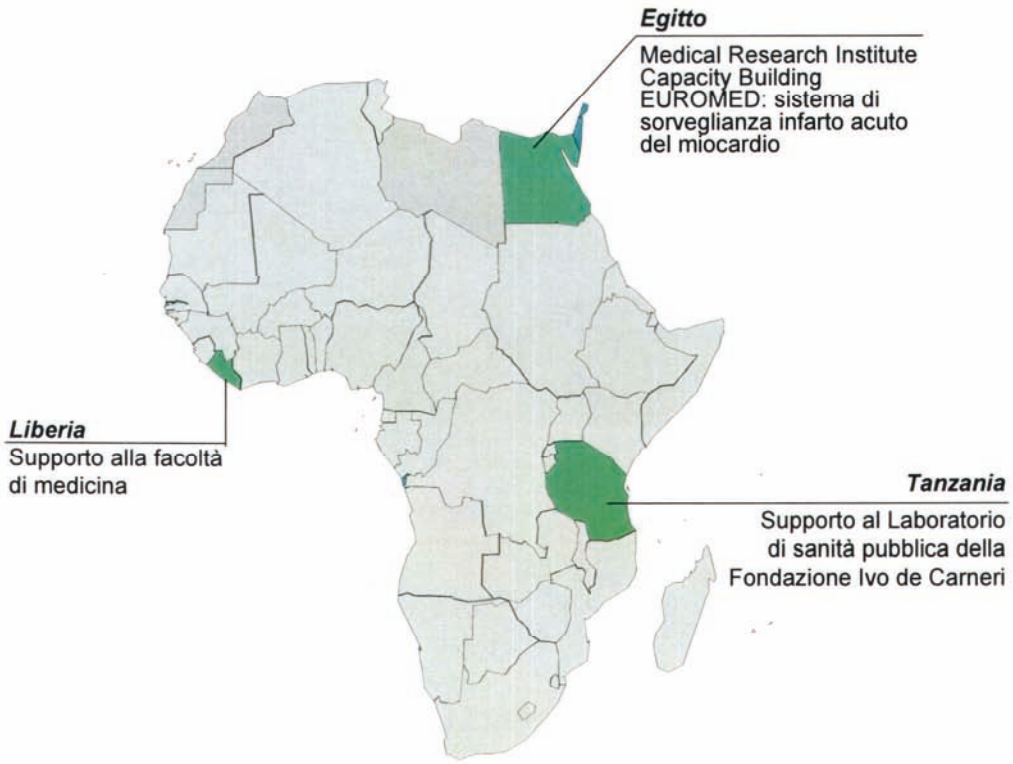



**Figura 11. Paesi dell'Africa presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi**

PAGINA BIANCA

# PARTE 2
# Attività di Dipartimenti, Centri e Servizi

# DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA

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

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

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

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

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

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

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

Presso il Dipartimento inoltre viene svolto il coordinamento nazionale di attività dell'OECD *Environment Directorate*.

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

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

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

# Resoconto attività 2012

Anche nel 2012 si è registrato un incremento di tutte le attività sia sul piano strettamente istituzionale che su quello della ricerca. Si è partecipato a numerose emergenze sanitarie emerse nel paese nel corso del 2012, emettendo pareri e offrendo supporto tecnico-scientifico agli Enti territoriali. Tra tali "emergenze" a livello nazionale, si sono affrontate quelle relative al naufragio della "Costa Concordia"e al caso ILVA di Taranto, effettuando specifiche valutazioni di rischio igienico-sanitario.

Le problematiche di tipo ambientale legate alla contaminazione atmosferica, alle emissioni industriali, alla contaminazione del suolo, delle acque e degli ambienti *indoor*, hanno coinvolto in modo trasversale le diverse competenze presenti nel Dipartimento.

Nel corso del 2012 è proseguita l'attività del Gruppo di lavoro interdipartimentale sui nano materiali e sui cosmetici e l'attività del Gruppo di studio nazionale "Inquinamento *indoor*". In relazione all'inquinamento *indoor* sono stati emanati anche numerosi pareri richiesti da Enti territoriali (Regioni, ASL).

È continuata la realizzazione del Programma Strategico Nazionale "Ambiente e Salute" inerente il rischio per la salute nei siti inquinati e si è conclusa l'attività prevista dalla convenzione con il Dipartimento della Protezione Civile inerente il rischio sanitario nelle emergenze ambientali, che ha identificato l'ISS come il "Centro di competenza su rischio sanitario nelle emergenze ambientali".

È continuata l'attività di supporto al Ministero dell'Ambiente e al Ministero della Salute per la bonifica dei siti nazionali di interesse nazionale (SIN), elaborando anche criteri per la valutazione del rischio igienico-sanitario connesso ai fenomeni di contaminazione ed effettuando specifici studi epidemiologici.

Una rilevanza di carattere nazionale ha continuato ad avere il problema dei rifiuti in Campania che ha richiesto interventi di carattere straordinario. Sono stati emessi pareri anche di natura tossicologica, effettuati sopralluoghi, svolte indagini analitiche e monitoraggi soprattutto per la ricerca di microinquinanti quali diossina e metalli pesanti e specifiche indagini epidemiologiche. Inoltre sono state condotte indagini per la ricerca di sostanze volatili in prossimità di discariche.

Sono stati svolti studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, ecc.) in varie aree italiane (es. area di Bagnoli – Napoli, area di Brescia, area di Porto Scuso, area di Taranto). Sono stati avviati e/o proseguiti vari studi e progetti di biomonitoraggio a livello europeo: COPHES 2010-2012; PERFOOD; WOMEN BIO POP.

Sempre nell'ambito degli interventi nel settore della contaminazione ambientale si è dato un forte contributo alla individuazione di situazioni di rischio per l'uomo e per la fauna ittica determinata dalla presenza, in acque di mare e interne, di tossine algali (es. cianotossine) e di altri contaminanti chimici. Sono stati condotti specifici studi e valutazioni del rischio sanitario rispetto a fenomeni di contaminazione naturale e non di acque sotterranee destinate al consumo umano. Sono stati effettuati interventi nell'ambito delle emergenze correlate a fattori di rischio microbiologico.

Ampia attività è stata svolta anche nel settore dei fitofarmaci sia sul piano del controllo che nella messa a punto di metodi analitici, fornendo supporto tecnico scientifico ai Laboratori Ufficiali di analisi italiani. Sono state formulate monografie di principi attivi di biocidi e valutazioni tossicologiche di principi attivi e presidi fitosanitari, di sostanze chimiche di sintesi e di nano particelle ingegnerizzate.

Diversi esperti del Dipartimento hanno contribuito ai pareri elaborati in sede EFSA. Attività di ricerca e controllo sono state svolte nel settore della sicurezza alimentare.

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

È stata svolta una vasta ricerca mirata alla comprensione dei meccanismi molecolari che controllano il mantenimento della stabilità del genoma e sono state studiate allerte strutturali correlate con la cancerogenesi e mutagenesi chimica. Sono stati svolti studi sull'interazione gene-ambiente e sugli effetti mutageni e cancerogeni con particolare attenzione a chiarire aspetti non ancora noti della risposta al danno del DNA indotto da stress ossidativo. Nell'ambito della rete nazionale TEF (tumori eredo-familiari) sono state identificate le cause di comportamenti difettivi di alcune varianti del gene della riparazione del DNA MUTYH presenti in pazienti affetti da poliposi familiare del colon.

Sono stati ottenuti nuovi risultati sul ruolo di alterazioni nei meccanismi di riparazione del DNA nell'insorgenza del cancro gastrico e nella risposta a chemioterapici.

Come sviluppo di precedenti indagini su una popolazione di gemelli condotte nell'ambito del Progetto Integrato Oncologia, è stata avviata una indagine su invecchiamento e lunghezza/funzionalità dei telomeri.

Nell'ambito delle attività di ricerca sui nanomateriali è in fase conclusiva la valutazione del potenziale cito/genotossico di nanoparticelle di TiO2 e è stato avviato lo studio del potenziale tossico di nanoparticelle di argento utilizzate nei dispositivi medici non impiantabili (progetti finanziati dal Ministero della Salute).

Particolare interesse è stato rivolto agli incidenti sulle strade (Progetto ULISSE), in casa (SINIACA) e sugli sci (sistema SIMON) con studi che permettessero di individuare le cause che maggiormente determinano questi eventi e individuare di conseguenza le misure preventive per la loro riduzione.

Sono state inoltre attivate e aggiornate banche dati di libero accesso su un'area del sito ISS.

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

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

Molti Ricercatori del Dipartimento Ambiente partecipano a Commissioni Tecniche nazionali e internazionali.

# Descrizione dei Reparti

## Reparto Ambiente e traumi

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

## Reparto Antiparassitari

Il Reparto svolge le seguenti attività:
- individuazione dei rischi sanitari e ambientali derivanti dall'uso di preparati a base di principi attivi tecnici non corrispondenti ai requisiti di qualità stabiliti all'atto della registrazione;
- sviluppo e validazione di metodi analitici per l'individuazione e il dosaggio di impurezze e coformulanti tossicologicamente significativi in preparati commerciali;
- organizzazione di saggi interlaboratorio per il controllo di qualità tra laboratori selezionati dell'SSN;
- valutazione dei rischi connessi all'impiego di pesticidi e all'esposizione a residui di antiparassitari;
- evidenziazione di eventuali situazioni di interesse sanitario e ambientale;
- sviluppo di metodologie analitiche multiresiduo e organizzazione di circuiti interlaboratorio nell'ambito del Laboratorio Nazionale di Riferimento;
- preparazione di materiali di riferimento per l'analisi di residui di antiparassitari.

## Reparto Bioelementi e salute

Il Reparto svolge le seguenti attività:
- studio degli elementi chimici nella salute umana attraverso la valutazione dell'esposizione da fonti convenzionali e non convenzionali, l'individuazione di bioindicatori di esposizione e di effetto, il monitoraggio biologico della popolazione sana e patologica, l'accertamento di valori di riferimento e la valutazione dei fattori di rischio;
- individuazione dei rischi sanitari connessi con la presenza di elementi chimici a maggiore impatto e correlazione con le principali fonti di apporto;
- studio di indicatori biomedici nella valutazione olistica di fisiopatologie umane stress-correlate;
- sviluppo di metodologie analitiche avanzate e loro applicazione a programmi di monitoraggio;
- organizzazione di saggi interlaboratorio per il controllo di qualità tra laboratori dell'SSN.

## Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale

Il Reparto studia i meccanismi molecolari di mutagenesi e cancerogenesi con modelli biologici e computazionali. In particolare:
- ruolo dei meccanismi di riparazione del danno al DNA e di regolazione del ciclo cellulare nel controllo della stabilità del genoma e nella eziopatogenesi dei tumori;
- genomica strutturale e funzionale dei processi molecolari di cancerogenesi;
- sviluppo di metodi innovativi per l'analisi dei dati biologici e di strategie di indagine del proteoma;
- struttura e dinamica di acidi nucleici, con particolare riguardo agli effetti di agenti fisici e chimici e alle interazioni tra macromolecole;
- relazioni quantitative tra struttura chimica e attività biologica, inclusa la predizione di tossicità;
- valutazione del potenziale genotossico e cancerogeno di sostanze chimiche (farmaci, pesticidi, ecc.).

## Reparto Chimica tossicologica

Il Reparto svolge le seguenti attività:
- rilevamento di contaminanti tossici persistenti (Particelle Totali Sospese, PTS/POP Persistant Organic Pollutants) in matrici varie;
- definizione di procedure analitiche ad hoc (es. rilevamento di biomarker);
- analisi di PCB, policloro-dibenzo-p-diossine (PCDD), e dibenzofurano policlorurato (PCDF) in alimenti di origine zootecnica nell'ambito di attività di riferimento;
- studi di chemiobiocinetica in organismi acquatici in laboratorio e in situ;
- saggi di ecotossicità;
- ricerca di correlazioni tra il carico corporeo di contaminanti (es. endocrine disrupter) e patologie specifiche nell'essere umano;
- individuazione delle specie chimiche attive;
- analisi/valutazione dell'impatto ambientale, dell'esposizione umana, e del rischio tossicologico associati alla presenza di PTS/POP; criteri di gestione/riduzione del rischio;
- caratterizzazione chimica e tossicologica delle emissioni autoveicolari e valutazione del loro contributo all'esposizione della popolazione.

## Reparto Epidemiologia ambientale

Il Reparto esegue studi mirati a stimare l'associazione fra determinate esposizioni ambientali e l'incidenza di particolari patologie nelle popolazioni in esame, nonché la valutazione sia di tale associazione sul piano del nesso causale, con prioritario interesse per le aree ad elevato rischio di crisi ambientale sia dei siti di interesse nazionale per le bonifiche. Il Reparto collabora inoltre con diversi istituti di ricerca nazionali e internazionali, con i Ministeri della Salute e dell'Ambiente e svolge attività di consulenza e formazione per i Dipartimenti di prevenzione delle ASL e per le agenzie del sistema Agenzia per la protezione dell'ambiente e per i servizi tecnici (APAT) ora Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (ISPRA)-Agenzia Regionale Protezione Ambiente (ARPA).

## Reparto Epidemiologia molecolare

Il Reparto ha come obiettivo principale lo studio dell'interazione gene-ambiente nell'insorgenza di patologie per una migliore valutazione del rischio e lo sviluppo di misure di prevenzione primaria. In particolare:
- uso di biomarcatori (indicatori di esposizione, marcatori precoci di patogenesi e/o suscettibilità genetica) in studi di popolazione, incluse le implicazioni bioetiche;
- studi di genomica ambientale (identificazione di polimorfismi in geni di suscettibilità ambientale, analisi funzionale dei polimorfismi e sviluppo di tecnologie per analisi di genomica funzionale);
- studi di risposta infiammatoria in cellule trattate con inquinanti ambientali;
- validazione di nuovi biomarcatori e mediatori di infiammazione e ricerca di base per studiarne il ruolo biologico;
- valutazioni e pareri nel campo del rischio tossicologico da agenti ambientali per la popolazione umana.

## Reparto Esposizione e rischio da materiali

Il Reparto si interessa dello studio delle interazioni fra materiale e organismo umano ai fini della protezione dell'uomo e del suo habitat. L'attività è finalizzata a valutare dal punto di vista quali-quantitativo se l'esposizione ai materiali e/o alle sostanze da essi cedute possa costituire un rischio per l'uomo. I settori coinvolti riguardano i materiali a contatto con gli alimenti, i giocattoli, i materiali e oggetti per l'uso personale, gli articoli per puericultura. L'introduzione continua di materiali e tecnologie innovative rende indispensabile il continuo sviluppo di attività di ricerca, come lo studio del comportamento di nuovi materiali, di materiali tradizionali nei confronti di nuove tecnologie, di materiali di riciclo e di quelli biodegradabili.

## Reparto Igiene delle acque interne

Il Reparto svolge ricerche e controlli a carattere multidisciplinare inerenti il rischio igienico-sanitario associato alle acque da destinare e destinate al consumo umano; le attività si articolano in particolare nelle seguenti aree:

- sviluppo di normativa comunitaria e nazionale e linee-guida su acque da destinare e destinate al consumo umano, con particolare riferimento alla direttiva 98/83/CE e al DL.vo 31/2001 e smi e disposizioni relative;
- elaborazione e valutazione di metodi analitici per le acque da destinare e destinate al consumo umano, con assicurazione e controllo di qualità dei laboratori interessati, ai sensi delle normative vigenti;
- studio della sicurezza della filiera di produzione delle acque (*water safety plan*) comprese le tecniche di disinfezione;
- valutazione e gestione dei rischi igienico-sanitari relativi alle acque da destinare e destinate al consumo umano, delle acque reflue e industriali anche in relazione al loro riuso, delle acque di impianti ad uso ricreativo (rischio chimico e sottoprodotti di disinfezione);
- studio della cessione di microinquinanti nelle acque distribuite mediante reti acquedottistiche;
- studio e valutazione dell'efficacia dei trattamenti di disinfezione per Legionella;
- sorveglianza sui dati di qualità e sulle patologie associate al consumo delle acque potabili;
- interventi relativi alle emergenze idriche, deroghe, gestione e comunicazione dei rischi.

## Reparto Igiene dell'aria

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e valutazione di inquinanti dell'aria a maggiore impatto per la salute umana, con particolare attenzione a: materiale particellare, fibre, silice cristallina, metalli pesanti, microinquinanti organici;
- determinazione delle possibili correlazioni tra i diversi inquinanti al fine di stimare l'apporto delle principali sorgenti, quale supporto decisionale per appropriate azioni di prevenzione e mitigazione;
- valutazione dell'esposizione della popolazione umana ad inquinanti atmosferici in aree urbane e industriali ai fini della valutazione e gestione del rischio;
- rilevamento di macroinquinanti e microinquinanti in emissioni industriali, al fine di valutare il carico inquinante di cicli tecnologici e stimare, mediante modelli di ricaduta, le relative aree di impatto;

- valutazione di rischi connessi con il rilascio accidentale di sostanze pericolose da attività industriali e da vettori adibiti alla loro movimentazione;
- messa a punto e validazione di metodi per la determinazione di inquinanti in aria ambiente e in emissioni industriali, in collaborazione con altri Enti di ricerca, normatori e unificatori, nazionali e internazionali;
- studio di indicatori di percezione dei rischi ambientali, per la definizione di modelli di comunicazione del rischio finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'esposizione.

## Reparto Meccanismi di tossicità

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e valutazione degli aspetti bio-tossicologici associati alla esposizione a sostanze chimiche naturali e di sintesi, attraverso l'individuazione dei loro effetti avversi a breve e lungo termine e del loro meccanismo di azione;
- studio dei processi di assorbimento, biotrasformazione e tossicocinetica;
- individuazione di biomarcatori di esposizione, effetto e suscettibilità;
- studio degli effetti combinati e delle interazioni tra sostanze chimiche e con agenti fisici in esposizioni multiple;
- sviluppo di metodologie *in vitro* applicabili come metodi alternativi a studi meccanicistici e loro introduzione in ambito regolatorio;
- identificazione di gruppi di popolazione a rischio per patologie ad eziologia ambientale per caratteristiche genetiche e/o acquisite, utilizzando modelli sperimentali avanzati e tecniche analitiche e di biologia molecolare ad alta specificità e sensibilità;
- valutazioni e pareri nel settore del rischio tossicologico.

## Reparto Microbiologia e virologia ambientale e wellness

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio e valutazione dell'esposizione a inquinanti di evidente impatto sulla saluta umana prodotti nell'ambito di attività lavorative, domestiche e di altre attività svolte negli ambienti di vita;
- caratterizzazione delle fonti emissive dovute ai diversi processi di combustione e ai processi evaporativi e loro interazione con la qualità dell'aria *indoor*;
- studio del ruolo delle caratteristiche microclimatiche *indoor* in relazione al benessere e all'esposizione della popolazione ad agenti inquinanti;
- definizione e controllo delle sorgenti di rischio chimico;
- studio e valutazione dell'esposizione a microinquinanti chimici di alcune categorie di lavoratori in ambito urbano;
- interventi per la valutazione dell'esposizione chimica del personale ISS nell'ambito dell'attività lavorativa e professionale;
- collaborazione con altri Enti per l'applicazione di normative per il miglioramento della qualità dell'aria *indoor*;
- messa a punto di metodologie di campionamento e di tecniche di indagine analitica per la caratterizzazione di inquinanti anche in traccia;
- studio e messa a punto di metodi matematici e statistici di tipo previsionale.

## Reparto Qualità ambientale e ittiocoltura

Il Reparto cura le seguenti attività:
- studio della correlazione tra la qualità igienico sanitaria dell'ittiofauna in allevamento e il suo impatto con l'ambiente mediante indagini chimiche, chimico-fisiche, batteriologiche, virologiche, algali e tossicologiche;
- identificazione dei fattori di rischio ambientale e umano legati alle attività e alle terapie utilizzate negli impianti di piscicoltura;
- localizzazione degli impianti sul territorio mediante tecnologie di *Global Positioning System* (GPS) e trasposizione degli stessi su mappe georeferenziate;
- valutazione della qualità delle acque con metodi cartografici (GIS);
- controllo della qualità delle acque afferenti agli impianti di piscicoltura;
- controllo dell'impatto ambientale e delle variazioni apportate alla fauna bentonica, anche destinata ad uso alimentare, dall'azione di tossine algali, e dai farmaci utilizzati negli impianti;
- monitoraggio delle ittiopatologie e studio di nuove metodologie per la produzione di vaccini che garantiscano una lunga protezione anticorpale.

## Reparto Sostanze e preparati pericolosi

Il Reparto svolge le seguenti attività:
- valutazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente di sostanze e preparati pericolosi;
- gestione dell'inventario nazionale delle sostanze chimiche;
- funzioni in qualità di unità di notifica per le nuove sostanze chimiche;
- valutazione del rischio di sostanze chimiche ad alto volume di produzione;
- classificazione di pericolo di sostanze e preparati;
- esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche;
- gestione dell'archivio dei preparati pericolosi;
- gestione e controllo delle attività dei centri antiveleni nazionali;
- individuazione dei presidi medico chirurgici disinfestanti e classificazione dei presidi disinfettanti;
- studio degli aspetti tecnici relativi all'applicazione della normativa sui biocidi.

## Reparto Suolo e rifiuti

Il Reparto svolge le seguenti attività:
- individuazione dei fattori di rischio e della potenziale esposizione della popolazione connessi alla gestione dei suoli contaminati e dei rifiuti;
- elaborazione di criteri con cui effettuare la valutazione del rischio-specifica;
- individuazione dei meccanismi di diffusione della contaminazione;
- confronto e messa a punto di metodiche analitiche per la ricerca di inquinanti dei suoli e di sostanze pericolose nei rifiuti;
- individuazione di contaminanti e relativa definizione di concentrazione limite;
- individuazione del rischio connesso a rilasci di sostanze pericolose dai rifiuti;
- individuazione e valutazione dei rischi igienico-sanitari per la popolazione in ogni fase di gestione dei rifiuti (raccolta, trasporto, stoccaggio, recupero, smaltimento);

- gestione dei rifiuti generati all'interno dell'ISS (pericolosi e non; radioattivi, assimilabili ai rifiuti urbani, ecc.) a seguito delle attività di ricerca e controllo.

## Reparto Tossicologia genetica

Il Reparto cura le seguenti attività:
- valutazione dell'attività mutagena e genotossica di agenti chimici ambientali in sistemi sperimentali *in vitro* e *in vivo*;
- studio dei meccanismi di mutagenesi;
- valutazione degli effetti tossici e genotossici di sostanze chimiche ambientali sulla linea germinale;
- analisi di biomarcatori di esposizione, suscettibilità ed effetto in popolazioni umane esposte ad agenti genotossici ambientali;
- attività consultiva ai fini della identificazione e caratterizzazione del rischio di effetti genotossici e di danni trasmissibili.

## Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione

Il Reparto cura gli interventi legati alle seguenti attività e studi:
- sorveglianza, prevenzione e previsione del rischio associato alla balneazione;
- destino nell'ambiente acquatico e significato sanitario di pesticidi e metaboliti, composti ad attività endocrina e farmaci;
- indagini di ecotossicologia: studio degli effetti di contaminanti singoli o in miscela; messa a punto, applicazione e validazione di test. Definizione di standard di qualità ambientali: acque superficiali, biota, sedimenti;
- studio delle implicazioni sanitarie associate ai fenomeni eutrofici e a carenze idriche;
- uso sostenibile delle risorse: salute degli ecosistemi, bacini idrografici, indici e indicatori di qualità ecologica.

# DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

La missione del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze (BCN) è diretta verso lo studio delle malattie neurologiche, psichiatriche dell'età evolutiva, comportamentali, endocrino-metaboliche e di patologie ematologiche e legate a tumori con un'attività di ricerca mirata allo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche e terapeutiche che abbiano un impatto a breve-medio termine in sanità pubblica. Nel Dipartimento BCN sono presenti competenze biostatistiche per il disegno e l'analisi di studi sperimentali, clinici ed epidemiologici.

Nell'ambito delle malattie neurologiche, il dipartimento BCN ospita dal 1993 il Registro Nazionale della MCJ e sindromi correlate e, dal 2011, IATRIS Neuroscienze, un'infrastruttura finalizzata alla ricerca traslazionale nel campo delle malattie neurologiche. Il Registro MCJ attua la sorveglianza obbligatoria delle malattie da prioni dell'uomo in accordo con lo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e, oltre al monitoraggio clinico-epidemiologico, fornisce un qualificato supporto diagnostico, studia le forme familiari e raccoglie materiale biologico dei casi segnalati per costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici. Il Dipartimento BCN svolge, inoltre, attività di ricerca su malattie neurologiche di particolare rilevanza per la salute pubblica, quali la Sclerosi Multipla (SM), l'Alzheimer, la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) e la malattia di Parkinson per comprenderne i meccanismi eziopatogenetici e identificare nuove strategie terapeutiche. Sviluppa e promuove ricerche sui biomarcatori cellulari e sierici per implementare la diagnosi delle patologie neurodegenerative; sui meccanismi molecolari e cellulari alla base delle patologie acute e croniche del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e della retina; sul ruolo delle cellule gliali e dell'infiammazione nei processi di neurodegenerazione, neuroprotezione e neurogenesi; sui meccanismi di riparazione del DNA in malattie neurodegenerative; sui fenomeni di plasticità sinaptica e del danno neurogliale indotto dall'iperglicemia; e sul ruolo di infezioni virali nell'induzione di processi neurodegenerativi. Queste ricerche sono mirate allo sviluppo di strategie neuroprotettive e rigenerative.

Nell'ambito delle malattie psichiatriche dell'età evolutiva e comportamentali, il Dipartimento BCN svolge studi epidemiologici e clinici nei disturbi dello spettro autistico e da deficit d'attenzione e iperattività (*Attention deficit-hyperactivity disorder*, ADHD), studia le basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici e sperimenta prodotti e terapie comportamentali innovative per il contrasto preventivo o la riabilitazione di patologie mentali. Inoltre, studia il ruolo dei fattori ambientali, della vulnerabilità genetica e le loro interazioni in modelli sperimentali. Svolge studi di spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (*Magnetic resonance spectroscopy*, MRS) del cervello di ratti a tempi diversi durante l'adolescenza e su modelli sperimentali della sindrome di Rett.

Nell'ambito delle malattie endocrino-metaboliche il Dipartimento BCN ospita, dal 1987, il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti che realizza la raccolta di dati relativi a bambini affetti da questa patologia mediante screening neonatale; dal 1993, il Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita che raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo; e dal 2009, l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia che garantisce la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione previsto dalla legge del 2005 n. 55 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica". L'attività di ricerca in quest'ambito è finalizzata all'individuazione dei principali fattori di rischio e allo studio dei meccanismi

molecolari e cellulari alla base di patologie tiroidee e delle complicanze neurovascolari del diabete.

Il Dipartimento BCN si occupa, altresì, di ricerche nel campo delle cellule staminali neurali, mesenchimali, ematopoietiche e tumorali; dello studio dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili della disregolazione della risposta immunitaria e individuazioni di nuovi biomarcatori cellulari e/o sierici con significato diagnostico, prognostico e predittivo nelle patologie cronico-degenerative; dell'identificazione di nuovi indicatori di diagnosi e prognosi in differenti patologie, utilizzando approcci di imaging molecolare e cellulare, come base per la possibile realizzazione di percorsi innovativi di medicina traslazionale; e dello studio del controllo del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate, anche finalizzato alla medicina rigenerativa.

Il Dipartimento BCN svolge attività istituzionale e di controllo attraverso il coordinamento del Nodo Nazionale (ItaCRIN) dell'Infrastruttura Europea per la ricerca clinica ECRIN e del Gruppo di Lavoro Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili dell'ISS (GESTISS) che fornisce pareri per minimizzare il rischio di trasmissione dei prioni all'uomo. Partecipa, inoltre, alla Infrastruttura EATRIS, a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci e, con propri esperti a commissioni dell'agenzie europee *European Medicine Agency* (EMA) e *European Directorate for the Quality of Medicine* (EDQM) e al Consiglio Superiore di Sanità (CSS).

# Resoconto attività 2012

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2012 è stata soprattutto focalizzata nei settori di più tradizionale e consolidata competenza del personale dei reparti del Dipartimento, quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, i tumori, incluso lo sviluppo di tecniche di imaging di rilevante impatto sanitario per la diagnosi e monitoraggio della crescita neoplastica.

Nel complesso, tutte le attività di ricerca, che in alcuni casi hanno raggiunto livelli di eccellenza, hanno contribuito anche a svolgere una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione dei fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante la gestione di appositi registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di alcune patologie (Registro Nazionale dell'MCJ e sindromi correlate; Registro Nazionale dell'ipotiroidismo congenito; Registro Nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita; Osservatorio Nazionale per il monitoraggio della iodoprofilassi in Italia). Diversi sono stati i risultati particolarmente significativi delle ricerche condotte nel 2012. A titolo soltanto esemplificativo, si possono citare alcuni contributi di considerevole rilevanza per le possibili implicazioni e prospettive diagnostiche, terapeutiche e di intervento sanitari studi finalizzati alla comprensione della patogenesi di alcune malattie neurodegenerative o comportamentali (ad esempio l'autismo) utilizzando sia modelli cellulari *in vitro* sia modelli animali; studi su nuovi biomarcatori dell'MCJ; caratterizzazione del possibile ruolo dell'infezione da *Epstein-Barr Virus* (EBV) nella patogenesi della SM; caratterizzazione dei meccanismi di azione di citochine e chemochine e sviluppo di nuovi protocolli di terapia cellulare basati sull'uso di cellule dendritiche. Ugualmente importanti sono stati i risultati conseguiti nel settore della neurobiologia molecolare e cellulare, per quanto riguarda la comprensione di meccanismi alla base della patogenesi di alcune malattie degenerative, come pure nel settore della medicina rigenerativa, delle malattie associate a disfunzioni immunologiche e della terapia dei tumori.

I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali, sono numerosi. Tra questi vi sono lo studio dei processi patogenetici della malattia di Alzheimer e altre malattie neurodegenerative e alcune malattie rare; lo studio della vulnerabilità psicofisica allo stress; lo studio di disordini e patologie dello sviluppo neurocomportamentale umano in età evolutiva; gli studi sull'MCJ e sindromi correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo e meccanismi molecolari e cellulari in alcune malattie degenerative e autoimmuni; lo studio del ciclo cellulare e dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori mediante tecniche di *imaging* e spettroscopia a risonanza magnetica nucleare; gli studi su malattie endocrino-metaboliche e sulle strategie di profilassi e terapia di maggior impatto potenziale per la salute pubblica.

# Descrizione dei Reparti

## Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative

L'attività dell'anno 2012 ha riguardato:

- *Missione*
  - Studio dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili della disregolazione della risposta immunitaria e individuazioni di nuovi biomarcatori cellulari e/o sierici con significato diagnostico, prognostico e predittivo nelle patologie cronico-degenerative (malattie autoimmuni, neurodegenerative, tumori).
  - Spettrometria di massa delle proteine, proteomica e sieroproteomica.
  - Studio del controllo del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate, anche finalizzato alla medicina rigenerativa.
- *Attività di ricerca*
  - Studio dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili della disregolazione della risposta immunitaria e individuazioni di nuovi biomarcatori cellulari e/o sierici con significato diagnostico, prognostico e predittivo nelle patologie cronico-degenerative (malattie autoimmuni, neurodegenerative, tumori).
  - Monitoraggio delle gravidanze ad alto rischio mediante ricerca di marcatori sierici.
  - Studio dei meccanismi di *signaling* cellulare di gas endogeni di importanza fisiopatologica (ossido nitrico, ossido di carbonio, solfuro di idrogeno).
  - Studio del ruolo dello stress ossidativo nella patogenesi di malattie degenerative su base infiammatoria e identificazione di biomarcatori utili per la strategia terapeutica.
  - Studio dei meccanismi di citotossicità indotti da nanoparticelle e radiazioni ionizzanti.
  - Studio dei meccanismi di azione di nuovi farmaci per la tubercolosi (TB).
  - Studio dei meccanismi di trasformazione gastrica di farmaci/droghe d'abuso in sostanze potenzialmente genotossiche e cancerogene.
  - Identificazione del ruolo delle differenze di genere nella patogenesi delle malattie cronico-degenerative (malattie autoimmuni, neurodegenerative e tumori). Ruolo degli estrogeni e/o degli autoanticorpi specifici per i recettori degli estrogeni nella modulazione del sistema immunitario e della funzionalità delle cellule endoteliali e neuronali.
  - Identificazione di biomarcatori correlati all'apoptosi e autofagia nelle malattie cronico-degenerative (malattie autoimmuni, neurodegenerative e tumori). Studio dell'effetto di agenti farmacologici di interesse clinico e/o di autoanticorpi specifici

capaci di modulare l'apoptosi e/o l'autofagia in cellule del sistema immunitario, cellule neuronali e cellule endoteliali.
- Identificazione di biomarcatori sierici (autoanticorpi) per il monitoraggio di gravidanze ad alto rischio.
- Identificazione di biomarcatori di disfunzione della barriera ematoencefalica (BEE) nella SM. Ruolo di molecole espresse sulla superficie di microparticelle endoteliali, rilasciate dall'endotelio cerebrale durante la fase attiva della malattia, come biomarcatori della rottura della BEE.
- Riattivazione del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate.
- Ricerca di determinanti microbiologici di tumori umani.

## Reparto Clinica diagnostica e terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale

L'attività dell'anno 2012 ha riguardato:

– *Missione*
- Studio di alcune malattie degenerative dell'SNC di particolare rilevanza per la salute pubblica come l'Alzheimer (*Alzheimer Disease*, AD) e le malattie da prioni, la SLA e la malattia di Parkinson (*Parkinson Disease*, PD) caratterizzate dall'accumulo di proteine patologiche con meccanismo che è stato definito "*prion-like*".
- Studio dei meccanismi etiopatogenetici di queste malattie che si avvale di modelli cellulari e animali. Gli studi clinici sono focalizzati sull'epidemiologia e sullo studio dei fattori di rischio, sulla caratterizzazione delle basi molecolari della variabilità fenotipica, sulla ricerca di nuovi biomarcatori e di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche per queste patologie.

– *Attività di ricerca*
- Modelli preclinici per la terapia sperimentale delle Encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST o *Transmissible Spongiform Encephalopathy*, TSE): studio del ruolo del sesso nella patogenesi dell'infezione durante trattamento farmacologico.
- Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle EST umane e animali con particolare attenzione per ceppi atipici a potenziale infettivo ed epidemico non definito.
- Caratterizzazione dei fattori associati alla proteina prionica patologica potenzialmente coinvolti nella patogenesi molecolare delle malattie da prioni.
- Studi di trasmissibilità di patologie neurodegenerative non prioniche.
- Studio della capacità di rimozione dei prioni da plamsaderivati mediante precipitazione etanolica.
- Valutazione dell'efficienza di rimozione dei prioni da sacche di globuli rossi mediante filtri specifici per la rimozione dei prioni.
- Valutazione dell'efficienza della *Protein Misfolding Cyclic Amplification* (PMCA) per l'amplificazione di prioni solubili nel plasma ed estratti da omogenato cerebrale di criceti.
- Identificazione mediante studi proteomici di proteine espresse in maniera differenziale tra soggetti colpiti da malattia da prioni e soggetti con malattia di Alzheimer o con patologie non neurologiche.
- Sviluppo di nuove tecniche diagnostiche nel liquor e nel plasma per le malattie da Prioni umane (esosomi, RTQuIC, *Scrapie Cell Assay*, SCA), da adattare per la quantificazione dei prioni umani non appena cellule suscettibili saranno individuate.
- Standardizzazione dei marcatori liquorali nelle demenze rapidamente progressive.

- Ruolo del gene CYP2D6 sull'efficacia di un farmaco anti-colinesterasico (Donepezil) in una popolazione di pazienti Alzheimer.
- Studio del nuovo gene C9ORF72 coinvolto nella SLA e Demenza Frontotemporale.
- Studio delle basi molecolari della variabilità clinica nella Malattia di Alzheimer di tipo familiare: analisi del profiling dei miRNA da pazienti Alzheimer.
- Validazione della concentrazione plasmatica dell'alfa-Sinucleina come possibile marcatore predittivo e prognostico per la PD. Creazione di una banca biologica di campioni da pazienti con PD e differenti sottogruppi clinici di parkinsonismo.
- Studio di nuovi marcatori diagnostici e prognostici per la malattia di Alzheimer.
- Allestimento di due colonie transgeniche di nuovi modelli murini per lo studio della malattia di Alzheimer PDGF/APP; PDGF/PSEN2 A85V.
- Studio dell'espressione differenziale delle citochine in modelli murini che esprimono o non esprimono patologia amiloidea.
- Approcci biostatistici per il disegno e l'analisi di studi sperimentali, clinici ed epidemiologici condotti sia nell'ambito dell'attività di ricerca del Reparto sia in collaborazione con altri reparti/dipartimenti dell'ISS.
- Studi di disegni adattivi per i *trial* clinici nelle malattie neurodegenerative.
- Esperimenti di *subcloning* cellulare per l'identificazione di cloni suscettibili a ceppi prionici di origine umana e murina.
- Ricerca dei meccanismi di trasporto dei prioni nel sangue con attenzione particolare al ruolo degli esosomi plasmatici.
- Ricerca di nuovi marker esosomali plasmatici, tra cui microRNA, associati a patologie neurodegenerative quali EST, AD e SLA.

– *Attività istituzionali e di controllo*

- Coordinamento del GESTISS costituito dal Presidente dell'ISS nel 2001.
- Valutazione di dossier autorizzativi di prodotti medicinali, vaccini, emoderivati, nell'ambito di procedure regolatorie a livello nazionale (AIC) e internazionale (mutuo riconoscimento, procedura decentrata) per la minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo degli agenti infettivi responsabili delle EST (Ministero della Sanità DM 28/12/2000 "Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale").
- Valutazione di dossier per il rilascio della Certificazione CE (ISS O.N. 0373) ai sensi della direttiva europea 93/42/CEE per dispositivi medici impiantabili per uso umano in accordo con la Direttiva 2003/32/EC del 23 Aprile 2003 che ha introdotto specifiche dettagliate in relazione all'utilizzo di tessuti animali potenzialmente contaminati dagli agenti infettivi responsabili delle EST.
- Visite ispettive a siti produttivi di dispositivi medici impiantabili incorporanti tessuti animali potenzialmente contaminati dagli agenti infettivi responsabili delle EST nell'ambito del rilascio della certificazione CE (Direttiva 2003/32/EEC).
- Pareri in qualità di esperti accreditati per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I per la valutazione del rischio EST (DPR 754/1994, comma C, DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e 200/2007).
- Preparazione, in collaborazione con AIFA, Centro Nazionale Sangue e Ministero della Salute della Linea Guida intitolata "Position Paper: su gestione delle segnalazioni di donatori con malattia di Creutzfeldt-Jakob".
- Elaborazione delle risposte ad interrogazioni parlamentari riguardanti l'MCJ.

- Elaborazione dei pareri sulla classificazione dei casi con sospetto di variante di MCJ (Modalità di erogazione dei compensi per la variante della Malattia di Creutzfeldt-Jakob DM 12/3/2003 G.U. 31/3/2003).
- Elaborazione dei pareri sulla classificazione dei casi segnalati al Registro dell'MCJ che risultano essere stati donatori per l'AIFA.
- *National focal point for the laboratory tests of the EUROCJD network of ECDC.*
- Partecipazione alla costruzione del Nodo Italiano per l'Infrastruttura di Ricerca ECRIN.

## Reparto *Imaging* molecolare e cellulare

L'attività dell'anno 2012 ha riguardato:

– *Missione*
  - Identificazione di nuovi indicatori di diagnosi e prognosi e alla caratterizzazione di endpoint farmacologici in differenti patologie, utilizzando approcci di *imaging* molecolare e cellulare, come base per la possibile realizzazione di percorsi innovativi di medicina traslazionale. L'attività scientifica del Reparto si svolge in collaborazione con vari gruppi di ricerca nazionali e internazionali.

– *Attività di ricerca.* Le ricerche si sono articolate in tre aree principali di ricerca.

  *Oncologia*
  - Identificare e valutare il significato biochimico e fisio-patologico del metabolismo della fosfatidilcolina mediante MRS nel carcinoma ovarico su xenotrapianti di tumori umani in topi immunodeficienti *in vivo*, in cellule di carcinoma ovarico e in micro-biopsie di campioni clinici.
  - Identificare e caratterizzare il ruolo del ciclo della fosfatidilcolina in cellule progenitrici (cellule staminali tumorali) del carcinoma della cervice uterina per lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici.
  - Identificare il ruolo dell'enzima fosfolipasi C specifica per fosfatidilcolina nelle vie di trasduzione del segnale recettoriale in cellule tumorali.
  - Studi sul recettore CXCR4 per chemochina CXCL12 come marcatore biologico e molecolare di risposta clinica e target terapeutico in modelli di tumori cerebrali.
  - Identificazione parametri MRI di effetti precoci in risposta a trattamenti nel modello di carcinoma cortico-surrenalico in topi immunodeficienti.
  - Studi preclinici *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) e MRS sull'effetto di particelle di magnetite all'interno di gusci formati dalle catene H della ferritina umana (Ft-NPs) al fine di valutare il loro potenziale diagnostico e terapeutico in un modello di melanoma murino.
  - Studi metabolici mediante MRS in vitro delle alterazioni indotte da stress ossidativo in modelli tumorali e in cellule isolate da pazienti con sindrome da invecchiamento precoce.
  - Studi preclinici sull'effetto degli inibitori di pompa protonica sul pH extracellulare e intracellulare di tumori mammari spontanei caratterizzati da una variante nella espressione di HER2. Caratterizzazione metabolica *in vitro* e morfologica con MRI *in vivo*.
  - Studi *in vitro* MRS sul ruolo di HIPK2 in cellule tumorali di colon.
  - Studi MRS delle alterazioni biochimiche in cellule intatte e in biopsie del colon di pazienti per monitorare alterazioni metaboliche associate con malattie infiammatorie croniche.

- Studi MRS delle alterazioni biochimiche in campioni bioptici umani al fine di valutare la stabilità metabolica in differenti procedure di conservazione.
- Caratterizzazione biochimica e funzionale di esosomi isolati dal supernatante di coltura di cellule *Natural Killer* e dal plasma di donatori sani.
- Studio nazionale ISS-HIBCRIT3, di tipo multicentrico, prospettico e randomizzato, coordinato dall'ISS, per la sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario. Analisi di costi-beneficio, valutazione dei valori predittivi positivo e negativo e performance diagnostico di mammografia, ecografia e RM a contrasto dinamico.

*Malattie neurodegenerative e neurocomportamentali*

- Studi di caratterizzazione, con MRS e DTI e connettività funzionale, del cervello di ratti a tempi diversi durante l'adolescenza.
- Studi 1H MRS in vivo dei profili spettrali di diverse aree cerebrali di ratti adulti sugli effetti combinati dello stress perinatale o dell'arricchimento ambientale con la somministrazione di un cannabinoide in età adolescenziale.
- Studi 1H MRS in vivo dei profili spettrali di diverse aree cerebrali nel modello di sindrome di Rett in topi transgenici (MeCP2-308) a seguito del trattamento con un agonista selettivo per il recettore 7 della serotonina, LP211.

*Altre patologie*

- Studi preclinici sul ruolo del recettore mineralocorticoide nell'obesità: analisi MRI sul volume e MRS sulla composizione dei grassi in modelli di topi obesi a seguito di trattamenti.

## Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso

L'attività dell'anno 2012 ha riguardato:

– *Missione*
  - Attività di ricerca principalmente indirizzata alla comprensione dei meccanismi eziopatogenetici della sclerosi multipla e di una rara forma di leucoencefalopatia a esordio infantile e all'identificazione di nuove strategie terapeutiche per queste patologie sulla base delle conoscenze acquisite.

– *Attività di ricerca*
  - Eziologia e immunopatogenesi della sclerosi multipla.
  - Processi neurodegenerativi nella sclerosi multipla con particolare riguardo alla genesi del danno corticale.
  - Identificazione di molecole che promuovono la rimielinizzazione.
  - Patogenesi molecolare della leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali e identificazione di bersagli terapeutici.

## Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare

L'attività dell'anno 2012 ha riguardato:

– *Missione*
  - Attività di ricerca finalizzata alla individuazione dei principali fattori di rischio e allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie-endocrino-metaboliche che rivestono particolare rilievo socio-sanitario per l'elevata frequenza

con cui si manifestano nella popolazione, e per le sequele cronico-degenerative che determinano. In particolare, le tematiche trattate sono: patologie tiroidee e le complicanze neurovascolari del diabete.
- Attività di sorveglianza nel settore endocrino-metabolico attraverso il coordinamento di due registri nazionali e di un osservatorio nazionale.
- Coordinamento del nodo nazionale dell'infrastruttura europea per la ricerca clinica *ECRIN*.

– *Attività di ricerca*
- Individuazione dei più importanti fattori di rischio dell'Ipotiroidismo Congenito, mediante studi epidemiologici di tipo eziologico ad elevata rappresentatività per la patologia.
- Valutazione degli effetti sulla funzione tiroidea dell'esposizione a sostanze chimiche di sintesi attraverso la realizzazione di studi su modello *in vivo* e studi epidemiologici.
- Studio dei meccanismi patogenetici precoci dell'alterazione neurogliale retinica indotta dalla malattia diabetica, attraverso l'impiego di modelli sperimentali *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*.
- Valutazione dell'efficacia e della sicurezza a lungo termine della terapia con ormone somatotropo nell'ambito del progetto europeo *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe* (SAGhE).

## Reparto Neurobiologia molecolare

L'attività dell'anno 2012 ha riguardato:
– *Missione*
- Studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie neurodegenerative, quali le malattie da *protein misfolding*, le patologie caratterizzate da deficit cognitivi e le patologie della retina.
- Particolare attenzione sarà dedicata a:
- i) le alterazioni dei meccanismi di riparazione del DNA;
- ii) le alterazioni dei fenomeni di plasticità sinaptica;
- iii) le interazioni proteina-proteina e proteine-acidi nucleici alla base dei meccanismi di sviluppo e differenziamento neuronale;
- iv) i meccanismi di signaling indotti da eccitossicità e da stress ossidativo;
- v) il danno neurogliale indotto dall'iperglicemia;
- vi) il ruolo di infezioni virali nell'induzione di processi neurodegenerativi.
- Ricerca di fattori in grado di controllare gli eventi di sopravvivenza, differenziamento e proliferazione di cellule staminali neurali e tumorali.
- Identificazione di approcci terapeutici innovativi basati su strategie rigenerative e neuro protettive in modelli preclinici di patologie di interesse per l'SSN.
- Creazione di IATRIS Neuroscienze, un'infrastruttura finalizzata alla ricerca traslazionale nel campo delle malattie neurologiche.

– *Attività di ricerca*
- Sviluppo di strategie immunoterapeutiche innovative specifiche per l'AD utilizzando anticorpi intracellulari: caratterizzazione funzionale degli anticorpi intracellulari anti-Abeta 1-42 oligomerica in linee cellulari neuronali.
- Identificazione del ruolo protettivo della DNA-PK nella risposta allo stress ossidativo e determinazione della correlazione con la sua attività di riparazione dei *double strand breaks* (DSBs).

- Studio degli effetti di sovraespressione del miR-34a mediante vettori adenoassociati nel cervello di ratti in via di sviluppo.
- Studio del ruolo dell'alterazione della funzionalità nucleolare nella patogenesi di AD.
- Ruolo svolto dalle infezioni del virus Herpes Simplex di tipo 1 (HSV-1) nella compromissione dei meccanismi di riparazione del DNA nei neuroni: identificazione di rotture a singolo (*Single Sideband modulation*, SSB) e doppio filamento (*Double Sideband*, DSB) del DNA e dell'alterazione del principale meccanismo di riparazione dei DSBs (*non-homologous end joining*, NHEJ).
- Implementazione dell'infrastruttura IATRIS Neuroscienze. In particolare, l'attività del 2012 ha portato alla creazione di un sito (http://www.iss.it/iane), che è ora attivo in rete.
- Studio degli effetti del CNF1 in colture primarie dell'SNC di ratto e di un modello murino di sindrome di Rett.
- Le alterazioni neurogliali in corso di degenerazione retinica: studi su modelli sperimentali *in vivo* e *in vitro*.
- Ruolo dell'ipossia e dei microRNA nella regolazione del complesso associato alla distrofina (DPC): implicazioni nel differenziamento neuronale e nel deficit cognitivo associato alla Distrofia muscolare di Duchenne (*Duchenne Muscular Dystrophy*, DMD).
- Caratterizzazione dell'interazione tra beta-dystrobrevina, una componente del DPC, con il motore del trasporto intracellulare, la chinesina; studio sull'espressione nella retina di una proteina partner della distrobrevina, e fattore di suscettibilità alla schizofrenia, la disbindina.
- Organizzazione strutturale e funzionale della sinapsi in condizioni fisiologiche e in patologie neurodegenerative quali la SLA e AD.
- Identificazione tramite l'
- analisi di spettrometria di massa (MS/MS) delle modifiche post-traduzionali (fosforilazione e nitrazione) indotte dal perossinitrito su specifiche tirosine della sinaptofisina e della dinamina I e loro ruolo funzionale nella regolazione del processo di eso- endocitosi delle vescicole sinaptiche.
- Caratterizzazione dei segnali cellulari derivanti da un danno eccitotossico mediato da stress ossidativo nei motoneuroni e nella corteccia cerebrale di un modello murino di SLA (G93A).
- Ruolo della fosfotirosina fosfatasi STEP nella risposta intracellulare mediata dalla cocaina e dipendente dal recettore purinico A2A nello striato.
- Individuazione di marcatori biochimici diagnostici e prognostici nel sangue periferico di pazienti con deficit neurologico (demenza di Alzheimer e *Mild Cognitive Impairment*).

## Reparto Neurologia sperimentale

L'attività dell'anno 2012 ha riguardato:

– *Missione*

- Sviluppare e promuovere la ricerca sui meccanismi molecolari alla base delle patologie acute e croniche dell'SNC, con particolare interesse per il ruolo delle cellule gliali e dell'infiammazione nei processi di neurodegenerazione, neuroprotezione e neurogenesi, per lo sviluppo, a livello pre-clinico, di strategie neuroprotettive e rigenerative.

– *Attività di ricerca*
  - Ruolo dei recettori nucleari PPAR-gamma nella sopravvivenza e differenziamento degli oligodendrociti e nel processo di mielinizzazione.
  - Effetti neuroprotettivi e meccanismi di azione di lipidi ossidati di origine vegetale (fitoprostani).
  - Caratterizzazione delle funzioni microgliali in paradigmi sperimentali di patologie acute o croniche e analisi dei meccanismi di "memoria" molecolare a stimoli infiammatori successivi.
  - Analisi del fenotipo funzionale della microgliale in un modello di glioblastoma ed effetti anti-tumorali del trattamento con antagonisti del recettore per la chemochina CXCL12.
  - Effetti di livelli elevati di amminoacidi a catena ramificata ACR sulla risposta microgliale.
  - Ruolo dei recettori adenosinici e del Ca2+ lisosomiale nel recupero funzionale in modelli cellulari della sindrome metabolica *Niemann Pick* C.
  - Caratterizzazione degli effetti protettivi dell'enzima di riparazione MTH1 in modelli cellulari di Huntington.
  - Analisi dei livelli plasmatici di Isoprostani, come biomarcatori di stress ossidativo in una coorte di neonati gemelli: effetti del peso alla nascita e di genere.
  - Analisi dei livelli di isoprostano e della capacità anti-ossidante totale (CAT) nel plasma di coppie di gemelli adulti e anziani e loro correlazione con la cui capacità cognitive, valutata attraverso test neuropsicologici.
  - Analisi del ruolo della proteina MLC-1 nel controllo dell'ingresso di Ca2+ indotto da stress ipo-osmotico in un modello cellulare di leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali.

## Reparto Neuroscienze comportamentali

L'attività dell'anno 2012 ha riguardato:

– *Missione*
  - Studio delle basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici dall'età infantile alla senescenza.
  - Messa a punto di modelli innovativi per la fenotipizzazione di ceppi di roditori attraverso tecniche e tecnologie analitiche, biostatistiche, e mediante apparecchiature *custom-made* con sistema di automazione acquisizione dati (*high-throughput screening*).
  - Sperimentazione di prodotti e terapie comportamentali innovative per il contrasto preventivo o la riabilitazione di patologie mentali con specifici quadri nosologici.
  - Attività di formulazione di pareri formali e informali a livello intramurale, ministeriale, nazionale, sovranazionale (WHO, OCSE, ecc.).
  - Formazione nel settore fisiopatologico del comportamento e nelle neuroscienze comportamentali, inclusa supervisione per tirocini socio-sanitari.

– *Attività di ricerca*
  - Analisi di processi fisiopatologici mediante l'utilizzo di modelli animali (roditori *inbred*, *outbred*, transgenici).
  - Studi dei fattori genetici/epigenetici alla base di sindromi del neurosviluppo incluse ADHD, Tourette, sindrome di Rett e sindromi dello spettro autistico e schizofrenia: modellizzazione dei sintomi e sviluppo di terapie.

- Nosografia degli stati vegetativi.
- Fattori di rischio per la sofferenza psichica e condizioni di stress in fasi critiche dello sviluppo e nell'adulto. Individuazione di indici neurobiologici (*Nerve Growth Factor*, NGF; *Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF) e fattori epigenetici predittivi di vulnerabilità alla psicopatologia.
- Effetti di esposizione ad ambienti estremi (iper-, micro-gravità; isolamento socio-sensoriale protratto; regioni polari) sul sistema nervoso e sul comportamento.
- Studi preclinici e clinici mirati alla valutazione della relazione tra stress e progressione tumorale.
- Studi di fattori di rischio o di protezione in età adolescenziale per comportamenti impulsivi, *gambling* e vulnerabilità all'offerta di sostanze d'abuso.
- Valutazione ontogenetica delle conseguenze a breve e a lungo termine della somministrazione di farmaci psicoattivi, droghe d'abuso e alcol.
- Ricerche sui fattori precoci di vulnerabilità alle malattie dell'invecchiamento, con particolare riferimento al ruolo dell'obesità materna nella vita prenatale.
- Studi multicentrici per l'applicazione della riabilitazione equestre nella schizofrenia in fase di esordio e nelle sindromi dello spettro autistico.
- Impiego del primate non umano *Callitrhix jacchus*, mediante un approccio etologico, come modello animale per lo studio di patologie legate all'ansia, deficit dell'attenzione e *gambling*.
- Impiego di modelli animali acquatici, tra cui popolazioni transgeniche di zebrafish, per studi di neurotossicità legata alla salubrità delle carni, in appositi locali autorizzati alla stabulazione di queste specie in alternanza alla presenza di colonie di roditori.

– *Attività istituzionale e di controllo*

- Espressione di pareri in merito alle richieste di autorizzazione in deroga, secondo il DL.vo 11/1992 sull'impiego degli animali nella sperimentazione animale.
- Espressione di pareri in risposta a interrogazioni parlamentari.
- Sviluppo di linee-guida in materia di interventi assistiti con gli animali e pari opportunità dei disabili.
- Tavolo interistituzionale per gli interventi terapeutici e riabilitativi in agricoltura.
- Partecipazione a commissioni di esperti della CE sulla nuova Direttiva europea 2010/63 in materia di benessere degli animali usati nella ricerca biomedica.
- Progettazione, sviluppo e aggiornamento del sito istituzionale NeCo (http://www.iss.it/neco/), dedicato alla divulgazione informatica e multimediale delle attività scientifiche, formative, e istituzionali.

## Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia

L'attività dell'anno 2012 ha riguardato:

– *Missione*

- Validazione e studio di modelli sperimentali di disturbi del neurosviluppo umano: ruolo dei fattori ambientali, vulnerabilità genetica e loro interazione nell'eziologia di tali condizioni.
- Studi epidemiologici e clinici sui disturbi neuro comportamentali in età evolutiva.
- Sviluppo e applicazione di metodi di analisi statistica complessi per variabili di tipo comportamentale, sia in modelli animali sia nella sperimentazione clinica.

– *Attività di ricerca*
  - Neurotossicologia: effetti avversi sullo sviluppo neurocomportamentale e sulla vulnerabilità ad alterazioni neuroendocrine e patologie neurodegenerative di esposizione fetale e perinatale a pesticidi organo fosforici.
  - Modelli murini di disturbi del neuro sviluppo umano: studio di ceppi murini transgenici portatori di mutazioni in geni candidati per i disturbi dello spettro autistico e della sindrome di Rett; identificazione di marcatori precoci e loro validazione da utilizzare per la valutazione a livello preclinico dell'efficacia di trattamenti protettivi e riabilitativi.
  - Epidemiologia e clinica: studi di carattere epidemiologico e clinico su disturbi neurocomportamentali in età evolutiva (disturbi dello spettro autistico, ADHD, sindrome di Tourette e disturbi ticcosi); predisposizione degli strumenti per un'indagine sui servizi per l'autismo.

## Reparto Terapia genica e cellulare

L'attività dell'anno 2012 ha riguardato:

– *Missione*
  - Supporto allo sviluppo dei prodotti medicinali per terapia cellulare e genica in Italia.
  - Supporto alle commissioni competenti per l'approvazione delle sperimentazioni cliniche concernenti Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate.
  - Supporto all'avanzamento della Medicina Traslazionale.

– *Attività di ricerca*
  - Studio dei meccanismi di regolazione del differenziamento eritroide.
  - Studio del ruolo del recettore per i glucocorticoidi e degli estrogeni nel sistema emopoietico.
  - Studio del ruolo degli snip del recettore dei glucorticoidi nell'eziopatogenesi della Policitemia vera e della Blackfan-Diamond Anemia.
  - Identificazione di analoghi dei glucocorticoidi con capacità eritropoietica.
  - Amplificazione in vitro di cellule eritroidi primarie a scopo di trasfusione.
  - Amplificazione e caratterizzazione di cellule mesenchimali amplificate in vitro a scopo terapeutico.
  - Effetti di Nef sulla regolazione dei macrofagi umani.

# DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE

Il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare (EOMM) svolge attività di ricerca nel campo dei tumori, delle malattie del sangue e delle cellule staminali, come anche in alcune aree della genetica e della medicina cardiovascolare. La ricerca svolta all'interno del Dipartimento è mirata a comprendere i meccanismi che controllano la crescita, la maturazione e la morte cellulare in condizioni normali e nel corso di malattie. Durante queste ricerche una speciale attenzione è rivolta allo sviluppo di nuovi marcatori diagnostici e terapie e farmaci innovativi, aspetti particolarmente importanti nel caso delle malattie oncologiche ed ematologiche a causa della loro diffusione ed elevato impatto socio-sanitario.

Nel Dipartimento medici e biologi lavorano fianco a fianco per comprendere i processi che portano le cellule staminali a formare cellule mature specializzate, come quelle che formano il sangue, i muscoli e il sistema nervoso. Infatti la comprensione di questi processi potrà portare in futuro ad utilizzare le cellule staminali per riparare i tessuti danneggiati o per sostituire organi colpiti da malattie. Nel campo delle cellule staminali una particolare area di ricerca è rappresentata dallo studio delle cellule staminali neoplastiche, che sono state recentemente indicate come responsabili dello sviluppo dei tumori e della resistenza alle terapie antineoplastiche. Altri progetti di ricerca all'interno del Dipartimento sono dedicati allo studio delle nefropatie e di malattie genetiche rare, quali le talassemie, le malattie lisosomiali e la sindrome di Noonan.

Un importante settore di ricerca è costituito dalla genomica e dai microRNA, piccoli geni non codificanti che inibiscono la sintesi di specifiche proteine e che sono alla base di numerosissimi processi fisiologici e patologici.

Nel Dipartimento sono di recente confluiti gruppi di ricerca provenienti dal Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze impegnati in studi di immunoregolazione, con particolare riferimento al ruolo di citochine e chemochine nella risposta immune innata e acquisita, di immunologia dei tumori e immunoterapia sperimentale e clinica.

Il Dipartimento è quindi ora ulteriormente impegnato nello sviluppo di diverse tipologie di modelli murini rilevanti per studi di patogenesi e terapia delle malattie umane, con particolare riferimento ai tumori.

Inoltre, il Dipartimento è anche direttamente coinvolto nel coordinamento di studi clinici di fase I e di fase II in pazienti con melanoma basati su protocolli derivanti dalle ricerche condotte in Istituto in questi ultimi anni, utilizzando vaccini tumorali o farmaci cellulari (prodotti dell'Officina Farmaceutica "Farmaci Biologici Cellulari" – FaBioCell), da soli o in combinazione con chemioterapia.

Il Dipartimento funge da centro di coordinamento di Programmi di ricerca nazionali e di collaborazione internazionale, che comprendono unità operative intra- ed extramurali: in particolare, il Programma Oncotecnologico e i Programmi Italia-USA sulla Oncoproteomica e sui microRNA.

Il Dipartimento coordina inoltre, su incarico del Presidente, il Gruppo Interdipartimentale di Oncologia (GIO), interagendo con la rete degli IRCCS oncologici di Alleanza contro il Cancro (ACC) e svolgendo attività di supporto al progetto nazionale "ISS per ACC". In aggiunta, il Dipartimento coordina i nodi nazionali per la partecipazione alle Infrastrutture di Ricerca Europee EATRIS e BBMRI.

Infine, il Dipartimento partecipa ad una serie di valutazioni di grande importanza per la sicurezza dei cittadini. Tra queste, ricordiamo le verifiche di qualità sugli emoderivati, la

valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico. In futuro i ricercatori del Dipartimento EOMM continueranno a impegnarsi per approfondire e comprendere questi e altri argomenti, con la speranza di sviluppare nuove piattaforme diagnostiche e terapie efficaci per un numero sempre maggiore di patologie, con particolare riferimento allo sviluppo di terapie innovative del cancro.

## Resoconto attività 2012

Le attività del Dipartimento del 2012 hanno registrato uno sviluppo importante delle principali linee di ricerca e di coordinamento di progetti nazionali già in atto e la continuazione del costante impegno di parte del personale in attività di controllo e istituzionali tipiche della missione del dipartimento stesso.

Aspetti rilevanti delle ricerche condotte nel 2012 hanno riguardato i seguenti temi: caratterizzazione di cellule staminali tumorali (CST o *Cancer Stem Cell*, CSC) in diversi modelli e individuazione di inibitori e anticorpi monoclonali diretti contro tali cellule, anche mediante analisi fosfoproteomica delle vie di trasduzione dei segnali; caratterizzazione delle cellule staminali mesenchimali (CSM) presenti nell'intestino umano e dell'effetto positivo di CSM da cordone ombelicale nell'amplificazione dei progenitori ematopoietici *in vitro* e *in vivo*; studi riguardanti l'isolamento e l'amplificazione di cellule endoteliali da sangue di cordone ombelicale umano; studi di proteomica sui meccanismi di regolazione della crescita e diffusione metastatica del melanoma cutaneo; studi di correlazione malattia renale cronica/malattie cardiovascolari e sugli effetti di diverse tecniche emodialitiche sui livelli di vitamine antiossidanti; studi sui microRNA come potenziali marcatori diagnostici e bersagli terapeutici in tumori solidi (melanoma, glioblastoma e carcinoma del polmone e del colon) e come fattori chiave nel controllo dell'ematopoiesi e dell'eritropoiesi; messa a punto di metodologie per lo studio degli esosomi e del loro ruolo nei fenomeni di comunicazione intercellulare e quali potenziali marcatori diagnostici antitumorali; caratterizzazione del meccanismo d'azione di nuovi farmaci anti-tumorali; studi della relazione fra ematopoiesi e angiogenesi studiata in modelli sperimentali; identificazione di nuovi geni-malattia implicati nelle RASopatie e in altre malattie dello sviluppo e dei sottostanti meccanismi patogenetici; studi di oncogenomica diretti alla comprensione del significato biologico e della rilevanza clinica delle mutazioni somatiche di JAK3 nelle leucemie linfoblastiche acute e alla caratterizzazione dei profili mutazionali delle CST; studi rivolti alla comprensione dei meccanismi cellulari alla base dell'aumentata autofagia nella malattia di Gaucher; studi dei meccanismi molecolari e cellulari che regolano la risposta immunitaria e il ruolo di loro alterazioni nella patogenesi di alcune malattie infettive, neoplastiche, infiammatorie e autoimmuni; studi cellulari e molecolari su cellule dendritiche (*Dendidric Cells* – DC) murine e umane finalizzate allo sviluppo di nuovi farmaci cellulari per l'immunoterapia dei tumori; sviluppo di modelli murini di topi *knock-out*, transgenici e/o immunodeficienti per studi di patogenesi di alcune malattie umane e di terapie innovative contro i tumori; sviluppo di strategie terapeutiche di chemio-immunoterapia in modelli di tumori murini; generazione di anticorpi monoclonali contro antigeni tumorali per lo sviluppo di kit diagnostici nel carcinoma del colon-retto; studi sui meccanismi molecolari alla base del sinergismo tra chemioterapia e immunoterapia in modelli murini e in pazienti con neoplasie ematologiche. A queste attività di ricerca di base e preclinica si sono aggiunte quelle tese all'attivazione di studi clinici, quali la preparazione di farmaci cellulari all'officina farmaceutica FaBioCell (IFN-DC per uno studio di Fase I in pazienti con melanoma; cellule NK per il trattamento di pazienti con neoplasie ematologiche) e il coordinamento di studi clinici (studio di fase II per la valutazione dell'efficacia di un vaccino peptidico contro antigeni di melanoma in

associazione a dacarbazina). Il Dipartimento ha gestito progetti speciali di valenza nazionale e internazionale, quali il Programma Oncotecnologico, quello Italia-USA sulla Oncoproteomica, il progetto "ISS per ACC" e i progetti per lo sviluppo dei nodi nazionali per le Infrastrutture di Ricerca Europee EATRIS e BBMRI. Infine, il dipartimento ha svolto diversi tipi di attività istituzionali, quali: i) verifiche di qualità e sicurezza sugli emoderivati; ii) valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico; iii) controllo di stato di emoderivati prima dell'immissione in commercio, sorveglianza post-marketing e la farmacovigilanza di medicinali emoderivati; consulenza per l'SSN per la diagnosi di anemie ereditarie da difetto enzimatico e di membrana eritrocitaria; iv) aggiornamento del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite.

# Descrizione dei Reparti

## Reparto Applicazioni cliniche delle terapie

Il Reparto di Applicazioni cliniche delle terapie biologiche nasce nell'aprile 2008 con l'intento di promuovere la ricerca e l'applicazione in ambito clinico di strategie terapeutiche basate sull'uso di prodotti biologici di nuova generazione. In particolare, il Reparto si occupa prevalentemente di immunoterapia dei tumori senza tralasciare le possibili implicazioni che gli sviluppi delle conoscenze in questo ambito potrebbero avere anche su altre patologie (infettive, degenerative o autoimmuni).

L'intento è di mettere a frutto le conoscenze precliniche e cliniche elaborate dai propri ricercatori e di collaborare con altre istituzioni di ricerca e con istituzioni cliniche per promuovere la realizzazione nell'uomo di nuovi protocolli terapeutici e valutarne gli effetti e l'efficacia. Le tematiche da sviluppare riguarderanno l'uso di citochine, di DC e di linfociti in combinazione o meno con agenti chemioterapici ed, eventualmente, altri farmaci, per potenziare le risposte immunitarie contro i tumori.

Il Reparto ha, inoltre, il compito specifico di mantenere costantemente aggiornate le conoscenze nel settore delle bioterapie sia attraverso un'attività di *horizon scanning* che di ricerca attiva in modelli animali e nell'uomo per disegnare, coordinare e monitorare studi clinici di immunoterapia e più in generale di bioterapia con il fine ultimo di fornire *proof of concept* per l'applicazione clinica di terapie biologiche.

Non ultimo, l'*expertise* dei ricercatori del Reparto sarà messo a disposizione dell'Istituto e dell'accademia per la comprensione e il superamento dei problemi tecnici e regolatori che rendono difficile l'applicazione e la diffusione delle bioterapie.

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

- *Studi preclinici*
  - Analisi, mediante *microarray*, della modulazione dell'espressione genica in cellule mononucleate del sangue periferico (*Peripheral Blood Mononuclear Cell*, PBMC) e analisi di alcune citochine rilasciate nel siero di pazienti trattati con ciclofosfamide. I campioni sono stati processati e l'analisi genomica e proteomica portate a termine. Il lavoro è stato inviato per la pubblicazione su una rivista internazionale.
  - Studio comparativo, mediante tecniche di *microarray*, del profilo dei messaggeri indotti da diversi agenti chemioterapici aventi o meno effetto promuovente la risposta immune antitumorale nel topo. Terminata la parte di valutazione degli effetti biologici *in vivo*, è stata ultimata la raccolta dei campioni di tessuto per l'estrazione degli mRNA e è stata effettuata l'ibridazione sui *chip* per *microarray*. La valutazione

bioinformatica dei dati è stata ultimata. Il lavoro è in fase di stesura per l'invio ad una rivista internazionale.

- Studio della maturazione delle DC durante lo sviluppo neonatale nell'uomo. Le analisi sui preparati freschi di DC da cordone ombelicale mostra una risposta alla stimolazione con interferon alfa anche in questo tipo di cellule molto immature. L'analisi genomica degli mRNA è stata conclusa, la valutazione bioinformatica dei *dati è stata ultimata. Il lavoro è in fase di stesura per l'invio ad una rivista* internazionale.
- Caratterizzazione fenotipica e costruzione di anticorpi monoclonali verso l'antigene tumore associato COA-1 espresso nel carcinoma del colon-retto. È stato preparato un pannello di anticorpi monoclonali contro la proteina COA-1 ricombinante. Uno di questi anticorpi mostra una reattività selettiva e specifica contro tessuti paraffinati di Carcinoma del colon-retto (*Colorectal cancer*, CRC) proponendosi come strumento di indagine diagnostica e prognostica per questo tipo di tumore. La ricerca mediante tecniche ELISA messe a punto *ex novo* della proteina nel siero dei pazienti CRC sta dando dei risultati positivi apparentemente predittivi di progressione di malattia.
- Studio dell'effetto immunomodulante della ciclofosfamide e dei suoi derivati sulle DC di topo e sull'induzione di apoptosi immunogenica nel tessuto tumorale al fine di valutare l'effetto combinato dei chemioterapici sull'innesco e il potenziamento della risposta immunitaria antitumorale. Lo studio continua in collaborazione con l'Institut Gustave Roussy, Villejuif, Francia per stabilire il ruolo dell'interferon di tipo I nell'induzione di apoptosi immunogenica in modelli sperimentali murini.
- Definizione del ruolo di IRF-1 nella mediazione dell'effetto antitumorale determinato dalla combinazione di chemio e immuno-terapia in modelli sperimentali murini. Lo studio è in fase di ultimazione.
- Studio di strategie terapeutiche di chemio-immunoterapia in modelli murini di tumore spontaneo della mammella su topi transgenici Her2-NEU. Lo studio è in fase avanzata di completamento con risultati preliminari molto incoraggianti.

– *Studi clinici*

- Studio di fase I/II per la valutazione dell'efficacia di un vaccino peptidico contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia (Dacarbazina). La fase di preparazione dello studio si è conclusa. Il numero dei pazienti arruolati è arrivato a 34 e tutti i pazienti hanno terminato il ciclo completo di trattamento. Si sta procedendo alla valutazione delle risposte immunologiche e cliniche e all'arruolamento dei pazienti mancanti.
- Sugli stessi pazienti del punto precedente è in corso un tipo di analisi multiparametrica che valuta la modulazione contemporanea di diversi parametri immunologici nell'intento di trovare dei correlati di riposta clinica alla chemio-immunoterapia.
- Ha avuto inizio, in collaborazione con il Reparto di Immunoterapia sperimentale il *trial* clinico di fase I di vaccinazione mediante inoculo intralesionale di IFN-DC in pazienti con melanoma superficiale. Cinque pazienti sono stati già sottoposti a trattamento. Sono in corso i test immunologici per la valutazione delle risposte antitumorali.

## Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

– *Progetti di ricerca*

Nell'ambito del progetto di ricerca CNS9 "Valutazione della storage lesion delle emazie portatrici di difetti congeniti del globulo rosso: il deficit enzimatico di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e il trait sferocitico", svolto in collaborazione con UOC di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale del Policlinico Umberto I di Roma, sono stati analizzati i preparati di emazie per trasfusione di donatori normali e con deficit di G6PD e valutate le modificazioni, indotte dalla conservazione, del profilo reologico e della morfologia dei globuli rossi, le anomalie strutturali della membrana cellulare e le alterazioni delle capacità metaboliche e ossido-riduttive eritrocitarie per studiare la *storage lesion* e la vitalità delle emazie a diversi tempi di conservazione.
Inoltre nell'ambito del progetto di ricerca "Alterazioni emoreologiche e fenomeno del *no-reflow* nell'infarto acuto" svolto in collaborazione con l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, è cominciato uno studio sulle alterazioni emoreologiche nel setting dell'infarto acuto, modificazioni che si ipotizza possano essere un fattore importante nello sviluppo del fenomeno del *no-reflow*. Sono stati valutati i parametri emoreologici viscosità plasmatica, viscosità ematica nativa e normalizzata, viscoelasticità e aggregazione di tre gruppi di pazienti STEMI, NON STEMI e angine stabili mettendoli in relazione ai parametri cardiologici, chimico clinici, coagulativi, ecocardiografici, per verificare l'esistenza di una associazione tra alterazioni emoreologiche e incidenza di *no-reflow*.

- *Attività di controllo e valutazione*
  L'attività istituzionale del Reparto riguarda il Controllo di Stato dei medicinali emoderivati, albumina, fattori della coagulazione, inibitori plasmatici e plasma inattivato prima dell'immissione in commercio (Decreto 31 marzo 2008) con il rilascio di un certificato valido in tutti i paesi membri dell'UE nell'ambito *dell'European Network of Official Medicines Control Laboratories* (OMCL). Il Reparto di Biochimica e Biologia Molecolare Clinica, in qualità di OMCL italiano per gli emoderivati, partecipa all'attività di certificazione di standard e preparazioni di riferimento internazionali in collaborazione con l'EDQM.
  Nel 2012 è stato sottoposto ad un *Reassessment Audit* da parte dell'EDQM per le attività di *batch release* degli emoderivati per la conformità alla norma ISO/IEC 17025 e alla EC *Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release* con esito positivo.
  Effettua inoltre la sorveglianza post-marketing e farmacosorveglianza dei medicinali emoderivati su richiesta dell'AIFA e la valutazione dei dossier di Plasma Master File.
  Nel Reparto si effettuano indagini specialistiche per la diagnosi delle seguenti anemie ereditarie: anemie da difetto enzimatico (deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, piruvato chinasi ed esochinasi); anemie da difetto di membrana eritrocitaria (sferocitosi ed ellissocitosi ereditarie).
- *Attività svolta nel 2012*
  - Controllo di Stato di emoderivati prima dell'immissione in commercio (315 lotti), la sorveglianza post-marketing e la farmacovigilanza di medicinali emoderivati, e la consulenza per l'SSN per la diagnosi di anemie ereditarie da difetto enzimatico e di membrana eritrocitaria.
  - Progetto di ricerca "Valutazione della storage lesion delle emazie portatrici di difetti congeniti del globulo rosso: il deficit enzimatico di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e il trait sferocitico": sono state analizzate unità di emazie con deficit di G6PD per studiare l'invecchiamento di eritrociti durante la conservazione in vitro a scopo trasfusionale.

- Progetto di ricerca "Alterazioni emoreologiche e fenomeno del no-reflow nell'infarto acuto": sono stati valutati pazienti STEMI, NON STEMI e angine stabili per valutare una possibile associazione tra parametri emoreologici e incidenza di no-reflow.

## Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche

L'attività del Reparto di Biotecnologie Ematologiche e Oncologiche è incentrata sull'isolamento e caratterizzazione di cellule staminali da tumori solidi (colon, polmone, glioblastoma, prostata, melanoma, sarcoma, mammella e ovaio), con l'obiettivo di individuare, fra le molecole chiave che regolano la sopravvivenza e proliferazione di queste cellule, nuovi potenziali bersagli di terapia. Le molecole identificate costituiscono anche una importante fonte di biomarcatori, indicatori delle caratteristiche molecolari del paziente, che rappresentano non solo degli utili strumenti per la formulazione di una più accurata prognosi, ma anche per la suddivisione dei pazienti in coorti e la definizione di protocolli di terapia personalizzati. Oggetto di questa analisi sono i geni che, se mutati o espressi in maniera aberrante, risultano responsabili dell'insorgenza e sviluppo delle patologie tumorali e della resistenza alle terapie antitumorali. L'identificazione delle molecole oggetto di studio è svolta con tecniche di analisi molecolare quali RT PCR, *western blotting* o ELISA, ma negli ultimi anni lo studio si è esteso all'analisi di espressione dei microRNA, degli esosomi e all'analisi fosfoproteomica delle vie di trasduzione attivate tramite l'innovativa tecnologia della *reverse phase protein microarray* (RPPM). Sulla base delle molecole identificate, le unità di ricerca sono impegnate nella messa a punto di nuovi farmaci (inibitori o anticorpi monoclonali) diretti contro le cellule staminali tumorali, e alla loro validazione *in vitro* e su modelli preclinici *in vivo*. Infine, i laboratori situati nella sede distaccata di via Giano della Bella ospitano la sede di una Biobanca di cellule staminali tumorali, dove vengono raccolti i campioni tumorali, ematici e di tessuto sano di pazienti oggetto di resezione chirurgica nelle numerose unità cliniche affiliate all'Istituto. Le linee di cellule staminali tumorali ottenute dai campioni, dopo essere state espanse, genotipizzate e bancate presso la Biobanca, sono messe a disposizione dei ricercatori per la loro attività scientifica.

Nel corso del 2012, l'attività di ricerca è stata in gran parte incentrata sull'individuazione di alcuni inibitori e anticorpi monoclonali diretti contro le cellule staminali tumorali di colon e polmone, sullo screening di un'ampia libreria di microRNA e sull'analisi fosfoproteomica delle vie di trasduzione attivate in numerose linee. È stata inoltre incrementata la collezione di cellule staminali tumorali custodite presso la Biobanca ISS, che proseguirà nel corso di quest'anno.

## Reparto Cellule staminali ed endotelio

L'attività del Reparto nel 2012 è stata incentrata su differenti linee di ricerca:

- *Cellule staminali mesenchimali*
  Abbiamo identificato e caratterizzato le cellule staminali mesenchimali presenti nell'intestino umano normale e patologico. Queste cellule presentano caratteristiche simili alle cellule staminali mesenchimali canoniche del midollo osseo, studiate in precedenza. Comunque le caratteristiche delle cellule staminali mesenchimali di differente origine sono state comparativamente analizzate per espressione dei geni della famiglia HOX e TALE in una specifica pubblicazione.
- *Isolamento e amplificazione di cellule endoteliali da sangue di cordone ombelicale umano*
  I nostri studi sono stati rivolti alla purificazione e all'amplificazione di cellule endoteliali a partire da cellule CD34+ isolate da sangue di cordone ombelicale. Precedentemente

abbiamo ottenuto queste cellule da colture di CD34+ in presenza di mezzo condizionato di linee di epatociti di topo. Abbiamo cercato di ottenere gli stessi risultati coltivando le cellule in presenza di micro vescicole: esosomi,isolati da cellule endoteliali primarie. I risultati sono stati positivi e ora procediamo con la caratterizzazione dei fattori di crescita e dei microRna, presenti all'interno di essi.

- *Unità Proteomica*
  L'attività di ricerca è stata focalizzata sui meccanismi di regolazione della crescita e diffusione metastatica del melanoma cutaneo, con particolare attenzione ai meccanismi di coinvolgimento dell'enzima transglutaminasi, e sull'identificazione di nuovi markers tumorali nel siero di pazienti oncologici. Inoltre è stata svolta attività di supporto con analisi proteomiche (MALDI-TOF e LC-MS/MS) e di profilo di espressione di citochine (*Bio-Plex assay*), collaborando con altre Unità dello stesso Reparto o con altri reparti del Dipartimento EOMM o di altri Dipartimenti (BCN, Farmaco, MIPI, SPVSA).

## Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti *in vitro* e *in vivo* si stanno valutando possibili *trials* clinici di fase I e II con talidomide e/o stem cell factor (SCF) in pazienti β-talassemici. In particolare, nell'ambito del progetto di ricerca finalizzata Malattie Rare "New therapeutic approaches in the human beta-thalassemia treatment: *in vitro* and *in vivo* studies", proponiamo uno studio integrato *in vitro* e *in vivo* per identificare nuove terapie di trattamento della β-talassemia umana con particolare riferimento a tre aspetti di grande rilevanza clinica: i) l'induzione di alti livelli di sintesi di HbF; ii) la riduzione del sovraccarico di ferro; iii) il controllo dell'aspetto emoreologico e coagulativo. Uno dei principali obiettivi è, inoltre, quello di dimostrare i meccanismi molecolari alla base della riattivazione dell'HbF con talidomide e/o SCF. In questo contesto, stiamo attualmente espandendo una colonia di topi *knock-in* per le catene globiniche umane alfa e gamma normali nonché per catene beta umane eterozigoti normale/falciforme. Questi animali rappresentano un modello di riattivazione dell'emoglobina fetale, e verranno quindi utilizzati come modelli preclinici dei trattamenti farmacologici descritti. L'effetto dello SCF sarà valutato anche su alcuni geni coinvolti nel sovraccarico del ferro, tipico di questa malattia. Ad esempio, la comprensione del ruolo del sistema epcidina-ferroportina nel sovraccarico di ferro dovuto ad eritropoiesi inefficace e la sua eventuale modulazione da parte dello SCF e/o agenti similari si presenta come un promettente approccio terapeutico del sovraccarico di ferro presente nella talassemia e in altre malattie. In parallelo, lo studio della regolazione della ferroportina da parte del miR-221/222 durante l'eritropoiesi normale e talassemica offre l'opportunità di identificare potenziali targets per nuove terapie. È iniziato, inoltre, anche uno studio sulla ricerca di eventuali associazioni tra la presenza di determinati SNPs nel promotore del gene della Ferroportina e un quadro clinico di iperferritinemia.

Nell'ambito dello studio dei meccanismi alla base della resistenza all'attività antipiastrinica dell'aspirina in pazienti con disordini cardiovascolari, svolto in collaborazione con l'Università degli Studi di Roma "Sapienza", nell'anno precedente avevamo dimostrato che la proteina MRP4, che ha il ruolo di trasportatore di anioni organici e è contenuta nelle piastrine umane, limita e rende meno efficace l'azione dell'aspirina; i dati ottenuti suggeriscono che MRP4 ha la capacità di disintossicare le piastrine dall'aspirina prima che questa sia in grado di ridurre la funzionalità piastrinica e quindi di esercitare la funzione antiaggregante per la quale viene somministrata. La ricerca è quindi proseguita con lo studio dei meccanismi molecolari che sono alla base dell'over-espressione di MRP4 nei megacariociti e nelle piastrine di soggetti in terapia antipiastrinica. Nello studio, ancora in corso, noi abbiamo indagato se il trattamento a lungo

termine con aspirina influenzasse l'espressione genica dei megacariociti portando alla up-regolazione della proteina MRP4 nelle piastrine umane. I nostri risultati indicano che la proteina MRP4 può essere over-espressa dal trattamento con aspirina e, per la prima volta, abbiamo evidenze che il trattamento *in vivo* influenza il pattern piastrinico proteico attraverso la regolazione genica nei megacariociti. Tali studi sono ancora in corso per maggiori approfondimenti.

Notevole importanza riveste poi lo studio funzionale di alcuni microRNA nella regolazione di specifici geni target nell'ematopoiesi normale e patologica. L'attività di ricerca è stata soprattutto focalizzata sul ruolo e l'espressione del miR-486 nel differenziamento eritropoietico umano normale e patologico con particolare riferimento ai geni coinvolti nella regolazione delle catene γ-globiniche. Parallelamente è stata intrapresa una collaborazione con l'Istituto Regina Elena riguardante lo studio del microRNAs Let-7c nella leucemia mieloide acuta (*Acute Myeloid Leukemia*, AML). Let-7c è under-espresso nella leucemia promielocitica acuta (*Acute Promyelocytic Leukemia*, APL) mentre in pazienti trattati con successo con acido retinoico (*Retinoic acid*, RA) viene up-regolato. L'espressione forzata di Let-7c in linee leucemiche e in blasti di pazienti con AML induce il differenziamento granulocitario. Abbiamo inoltre identificato Pbx-2 come target funzionale di Let-7c.

Nell'ambito dei progetti riguardanti la caratterizzazione di CSC di colon, gli studi che intendiamo condurre o proseguire riguardano: i) l'analisi fosfoproteomica comparativa di CSC di colon resistenti a inibitori di EGFR; ii) modelli di terapia personalizzata del tumore di colon mediante analisi in vitro e xenograft di CSC.

Per quanto riguarda l'attività istituzionale il Reparto si è dedicato all'espletamento di pratiche di comma C e di mutuo riconoscimento concernenti controlli e pareri di competenza sull'immissione in commercio di specialità medicinali e fattori di crescita ricombinanti nonché autorizzazioni alla sperimentazione animale ai sensi degli art. 8-9 del DL.vo116.

Nel 2012 sono stati studiati i seguenti argomenti: meccanismi molecolari alla base della riattivazione dell'HbF nella β-talassemia; espressione dei geni FPN1, GDF15 e TWSG1 in soggetti β-talassemici trattati o meno con SCF; ruolo del microRNAs Let-7c nella AML; over-espressione di MRP4 nella resistenza all'attività antipiastrinica dell'aspirina; analisi fosfoproteomica comparativa di metastasi di CSC di colon in altri tessuti.

## Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche

L'attività di ricerca si inquadra nell'ambito dell'oncogenomica e della genetica umana e medica. Diverse linee di ricerca sono dirette alla comprensione delle basi molecolari delle RASopatie e di altre malattie dello sviluppo attraverso l'uso di nuove tecnologie di sequenziamento ad alta processività che consentono di acquisire e interpretare le informazioni contenute nel genoma e nel trascrittoma. Il ruolo patogenetico delle lesioni molecolari sottostanti queste malattie viene caratterizzato utilizzando modelli animali (*C. elegans*) e sistemi sperimentali in vitro. Nell'ambito dell'oncogenomica, l'attività è rivolta all'identificazione di nuovi eventi molecolari implicati nell'oncogenesi e allo studio della rilevanza biologica e clinica della disregolazione funzionale delle proteine JAK nelle leucemie acute linfoblastiche. Infine, l'attività di ricerca è rivolta alla comprensione dei meccanismi molecolari e cellulari alla base della sindrome di Gaucher.

Per quanto riguarda l'attività svolta nel 2012 una prima linea di ricerca è stata finalizzata all'identificazione di nuovi geni-malattia implicati nelle RASopatie e in altre malattie dello sviluppo e alla comprensione dei sottostanti meccanismi patogenetici. Tra i diversi risultati ottenuti, l'attività sperimentale ha portato all'identificazione di UBE3B quale gene responsabile, quando mutato, della sindrome di Kaufman. Studi di oncogenomica sono stati inoltre diretti alla

comprensione del significato biologico e della rilevanza clinica delle mutazioni somatiche di JAK3 nelle leucemie linfoblastiche acute e alla caratterizzazione dei profili mutazionali delle cellule staminali tumorali (polmone e colon-retto). Infine, l'attività di ricerca è stata rivolta alla comprensione dei meccanismi cellulari alla base dell'aumentata autofagia nella malattia di Gaucher causata da deficit di saposina C.

## Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate

Come negli anni precedenti l'attività del Reparto si è svolta nell'ambito oltre che della fisiopatologia delle malattie renali anche in quello dell'oncologia sperimentale.

Nel corso dell'anno 2012 si è conclusa l'attività sperimentale prevista dalla collaborazione con il CNESPS per la valutazione della incidenza di Malattia Renale Cronica (MRC) e della correlazione tra funzionalità renale e patologia cardiovascolare in una popolazione generale del centro Italia. Lo studio ha utilizzato la banca biologica e il database del progetto MATISS (1986-2010). I risultati ottenuti hanno consentito di confermare la bassa incidenza di MRC nel nostro paese e di dimostrare per la prima volta che in una popolazione generale anziana (60-74 anni) a bassa incidenza di MRC e a basso rischio cardiovascolare, una modesta riduzione della funzionalità renale, pari ad un tasso presunto di filtrazione glomerulare (*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR) compreso tra 60 e 90 mL/min/1,73 $m^2$, si accompagna ad un aumento significativo di rischio di morte e di eventi cardiovascolari indipendente dai fattori di rischio tradizionali. Da notare, nella stessa popolazione un importante, indipendente aumento del rischio era associato anche con un aumento dell'eGFR oltre i valori di normalità ($\geq$109 mL/min/1,73 $m^2$), un fenomeno che riteniamo almeno in parte ascrivibile all'abitudine al fumo, più frequente in questa classe di soggetti. I risultati ottenuti rappresentano una solida base per prossimi studi su scala nazionale, in parte già avviati, mirati a valutare l'effettivo potere predittivo dell'eGFR nella popolazione anziana e l'eventuale inserimento di questo parametro nell'equazione di rischio del progetto CUORE, uno strumento oggi largamente utilizzato per la prevenzione primaria del rischio cardiovascolare nel nostro paese.

Contestualmente sono proseguite le attività sperimentali relative allo studio clinico longitudinale, multicentrico, mirato a valutare gli effetti a breve e lungo termine di trattamenti emodialitici innovativi su infiammazione e stress ossidativo e, in particolare, sui livelli ematici delle vitamine A. C ed E di pazienti con MRC in stadio terminale. La fine delle attività sperimentali è prevista entro l'anno 2013. Parallelamente è stato condotto anche uno studio analitico in vitro relativo alla stabilità della vitamina C in campioni di sangue e plasma, che ha consentito di caratterizzare le cinetiche e le specie molecolari maggiormente implicate nella degradazione *ex-vivo* di questa vitamina nonché di individuare procedure e metodi che ne consentano il dosaggio affidabile nel contesto clinico e laboratoristico.

In ambito oncologico, a seguito di uno screening di una *library* di inibitori di microRNA, sono state identificate alcune molecole in grado di inibire la proliferazione cellulare e di indurre apoptosi in cellule derivate da carcinomi polmonari e di mammella (staminali tumorali e linee immortalizzate commerciali). Si sta valutando il potenziale terapeutico di queste molecole *in vivo*, utilizzando modelli murini di xenotrapianto con il fine ultimo di proporre per la sperimentazione clinica gli inibitori più efficaci. Lo screening della *library* sarà esteso a cellule staminali tumorali derivate da tumori di colon e prostata.

Nell'ambito dello studio delle cellule staminali di glioblastoma (*Brain Tumor Stem Cell*, BTSC) e del cancro al colon sono state effettuate diverse attività al fine di individuare le vie di segnale alla base della proprietà tumorigeniche delle cellule staminali tumorali. Mediante saggi Affymetrix e Real-Time, è stata dimostrata una diversa modulazione di alcuni micro-RNAs nelle BTSC rispetto alle staminali neurali normali. Per ora l'attenzione è rivolta al miR-135b

che in molte BTSC risulta fortemente down-regolato. Il ripristino della sua espressione, attraverso vettori lentivirali, riduce la capacità proliferativa, clonogenica e migratoria delle BTSC *in vitro*. Sarà comunque necessario confermare l'effetto del miR-135b *in vivo* e aumentare il numero di linee ingegnerizzate per validare il dato. Sempre sulle linee di BTSC sono stati valutati gli effetti di una *library* di inibitori di protein-chinasi evidenziando l'attività dell'UCN-01, un inibitore non selettivo di PKC, e di inibitori di Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP) anche in associazione con la tradizionale chemioterapia del glioblastoma basata sulla temozolomide. In collaborazione con la neurochirurgia dell'Ospedale Gemelli, ci si è inoltre occupati dell'isolamento di una linea di cordoma, un particolare sarcoma che si origina da residui della notocorda e per il quale non è disponibile una terapia efficace. Nel caso oggetto dello studio si è giunti alla individuazione di una terapia indirizzata allo specifico paziente che ha mostrato una remissione sintomatologica significativa.

È inoltre proseguita l'attività di caratterizzazione fenotipica, immunoistologica e funzionale dei nuovi anticorpi monoclonali rivolti verso le cellule staminali di glioblastoma e carcinoma del colon generati negli anni precedenti.

È stata svolta anche un'attività sperimentale in collaborazione con il Reparto di Tossicologia Genetica del Dipartimento AMPP effettuando analisi di marcatori molecolari e biochimici (micronutrienti, metil citosine, ROS) nell'ambito di studi sulla stabilità genomica in popolazioni umane.

Al personale del Reparto è affidato il compito della gestione della *facility* di citofluorimetria del dipartimento nella quale si effettuano analisi e *sorting* mediante citofluorimetria multiparametrica oltre che nell'ambito dei progetti del Reparto anche a supporto degli altri reparti del dipartimento o in collaborazione con altri dipartimenti dell'Istituto o con gruppi di ricerca di altre istituzioni.

Un'altra struttura aperta a collaborazioni all'interno e all'esterno dell'Istituto oltre che allo svolgimento di progetti indipendenti, è costituita dalla *facility* di fosfoproteomica dove sono studiate le vie di trasduzione del segnale coinvolte nello sviluppo, nella progressione e nel processo di metastatizzazione dei tumori. In alcuni progetti in corso ci si avvale del modello delle cellule staminali tumorali e, in particolare, ci si sta occupando di confrontare i livelli di attivazione delle principali vie di segnale coinvolte nella sopravvivenza, proliferazione e crescita del tumore del colon retto in xenotrapianti sottocutanei da cellule staminali tumorali e campioni tumorali congelati. La *facility* si appoggia sulle strutture della Biobanca di Cellule Staminali Tumorali e comprende strumentazioni tecnologicamente avanzate che consentono lo studio mediante proteomica a fase inversa (RPPA) dalla preparazione dei campioni alla lettura e analisi dei risultati.

Per quanto riguarda l'attività istituzionale ci si è occupati della informazione, formazione e addestramento del personale di ruolo (tempi determinati e nuovi assunti) e non di ruolo (tesisti, borsisti, ecc.), e di supporto metodologico e tecnico specialistico al Servizio Prevenzione e protezione, per contribuire alla tutela della salute e della sicurezza dei lavoratori afferenti al Dipartimento.

Altra attività istituzionale svolta dal Reparto è rappresentata dall'impegno, crescente rispetto al passato, nella valutazione dei protocolli di studio clinico e nella estensione di pareri per la Commissione per la valutazione della sperimentazione clinica di fase I e su quesiti rivolti all'Istituto da altre amministrazioni.

Nel corso del 2012 sono state svolte le seguenti attività:

- studio di correlazione malattia renale cronica / malattie cardiovascolari;
- effetti di diverse tecniche emodialitiche sui livelli di vitamine antiossidanti;
- caratterizzazione di nuovi anticorpi monoclonali verso CSC;

- microRNA come potenziali bersagli terapeutici nel cancro del polmone, colon e nel glioblastoma;
- screening librerie di inibitori di chinasi su CSC di glioblastoma.

## Reparto Immunoregolazione

L'attività del Reparto ha avuto come obiettivo principale lo studio dei meccanismi molecolari e cellulari che regolano la risposta immunitaria e il ruolo di loro possibili alterazioni nella patogenesi di malattie infettive (HIV-1), neoplastiche (colon cancer), infiammatorie (obesità, infiammazione intestinale) e autoimmuni (sclerosi multipla).

- *Studi sul ruolo delle interazioni precoci di HIV-1 con cellule bersaglio (DC, macrofagi, cellule epatiche stellate), determinanti critici nella patogenesi dell'AIDS.*
  - Deregolazione dell'espressione di microRNA e *signal transduction pathways* in DC e cellule epatiche stellate esposte alla gp120 di HIV-1. In collaborazione con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma), e l'Università di Firenze abbiamo caratterizzato il profilo di espressione di microRNA (miR) modulati dalla gp120. Nelle DC abbiamo esteso la caratterizzazione del *pathway* JAK/STAT attivato dalla gp120, definito il suo ruolo nella produzione di fattori solubili, e analizzato il ruolo di alcuni miR nella regolazione di questi processi.
  - Ruolo del TLR4 nell'interazione precoce di HIV con macrofagi e cellule epatiche stellate. In collaborazione con l'Università di Firenze abbiamo iniziato un nuovo studio sul coinvolgimento del TLR4 nella risposta alla gp120. I risultati ottenuti dimostrano che il riconoscimento di TLR4 da parte della gp120 attiva risposte secretorie e migratorie in queste cellule, così come pathways di trasduzione del segnale (MAPK, inflammasoma NALP3).
  - Effetti immunomodulatori di gp120 di HIV-1 in macrofagi. È stato completato lo studio riguardante il ruolo della fosfolipasi C fosfatidil-inositolo-specifica (PI-PLC) β1 nella cascata di trasduzione del segnale, attivata dall'interazione della gp120 di HIV-1 con il co-recettore CCR5, coinvolta nella produzione di CCL2.
  - Ruolo della CCL2 endogena nella regolazione dell'infezione da HIV-1 in macrofagi. Nell'ambito degli studi riguardanti i meccanismi molecolari mediante i quali la CCL2 endogena prodotta dal macrofago modula la replicazione di HIV-1, abbiamo caratterizzato il ruolo di questa chemochina nella regolazione dell'espressione di fattori di restrizione cellulari (membri della famiglia APOBEC3, SAMHD1) importanti per la resistenza/permissività all'infezione da HIV-1 dei monociti/macrofagi. Inoltre, in collaborazione con il Tobira Therapeutics (USA), sono in corso studi riguardanti l'effetto di antagonisti del CCR2, recettore per la CCL2, sull'espressione di APOBEC3A e sulla replicazione di HIV-1. Infine, in collaborazione con il Centro Ricerche Angelini di Santa Palomba, abbiamo condotto studi atti a valutare l'effetto del bindarit, un farmaco che inibisce l'espressione della CCL2, sulla replicazione di HIV-1 nei macrofagi. I risultati ottenuti dimostrano che il bindarit inibisce la replicazione di HIV-1 in queste cellule, ma con meccanismi diversi rispetto a quelli che si osservano in seguito al blocco della CCL2 mediante anticorpi specifici.
- *Le cellule dendritiche nell'immunoterapia dei tumori: approcci molecolari per potenziare la loro attività immunostimolatoria.*
  - Manipolazione genetica e farmacologica del potenziale immunostimolatorio delle DC. È stato completato lo studio sulla caratterizzazione funzionale delle DC silenziate per

STAT3 con il quale dimostriamo il ruolo di STAT3 come *check point* della soppressione delle risposte Th1, attraverso la sua capacità di ridurre il potenziale delle DC di indurre risposte Th1 e di produrre chemochine coinvolte nel loro reclutamento (Gauzzi et al., manoscritto in preparazione). Le conseguenze, apparentemente opposte, dell'inattivazione farmacologica della fosforilazione di STAT3 da parte dell'inibitore STATTIC sono state invece descritte in una lettera all'editore. In collaborazione con l'Università di Padova e con la Fondazione Edmund Mach, IASMA Research and Innovation Centre abbiamo messo a punto un nuovo approccio di biologia dei sistemi per lo studio integrato del profilo di espressione genica e dei miR. È in corso la validazione di *networks* di geni e miR regolati da STAT3 in risposta a stimoli pro-infiammatori o tollerogenici. La collaborazione ha permesso anche di effettuare esperimenti di *microarray* per individuare geni e miR attivati precocemente in DC trattate con poly(I:C), un agonista del TLR3, attualmente in corso di analisi.
L'attività di ricerca svolta in questo settore ha consentito la stesura di una review sull'argomento pubblicata sui Rapporti ISTISAN.

- *Ruolo di mediatori solubili e recettori per il riconoscimento di patogeni (PRR) in macrofagi nella regolazione della risposta immunitaria*
  - Lo studio riguardante l'espressione di *C-type lectin receptors* nei macrofagi e la loro regolazione da parte di IFN di tipo I e IL-3 è stato completato e inviato per pubblicazione.
- *Studi sull'attività immunomodulatoria della Vitamina D3 e della lattoferrina bovina in DC.*
  - La vitamina D3 (vitD3) come modulatore della SM: metabolismo, attività immunoregolatoria e relazione con l'IFN di tipo I in cellule dendritiche. Sono stati condotti studi volti a identificare alterazioni nella risposta e/o nel metabolismo della vitD3 in pazienti affetti da SM così come possibili interferenze e/o sinergie tra vitD3 e IFNβ, e il loro contributo alla patogenesi della malattia. Nell'ambito di questo studio abbiamo osservato differenze significative dei livelli plasmatici della *vitamin D binding protein* (DBP) nei pazienti durante le fasi di remissione clinica, ma non durante le fasi di ricaduta, rispetto ai donatori di controllo (Rinaldi *et al.*, manoscritto in preparazione), e una potenziale cooperazione tra 1,25(OH)2D3 e IFNb a livello molecolare. Inoltre, la 1,25(OH)2D3, come l'IFN, si è rivelata un potente induttore di CCL2, una chemochina il cui ruolo nella patogenesi della SM è ancora controverso
  - Ruolo della lattoferrina bovina (*bovine lactoferrin*, bLf) nel controllo dell'infiammazione e nell'omeostasi del ferro in monociti e macrofagi umani.
    Nell'ambito dello studio degli effetti immunomodulatori della bLf abbiamo completato il lavoro riguardante l'induzione di CCL1 da parte della bLf, e caratterizzato i recettori coinvolti. Abbiamo inoltre continuato lo studio sul ruolo della bLf nella polarizzazione M1/M2 del macrofago. I risultati ottenuti suggeriscono che la bLF possa favorire lo *shift* del macrofago verso un fenotipo M2, favorendo l'esporto e la biodisponibilità di ferro.
    L'attività di ricerca svolta in questo settore ha consentito la stesura di una review sull'argomento.
- *Studi sul ruolo del tessuto adiposo nella regolazione dell'infiammazione e della risposta immune.*
  - Alterazioni funzionali di adipociti e cellule immuni del tessuto adiposo viscerale associate all'obesità. In collaborazione con il Dipartimento SPVSA abbiamo studiato le relazioni tra la composizione del tessuto adiposo e l'attivazione di fattori

trascrizionali così come gli effetti di specifici acidi grassi con azione pro- od anti-infiammatoria. I risultati ottenuti dimostrano l'esistenza di un circuito regolatorio all'interno del tessuto adiposo, in grado di controllare la risposta infiammatoria.

- Effetti anti-infiammatori di composti polifenolici in DC. Abbiamo valutato la capacità di componenti bioattivi del cibo di prevenire o migliorare alterazioni immunologiche e infiammazione inappropriata. I risultati ottenuti hanno dimostrato che il metabolita polifenolico PCA esercita effetti anti-infiammatori in DC, che correlano con una maggiore attivazione del fattore trascrizionale PPAR γ. L'attività di ricerca svolta in questo settore ha consentito la stesura di una review sull'argomento.

– *Ruolo dei segnali trasdotti da PRR nella regolazione dell'omeostasi intestinale e nello sviluppo di malattie infiammatorie croniche*

- Nell'ambito degli studi riguardanti la regolazione dell'omeostasi intestinale in condizioni fisiologiche e di infiammazione cronica, condotti in collaborazione con l'Ospedale Gemelli abbiamo caratterizzato gli effetti del terreno condizionato di cellule epiteliali intestinali (*Intestinal Epithelial Cells*, IEC) sul fenotipo e sulle funzioni di cellule del sistema immunitario. I risultati ottenuti suggeriscono che le IEC esposte a ligandi del TLR8 favoriscono il differenziamento di una popolazione di cellule con caratteristiche *macrofago-like*, esprimenti marcatori di macrofagi e DC e un caratteristico pattern di citochine, e sono in grado di indurre una forte attivazione di linfociti T γδ con conseguente produzione di IFN-γ. Inoltre, in collaborazione con la il Dipartimento BCN è stata iniziata una caratterizzazione dell'espressione dei TLR e dei recettori degli estrogeni in popolazioni cellulari del sangue periferico di questi pazienti e un'analisi metabolica a livello delle biopsie di colon.

– *Studio degli effetti indotti da radiazioni ionizzanti in sferoidi tumorali multicellulari.*

- Studi precedenti del gruppo hanno dimostrato che gli sferoidi tumorali tridimensionali (MTCS) sono un valido modello cellulare per studiare la risposta dei tumori ad agenti antineoplastici, incluse le radiazioni ionizzanti (RI). In collaborazione con l'Università di Roma Sapienza, tali studi sono stati estesi all'analisi del ruolo svolto dagli esosomi nella risposta di MTCS di osteosarcoma umano alle RI. I dati ottenuti indicano che gli esosomi isolati dagli MTCS portano con sé *signatures* dielettriche, correlate con l'istotipo del tumore dal quale vengono rilasciati o riconducibili al trattamento con RI, sottolineando l'importanza degli esosomi come strumenti per monitorare l'efficacia e l'evoluzione nel tempo dei trattamenti antitumorali.

## Reparto Immunoterapia sperimentale

Il recente progresso delle ricerche nel settore dell'immunologia e delle biotecnologie ha aperto nuove opportunità allo sviluppo di strategie di immunoterapia contro i tumori e le infezioni croniche gravi nell'uomo, strategie che meritano particolare attenzione per le potenziali ricadute sulla salute pubblica.

L'attività complessiva del Reparto è dedicata alla ricerca di base, preclinica e traslazionale finalizzata allo sviluppo di nuovi biofarmaci, con una particolare ma non esclusiva attenzione a farmaci cellulari, da utilizzare in sperimentazioni cliniche innovative di immunoterapia.

A questo scopo, nell'ambito del Reparto, è stata attivata una *cell factory*, FaBioCell (Farmaci Biologici e Cellulari), autorizzata dall'AIFA alla produzione di farmaci cellulari in conformità con la normativa vigente. FaBioCell (http://www.iss.it/) opera in accordo con le GMP, un insieme di regole che stabiliscono gli aspetti qualitativi minimi necessari per la produzione, il controllo e il rilascio di un prodotto farmaceutico mediante l'applicazione di un sistema di

qualità certificato. Scopo delle GMP è di garantire la sicurezza e la qualità dei prodotti medicinali al fine di minimizzare i rischi per i pazienti sottoposti alla sperimentazione.

Il Reparto, inoltre, gestisce la *facility* per studi di espressione genica mediante *microarrays* e lo stabulario speciale per topi SCID, topi transgenici e topi *knock-out* per recettori di citochine e fattori di trascrizione ad esse correlate.

Le principali attività del Reparto comprendono:

- attività di ricerca e sviluppo di nuove strategie di immunoterapia verso neoplasie solide e oncoematologiche focalizzata sullo sviluppo di terapie innovative trasferibili alla clinica, basate sull'uso di DC ottenute con IFN di tipo I, sull'utilizzo concomitante di molecole immunomodulanti o ad attività pro-apoptotica;
- attività di ricerca e sviluppo finalizzate alla definizione e validazione di protocolli innovativi per il differenziamento e/o l'espansione in vitro di cellule del sistema immunitario umano, in conformità con le GMP;
- produzione di farmaci cellulari per l'avvio di sperimentazioni cliniche di fase 0-1, in collaborazione con IRCCS e Università;
- identificazione e valutazione in modelli sperimentali di reagenti, strategie e biomarcatori utili alla definizione di protocolli clinici innovativi di immunoterapia;
- studio del *crosstalk* tra cellule cancerose e cellule immuni, con particolare attenzione a DC, nel controllo del potenziale metastatico tumorale in modelli murini e mediante l'utilizzo di *nano-devices*;
- analisi del ruolo dell'IFN di tipo I, e del suo segnale cellulare, nella risposta immunologica ai tumori in modelli sperimentali murini e preclinici;
- analisi degli effetti di terapie combinate di IFN di tipo I e farmaci epigenetici in cellule tumorali umane e in modelli murini;
- studio del ruolo del segnale dell'IFN di tipo I nell'attività di DC in infezioni da M tuberculosis e BCG;
- studi di *Gene Expression Profiles* (GEP) e microRNA in modelli cellulari, sperimentali murini e preclinici in campo oncologico e delle infezioni croniche;
- sviluppo di modelli murini umanizzati per studi oncologici e delle infezioni croniche;
- attività di promozione e coordinamento della ricerca traslazionale nel settore della immunoterapia e dell'adiuvanza nel contesto nazionale e internazionale;
- attività collegate ai progetti per l'infrastruttura pan-europea *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine* (EATRIS);
- attività di coordinamento del nodo italiano di EATRIS, IATRIS, una rete di istituzioni di eccellenza con competenze complementari nell'area della medicina traslazionale orientata non solo allo sviluppo dei Prodotti Medicinali per Terapie Avanzati (PMTA), ma anche ai prodotti per *Imaging* Molecolare, Piccole Molecole e Vaccini.

L'attività dell'anno 2012 ha riguardato:

- Svolgimento di attività sperimentali relative allo studio dei meccanismi di *antigen processing* e di *trafficking* intracellulare dell'antigene nelle IFN-DC (Spadaro *et al. Blood* 2012;119:1407-17) e allo sviluppo di vaccini terapeutici per il trattamento di pazienti con linfomi indolenti non-Hodgkin (NLH) a cellule B (collaborazione con l'AO Sant'Andrea, Roma) mediante l'acquisizione di linee continue di linfomi mantellari e follicolari e di campioni biologici (linfonodi, sangue periferico e midollare) ottenuti dai pazienti.
- Studi (collaborazione con il CRO, Aviano), per la caratterizzazione della risposta immune cellulare umana verso antigeni di linfoma mantellare mediante l'uso del modello chimerico di topi SCID ricostituiti con PBL umani (Hu-PBL-SCID).
- Attività dell'officina farmaceutica FaBioCell – Preparazione del vaccino e trattamento di sei pazienti nell'ambito della sperimentazione clinica di Fase I "*IFN-Dendritic cell-based*

*immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients*" (Collaborazione con IDI e AO Sant'Andrea, Roma). Sviluppo e convalida della metodica di espansione *ex vivo* di cellule *Natural killer* (NK) per il trattamento di pazienti con neoplasie ematologiche (Collaborazione con Università Sapienza di Roma).

- Svolgimento delle attività sperimentali su modelli umani e murini relative ai progetti: *Control of direct and immune-mediated antitumor activities of IRF-8 by epigenetic drugs in colorectal cancer* (AIRC 11610 PI Gabriele); *Dissecting innate immune signaling in intestinal mucosa: role in shapimg the inflammatory microenviroment and T cell responses in inflammatory bowel disease* (ISS-USA PI Gabriele). In dettaglio: valutazione del ruolo di CXCR4 in cellule tumorali umane e della correlazione tra potenziale metastatico e infezioni virali; studio dell'attività antitumorale e immunomodulante degli inibitori delle pompe protoniche (PPI) in modelli di melanoma; studio del ruolo di IRF-8 nel *crosstalk* tra cellule immuni e melanoma in modelli murini IRF-8 KO trapiantati con linee di melanoma B16.F10 anche mediante di dispositivi microfluidici per il monitoraggio in real-time basati su nanotecnologie; valutazione dell'attività antitumorale del trattamento combinato con IFN-I e farmaci epigenetici (azacitidina) su linee murine di melanoma e di carcinoma del colon; studio del ruolo di IFN-I/microRNA nel differenziamento di DC; studio del ruolo di IRF-8 e delle popolazioni di DC da esso controllate nell'infezione da Mtb e in strategie vaccinali per la TB; valutazione dell'attività immunomodulante degli antigeni tubercolari PstS1, Ag85B e Ag85A sulla capacità delle DC di stimolare linfociti T *naive* e *memory in vitro* e *in vivo*; studio del ruolo dell'IFN nella funzione di DC in pazienti con TB latente e attiva; studio dell'over-espressione di IRF-8 e IRF-1 in DC umane; studio del ruolo delle DC e dell'asse IL-33/ST2 in un nuovo modello murino di allergia al polline di cipresso nCupa1 (Collaborazioni con MIPI dell'ISS e University of Glasgow, UK); studio degli effetti dell'infezione da HIV-1 (X4 e/o R5 strains) in cellule di CRC (Progetto AIDS – Fas 3H/24 PI Toschi); scrittura del manoscritto relativo al progetto completato "Development of a novel approach in hazard risk assessment of reproduction toxicity by a combination and application of in vitro, tissue and sensor technologies" (Collaborazioni con il SPVSAdell'ISS).

## Reparto Lipidi e arteriosclerosi

L'attività del Reparto è fortemente incentrata nello studio di alcune specializzazioni delle membrane cellulari in particolare i) la caveola: una porzione distinta della plasma membrana in cui è contenuta l'associazione molecolare che organizza il segnale cellulare. Questo sub-compartimento cellulare rappresenta anche un sito elettivo per lo studio della formazione neoplastica e del metabolismo lipidico e un possibile bersaglio farmacologico; ii) gli esosomi organelli di 50-100 nm secreti da tutti i tipi cellulari attraverso un meccanismo di esocitosi, sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Contengono miRNA, mRNA, molecole segnale,fattori di trascrizione ecc. che sono in grado di trasferire con grande efficienza da cellula a cellula conseguendo un effetto fisiologico di omeostasi cellulare. In modo antitetico gli esosomi provenienti da cellule patologiche (tumorali) trasmetteranno molecole in grado di indurre modificazioni epigenetiche. Caveole ed esosomi condividono porzioni di membrana comuni ma formano microdomini funzionalmente distinti secondo un piano cellulare pianificato. Isolati i due domini e analizzati con la proteomica, lipidomica o per gli RNA contenuti è possibile ottenere un insieme unico e integrabile di informazioni sugli avvenimenti molecolari che modificano il programma di un tumore primario in un metastatico. Tutti i componenti del gruppo di lavoro partecipano attivamente nel programma di ricerca che

essenzialmente ha studiato in questa fase 1 il passaggio di informazione cellula-cellula attraverso la secrezione degli esosomi: meccanismi di diffusione tumorale.

Per poter quantificare il passaggio di informazioni cellula-cellula che avviene con gli esosomi abbiamo messo a punto una metodologia innovativa di marcatura metabolica dei lipidi che compongono la membrana degli esosomi. Grazie ad un acido grasso fluorescente precursore di fosfolipidi possiamo adesso visualizzare con il FACS gli esosomi. Come conseguenza possiamo contare,conoscere il diametro e l'intensità di fluorescenza di ogni singola vescicola grazie al confronto con biglie pretrattate di riferimento. Comunque il risultato più importante ottenuto consiste nell'avere quantificato il numero di esosomi trasferiti per cellula che ci permetterà di poter valutare la dinamica del cambiamento cellulare indotto dal cargo di molecole incluse negli esosomi.

Infatti un sottoprogetto di questo studio ha messo in luce il ruolo degli esosomi nella diffusione di tossine batteriche quali la colerica CT o il fattore di necrosi *Cytotoxic Necrotizing Factor 1* (CNF1). I risultati mostrano che cellule di melanoma trattate con le tossine producono attivamente esosomi che raccolti a 24, 48 e 72 ore sono in grado di trasmettere a cellule non trattate con tali tossine gli effetti morfofunzionali – biochimici (aumento del cAMP delle GTP-asi citoscheletriche) attribuibili alla presenza delle sub unita attive di tali tossine all'interno delle vescicole esosomiali. Questi risultati insieme alla possibilità di quantificare gli esosomi fluorescenti e il loro trasferimento sulla cellula appaiono particolarmente interessanti in quanto ci permettono di misurare tramite ELISA il contenuto di molecole di tossine incluse in un singolo esosoma e il loro effetto diretto sulla cellula, per es. l'aumento di cAMP. Ciò consente in modo estremamente sensibile e completamente innovativo di esplorare la comunicazione intercellulare.

Questi dati saranno presentati al congresso ISEV *International Society for Extracellular Vesicles* 15-17 aprile 2013 e prevediamo di completare a breve un manoscritto sull'argomento.

Questi sono i prossimi obiettivi della triennale che abbiamo iniziato e svilupperemo:

- meccanismi molecolari della secrezione/internalizzazione di cav-1 in cellule di melanoma e suo ruolo nella progressione tumorale;
- espressione di cav-1 in esosomi isolati da siero di pazienti con diverse patologie e identificazione di eventuale materiale genetico trasportato.

*Attività nell'ambito della infrastruttura europea EATRIS*

EATRIS, l'Infrastruttura Europea dedicata alla Medicina Traslazionale, sta entrando nella sua fase operativa. Per il nostro paese l'ISS coordina le attività della rete dell'Infrastruttura Nazionale IATRIS. Nell'ambito della piattaforma *Small Molecules* sono state organizzate diverse teleconferenze e meeting sia con i rappresentanti delle istituzioni partecipanti alle infrastrutture di ricerca (Istituto Mario Negri e Alleanza contro il Cancro) che con i proponenti dei progetti pilota presentati in seguito ad una call bandita nel 2011. Le attività della piattaforma italiana *Small Molecules* sono state anche presentate ad un meeting delle infrastrutture europee *Small Molecules* ad Amsterdam.

Per quanto riguarda l'attività svolta nel 2012, come da programma abbiamo realizzato una nuova metodologia che rende gli esosomi (exo) di cellule di melanoma metabolicamente marcati grazie all'uso di precursori di fosfolipidi fluorescenti. Questo ci ha permesso di convertire via FACS un singolo exo in un quantum fluorescente il cui valore di intensità permette di quantizzare il numero degli exo trasferiti da cellula a cellula.

## Reparto Metodologie trasfusionali

L'attività del Reparto riguarda progetti che hanno come modello le cellule staminali mesenchimali (*Mesenchymal stem cell*, MSC), una popolazione cellulare che ha suscitato

grande interesse negli ultimi anni per le numerose potenzialità sia nella medicina rigenerativa che nell'interazione con le cellule tumorali.

Le MSC possono essere ricavate da numerosi tessuti, la nostra attenzione si è rivolta alle cellule ottenute dalla gelatina di Wharton del cordone ombelicale (WJ-MSC), che sono caratterizzate da una maggiore staminalità e da una ridotta immunogenicità rispetto a quella osservata con MSC derivate da midollo o da altri tessuti. Le WJ-MSC sono state purificate e mantenute in coltura per oltre 20 passaggi conservando un fenotipo costante (positivi per CD105, CD73, CD90) e senza mostrare alterazioni del cariotipo.

Le WJ-MSC sono state utilizzate per migliorare l'amplificazione delle cellule staminali ematopoietiche derivate da sangue di cordone da trapiantare in topi immunodepressi. A tale scopo negli anni passati abbiamo utilizzato combinazioni di citochine: in particolare, la trombopoietina combinata con l'acido valproico si è dimostrata mantenere lo stato indifferenziato delle cellule ematopoietiche. Le WJ-MSC sono state utilizzate in co-culture con cellule staminali/progenitrici ematopoietiche e hanno determinato l'amplificazione del numero delle cellule CD34+ e il mantenimento di questa popolazione indifferenziata per oltre 20 giorni, con una percentuale di oltre il 60% e con un incremento di tre volte rispetto al controllo. *In vivo*, nel modello animale immunodepresso (topi NOD-SCID), l'attecchimento dopo trapianto dei progenitori ematopoietici coltivati in presenza di WJ-MSC si è rivelato aumentato di circa tre volte rispetto a quello ottenuto dopo trapianto delle cellule CD34+ non espanse; inoltre, attraverso esperimenti di trapianto secondario e terziario in cui è stata confermata la presenza di cellule CD45 positive nel midollo dei topi trapiantati, è stata dimostrata la staminalità delle cellule coltivate con WJ-MSC.

Per uno studio di interazione con le cellule tumorali, le WJ-MSC sono state cimentate con cellule staminali di adenocarcinoma di polmone. Il ruolo delle cellule mesenchimali sulle cellule cancerose è ancora controverso essendo stata descritta in letteratura un'azione sia pro-tumorigenica che anti-tumorigenica, ma comunque un'azione tumore-specifica. Sono in corso esperimenti su modelli murini immunodepressi per verificare l'influenza delle WJ-MSC sia sugli *xenograft* ottenuti con cellule staminali di adenocarcinoma di polmone, attraverso iniezioni intratumorali o intravenose di WJ-MSC marcate con RFP (*Red Fluorescent Protein*) mediante vettori lentivirali, sia inducendo lo xenograft cotrapiantando le WJ-MSC e le cellule staminali di adenocarcinoma di polmone.

Un'altra linea di ricerca del Reparto è stata rivolta alla produzione di anticorpi verso cellule tumorali di adenocarcinoma polmonare. Sono stati preparati antisieri contro cellule staminali di adenocarcinoma, con un alto titolo. Gli ibridomi sono stati selezionati e sono stati preparati anticorpi monoclonali. Tre di questi sono positivi verso le cellule staminali di adenocarcinoma di polmone, e molto meno verso le stesse cellule tumorali differenziate e verso linee commerciali. Sono in corso studi funzionali al fine di valutare l'effetto di questi anticorpi sulla proliferazione, sul differenziamento e l'apoptosi. Gli anticorpi testati interagiscono in maniera specifica sulle sezioni di *xenograft* ottenuti in topi immunodepressi.

Inoltre sono in corso esperimenti per valutare la positività e la specificità degli anticorpi monoclonali su sezioni di tessuto polmonare normale, di adenocarcinoma e metastatico.

*Attività di controllo.* Il Reparto svolge un'importante attività di valutazione relativa alla qualità e sicurezza dei farmaci emoderivati, in particolare di valutazione dei dossier per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), variazioni e rinnovi secondo procedure nazionali, di mutuo riconoscimento, centralizzate e decentrate.

Partecipa con suoi esperti ai tavoli istituzionali (Ministero della Salute, AIFA) in cui sono trattati temi relativi alla qualità/sicurezza degli emoderivati e dei farmaci di interesse ematologico.

Con i suoi esperti designati si occupa di valutare, nell'ambito della sperimentazione clinica di fase I, qualità, farmacodinamica e protocollo clinico dei dossier di farmaci emoderivati e ricombinanti di nuova istituzione destinati ai pazienti con coagulopatie congenite e con alterazioni della componente piastrinica del sangue.

Inoltre, nel Reparto c'è un ispettore senior che effettua attività ispettiva a Stabilimenti di Produzione farmaceutica di "sostanza attiva" e di "prodotto finito", tra cui i farmaci emoderivati. Sono state effettuate 11 ispezioni nel 2012, in qualità di team leader.

*Registri.* Il Reparto cura il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC), che è attivo dal 2006 e è inserito nel Piano Statistico Nazionale. Sono raccolti dati su 8.000 soggetti affetti da malattie emorragiche congenite, di cui circa 1900 emofilici gravi.

Il registro permette di disporre di informazioni sulla prevalenza e sulle complicanze. Inoltre, svolge il monitoraggio dei dati sul trattamento farmacologico dell'emofilia in Italia, fornendo informazioni molto utili nell'ambito della pianificazione clinica ed economica dei bisogni terapeutici attuali e di quelli futuri, anche in previsione dei cambiamenti correlati all'invecchiamento della popolazione emofilica.

Nel 2012 sono state svolte le seguenti attività:

- Dimostrazione dell'effetto positivo delle WJ-MSC nell'amplificazione dei progenitori ematopoietici e di miglior engraftment nel modello murino.
- Preparazione di anticorpi monoclonali verso cellule staminali di adenocarcinoma di polmone.
- Attività di controllo su farmaci emoderivati (55 pareri espletati)
- Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite relativo all'anno 2011.

## Reparto Oncologia medica

Il Reparto svolge attività sia di ricerca che di tipo istituzionale e è articolato in tre Unità.

Per quanto riguarda l'attività di tipo istituzionale, essa consiste attività effettuate tramite partecipazione come membro/esperto e come supervisore di tutto il settore oncologico della commissione di comma c, come esperto nel settore oncologico ed esperto della valutazione e monitoraggio degli emoderivati. È importante sottolineare che l'attività svolta nell'ambito della valutazione degli studi di fase I del settore oncologico è un'attività strategicamente importante nell'ambito dell'ISS in quanto consente di garantire una supervisione di tutte le sperimentazioni cliniche in questo settore, tenendo presente che esse rappresentano la maggioranza degli studi clinici di fase I.

Per quanto riguarda l'attività di ricerca essa viene svolta nell'ambito del Reparto sia attraverso progetti condotti in maniera del tutto autonoma, sia attraverso progetti realizzati in collaborazione con altri reparti del Dipartimento EOMM e altri Dipartimenti/Centri dell'ISS.

Le attività della prima Unità di ricerca sono organizzate su due progetti principali: i) lo studio di alcuni microRNAs e sul loro ruolo svolto nel controllo dell'ematopoiesi normale e leucemica; ii) lo studio del ruolo dell'ipossia nella regolazione dei miRNAs e dei geni bersaglio nella biologia del cancro, con lo scopo di identificare dei nuovi bersagli terapeutici (Ricerca Finalizzata 2010). Per questi due progetti, enfasi viene rivolta allo studio del miR-146a, in quanto miR-146a svolge un ruolo importante nel controllo della risposta immune innata e ha come uno dei suoi bersagli molecolari naturali il CXCR4, il recettore dell'SDF-1 alfa. In particolare, sono in corso studi miranti a chiarire come: i) una deregolazione dell'espressione del miR-146a possa essere alla base di una forte espressione del CXCR4 osservata in particolare in alcune leucemie monocitarie acute; ii) l'espressione del miR-146a sia modulata dall'ipossia in cellule ematopoietiche normali e leucemiche tramite i fattori trascrizionali HIF-1 alfa e HIF-2

alfa; iii) l'espressione anomala del miR-146a possa essere alla base dell'espressione alta del CXCR4 osservata nei tumori solidi, in particolare della mammella, più aggressivi.

Inoltre, questa Unità di ricerca è responsabile dello studio della regolazione del *pathway* regolatorio miR-146a/CXCR4 nei linfociti umani CD4+ infettati dal virus HIV (studio finanziato AIDS, realizzato in collaborazione con il Centro AIDS ISS).

In aggiunta, la suddetta Unità di ricerca si occupa anche dello studio del profilo dei microRNA degli esosomi rilasciati da cellule di carcinoma prostatico (attività finanziata Italia/USA) e dello studio di TM9SF4, un gene implicato nel cannibalismo tumorale ed espresso a livello del sistema ematopoietico (Borsa Lady Tata foundation e RF 2010).

Infine, in collaborazione con il Dipartimento BCN, la prima Unità di ricerca collabora allo studio del ruolo dell'ipossia e del miR-143 nella regolazione del complesso proteico associato alla distrofina (DPC) e della sua implicazione nei deficit cognitivi nella Distrofia Muscolare di Duchenne (Unità operativa Ricerca finalizzata 2011-2012/ Telethon 2013 richiesti).

La seconda Unità di ricerca svolge da anni studi molecolari miranti a definire il ruolo funzionale e i bersagli molecolari di alcuni miR nell'ambito del differenziamento ematopoietico. In particolare, nell'ultimo anno l'attività di ricerca è stata rivolta a chiarire il ruolo svolto dal miR-486 nei meccanismi di controllo della sintesi di emoglobina fetale in cellule eritroidi adulte. Particolare enfasi è stata data all'identificazione di un bersaglio molecolare di questo microRNA. Uno di questi bersagli è stato identificato nell'mRNA di BCL11A, un fattore trascrizionale che agisce da repressore del gene gamma-globinico. In parallelo, questa Unità di ricerca è coinvolta nello studio dei meccanismi molecolari attraverso i quali lo Stem Cell Factor riattiva la sintesi di emoglobina fetale in cellule eritroidi adulte. Questi studi vengono effettuati in collaborazione con il Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi.

L'attività prevalente della terza Unità di ricerca viene svolta nell'ambito oncologico attraverso una serie di ricerche miranti a determinare un possibile effetto di nuovi farmaci anti-tumorali a livello della popolazione delle cellule staminali tumorali e a determinare i meccanismi che determinano la deregolazione del fattore trascrizionale omeotico HEX in alcune leucemie acute (leucemia acuta promielocitica) e nel carcinoma dell'ovaio e che sono responsabili dell'attivazione dell'angiogenesi in queste cellule tumorali. Questa Unità di ricerca è coinvolta in numerose collaborazioni con altri Reparti del Dipartimento.

L'attività di ricerca del Reparto di Oncologia Medica nel 2012 si è concentrata lungo tre filoni: i) caratterizzazione del meccanismo d'azione di nuovi farmaci anti-tumorali (inibitori di SMAC/DIABLO, salinomicina) nel carcinoma dell'ovaio e nel glioblastoma; ii) relazione fra ematopoiesi e angiogenesi studiata in vari modelli sperimentali; iii) studio del ruolo di alcuni miR nel controllo dell'ematopoiesi (miR-146a) e dell'eritropoiesi (miR-486).

## Reparto Oncologia molecolare

I progetti sviluppati nell'ambito del Reparto hanno avuto come obiettivo principale lo studio dei microRNA nel melanoma e, in collaborazione con gli Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna, in cellule di sarcoma.

Risultati promettenti sul loro possibile utilizzo come marcatori diagnostici e/o prognostici nonché come agenti terapeutici sono derivati da studi di espressione e funzione dei microRNA e dei possibili geni bersaglio.

Nel melanoma, dove avevamo già dimostrato il ruolo tumorigenico dei miR-221 e -222, abbiamo individuato un nuovo circuito di regolazione relativo a questi due microRNA basato sull'attivazione trascrizionale da parte del complesso HOXB7/PBX2 e l'induzione di apoptosi attraverso l'abrogazione di c-FOS.

Abbiamo anche dimostrato un importante ruolo antitumorale da parte dei miR-126&126* attraverso il *targeting* diretto di due metalloproteasi e la modulazione di *pathway* fondamentali quali MAPK e Akt. In entrambi i casi, effetti rilevanti sono stati evidenziati anche in modelli preclinici.

Inoltre nei sarcomi, in particolare nel sarcoma di Ewing, è stato dimostrato il ruolo prognostico del miR-34a.

*Infine, abbiamo cominciato un'analisi molecolare e biochimica sul ruolo del metabolismo* degli acidi grassi. In particolare, dati preliminari evidenziano uno stretto legame funzionale tra l'attività desaturasica del gene SCD5 e la secrezione della proteina SPARC nella progressione tumorale del melanoma.

Questi studi potranno fornire una base per la comprensione dei meccanismi molecolari alla base dell'oncogenesi, per l'identificazione di nuovi marcatori diagnostici, prognostici ed eventuali bersagli terapeutici, particolarmente importanti nel caso di malattie ad elevato impatto socio-sanitario.

Nel 2012 sono state svolte le seguenti attività:

- Ruolo antitumorale del miR-126&126*. Identificazione dei target ADAM9 e MMP7. Studio dei profili di espressione genica in presenza dei miR-126&126*.
- Ruolo proapoptotico del peptide sintetico HXR9 attraverso il circuito HOX/PBX→miR-221&222→ c-FOS.
- Espressione e funzione dei microRNA in sarcomi di Ewing e osteosarcomi.
- Dati preliminari su esosomi purificati da linee cellulari di melanoma, di osteosarcoma o sarcoma di Ewing.

# DIPARTIMENTO DEL FARMACO

La missione del Dipartimento del Farmaco (FARM) è centrata sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso di medicinali e terapie e sulla ricerca di nuovi farmaci e nuove terapie per le malattie che colpiscono l'uomo, al fine di contribuire concretamente a difendere la salute delle persone che vivono nel nostro Paese e a promuovere l'accesso universale alle cure e alle terapie disponibili a livello globale. Oltre a promuovere la ricerca nei settori più innovativi della farmacologia sperimentale, il FARM realizza e coordina iniziative orientate a potenziare la ricerca farmacologica e clinica di tipo pubblico nel nostro Paese, per favorirne l'integrazione, in funzione del comune obiettivo di curare e prevenire le malattie dell'uomo. Prioritario è chiaramente lo sviluppo delle collaborazioni con i centri di ricerca nazionali e internazionali più attivi e qualificati.

Le attività di consulenza tecnico-scientifica sono generalmente svolte su mandato del Ministero della Salute, dell'AIFA e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti, il FARM esegue la valutazione dei dossier registrativi per quanto attiene a qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e al mutuo riconoscimento. Il Dipartimento svolge anche una consistente attività di consulenza altamente qualificata per l'EMA (Londra). Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il FARM, in collaborazione con Istituzioni pubbliche nazionali e internazionali, sviluppa programmi per la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici, anche come Laboratorio Ufficiale di Controllo per la qualità dei Medicinali (OMCL-EDQM). La farmacosorveglianza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio comprende gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali, con un grande progetto sulla contraffazione dei medicinali (IMPACT), e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazioni avverse e quelli ispettivi sull'osservanza delle norme di Buona Pratica di Laboratorio (BPL, *Good Laboratory Practice* – GLP) e di fabbricazione (*Good Manufacturing Practice*, GMP). Il FARM svolge anche attività di consulenza su richiesta dall'Autorità Giudiziaria. Tutte le attività di controllo del Dipartimento sono svolte sotto Sistema di Assicurazione di Qualità. Altre attività istituzionali del FARM includono i) il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana che, in quanto Ente deputato alla definizione degli standard di qualità dei prodotti medicinali e delle sostanze usate nella loro fabbricazione, è anche punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; ii) l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga: il Dipartimento si propone l'attività di rilevazione e informazione dei cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze ed educarli sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili; iii) la Segreteria della Commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni di fase I, per le quali l'ISS è autorità competente nazionale. Infine, il FARM è impegnato in un'intensa attività di formazione, in particolare su farmaci e terapie, e partecipa alla messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici oltre che svolgere studi su qualità della vita e farmaco-economia. Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani d'intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei paesi del sud del mondo (WHO, *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* – UNAIDS, *Global Fund*). Per quanto riguarda i progetti di ricerca, sia clinica che di base, il FARM sviluppa, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero della Salute, con l'AIFA e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative

e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica. Quest'attività viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, Università, ASL e Ospedali, Società scientifiche, Enti di ricerca pubblici e privati) e internazionali in modo da creare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali l'Istituto potrà fornire servizi di supporto e coordinamento. Per incrementare la ricerca clinica nazionale pubblica il FARM si propone di potenziare la ricerca clinico-farmacologica in Italia fin dalle fasi precoci di sviluppo di una nuova molecola e di sviluppare piani di ricerca autonomi, non condizionati da logiche esclusivamente di mercato. L'attività di ricerca del FARM è principalmente orientata verso le seguenti aree cliniche: tumori; malattie cardiovascolari e dismetaboliche; malattie neurodegenerative e psichiatriche; patologie del sistema immunitario; AIDS e malattie di origine virale. Le aree prioritarie di intervento, all'interno delle aree cliniche, includono la salute del bambino, della donna e dell'anziano; la farmacogenomica e la farmacogenetica; la farmacoresistenza; l'aging e fattori di longevità; la farmacodipendenza, tossicodipendenza, sostanze d'abuso; lo sviluppo di farmaci innovativi e di bioterapie. Per quanto riguarda gli aspetti metodologici, lo sforzo del FARM è indirizzato verso la promozione della ricerca traslazionale, verso studi su strategie terapeutiche innovative; sui farmaci e le terapie per i quali non si dispone di informazioni sufficienti; sui farmaci orfani e studi sulle nuove indicazioni; studi comparativi e sulle associazioni e combinazioni di farmaci; studi a lungo termine sull'appropriatezza terapeutica, gli aspetti di costo-efficacia e sulla qualità della vita. Infine, FARM è attivamente impegnato a livello di ricerca su diversi aspetti che riguardano la Salute Globale. In particolare, mette le sue competenze al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle diseguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo. Le principali aree nelle quali il FARM ha operato nel 2012 hanno riguardato soprattutto HIV/AIDS, Tubercolosi (TBC), epatite, malattie trasmissibili pandemiche, insieme a iniziative di *capacity building* dei sistemi sanitari e di ricerca operazionale, nel Nord e nel Sud del mondo. Gli obiettivi prioritari dell'impegno del FARM hanno riguardato l'innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate e il rafforzamento dei sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario attraverso la ricerca operazionale. Questa attività, condotta da un gruppo di lavoro direttamente coordinato dalla Direzione de Dipartimento, ha riguardato, in partnership con diversi centri di ricerca italiani e africani, numerosi aspetti relativi all'accesso alle cure per l'HIV/AIDS nel Sud del Mondo (in particolare in Uganda, partecipando allo studio Europeo Earnest; in Malawi, studiando la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, e in Etiopia, mettendo su un grande studio di coorte sul trattamento antiretrovirale).

# Resoconto attività 2012

La salute globale rappresenta un'area multidisciplinare di studio e ricerca che guarda al miglioramento della salute di tutta l'umanità, trascendendo le prospettive e gli interessi delle singole nazioni.

L'ISS, primario istituto di ricerca biomedica e principale strumento scientifico e tecnico dell'SSN, non può non occuparsi di salute anche a livello globale, mettendo al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle diseguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo, le proprie capacità e competenze di ricerca. Con questa premessa, le principali aree nelle quali il FARM opererà nel triennio 2012-2014 saranno soprattutto HIV/AIDS, TBC, epatite, malattie trasmissibili pandemiche, le iniziative di *capacity building* dei sistemi sanitari e la ricerca operazionale, nel Nord e nel Sud del mondo.

Obiettivo generale delle attività sulla salute globale, progetto in linea con i diversi obiettivi di sviluppo del millennio che riguardano la salute, è quello di contribuire a fermare e invertire la diffusione dell'infezione da HIV attraverso la realizzazione di attività finalizzate a un maggior controllo della malattia in termini di assistenza e cura e a migliorare a livello globale la salute materna e del bambino. Il raggiungimento di tali obiettivi richiede l'adozione di un approccio multidisciplinare contestualizzato alle realtà locali e che preveda, oltre alle attività formative, il potenziamento delle strutture laboratoristiche, il coinvolgimento dei pazienti e l'ottimizzazione dell'accesso e dell'utilizzo della terapie disponibili.

Per quanto riguarda il 2012, il FARM ha organizzato le sue attività di ricerca controllo e formazione seguendo le linee già tracciate nell'anno precedente, ma anche aprendo nuove e innovative strade. Si riporta di seguito la descrizione dell'attività del Dipartimento rper Reparto:

*Farmaci antitumorali*

- *Attività di ricerca*
  - Caratterizzazione dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili dell'effetto anti-tumorale degli inibitori di pompa protonica;
  - studi preclinici e clinici sull'effetto chemosensibilizzante e anti-neoplastico degli inibitori di pompa protonica nei confronti di tumori in stadio avanzato e resistenti alle terapie standard (melanomi, sarcomi e carcinomi della mammella);
  - studio del ruolo oncogenetico di una famiglia di proteine transmembrana (TM9SF) che sembrano essere coinvolte nelle alterazioni di pH e nella progressione maligna dei tumori;
  - valutazione del potenziale diagnostico e prognostico di un nuovo saggio per caratterizzare e quantificare gli esosomi isolati da campioni biologici;
  - studi sul ruolo patogenetico degli esosomi nella genesi delle metastasi;
  - caratterizzazione di nuovi marcatori tumorali identificabili sugli esosomi.
- *Attività istituzionali e di controllo*
  - Valutazione di dossier di prodotti medicinali per la prima esposizione sull'uomo di terapie anti tumorali e anti infiammatorie;
  - sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di farmaci anti-tumorali di varia origine;
  - autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali per la sperimentazione di vari presidi farmacologici;
  - partecipazione a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci anti-tumorali.

*Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping*

- *Attività di ricerca*
  - Studi di farmacocinetica e di farmacodinamica di farmaci e sostanze d'abuso;
  - studi di immunofarmacologia e di immunotossicologia.
- *Attività istituzionali e di controllo*
  - Vigilanza doping;
  - controllo farmaci inseriti nelle tabelle sostanze stupefacenti;
  - programma nazionale di Valutazione Esterna di Qualità delle droghe nei capelli (HAIRVEQ);
  - Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.

*Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali*

- *Attività di ricerca*
  - Caratterizzazione strutturale, funzionale e genica dei meccanismi di azione che influenzano l'efficacia dei farmaci, inclusa l'identificazione di agenti non-tossici capaci di accrescere l'efficacia e il metabolismo di vari composti farmaceutici;

- terapie innovative antitumorali e nei confronti di malattie originate da agenti trasmissibili mediante anticorpi monoclonali ricombinanti e nuovi composti terapeutici in grado di modulare le connessioni citoscheletriche alle proteine di membrana;
- messa a punto e utilizzo di modelli tumore umano-topo SCID per test pre-clinici sulla efficacia di nuovi approcci terapeutici anti-tumorali, incluse immunoterapie adottive;
- studio dei microbicidi come nuova strategia terapeutica per la prevenzione della *trasmissione di malattie trasmesse sessualmente e utilizzo del modello uomo-topo* SCID.

– *Attività istituzionali e di controllo*
- Valutazione di dossier di prodotti di derivazione immuno/biotecnologia;
- collaborazioni alle ispezioni di siti destinati allo sviluppo di farmaci biotecnologici;
- sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di prodotti di derivazione biotecnologica/cellulare somatica/genica;
- autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali;
- partecipazione a progetti cooperativi italiani ed europei in qualità di membri del comitato scientifico e unità operativa;
- attività brevettuale;
- attività didattiche nell'ambito di corsi universitari e corsi di formazione biotecnologica;
- attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali;
- valutazione, in qualità di esperto, dei profili scientifici e accademici per l'arruolamento e l'inquadramento del personale di ricerca e d'insegnamento in ambito nazionale e internazionale.

*Farmacologia cardiovascolare*

L'attività di ricerca è focalizzata su un duplice obiettivo: patogenetico e terapeutico. Il primo obiettivo mira a valutare il ruolo dell'attivazione della componente connettivale (fibroblasti e matrice extracellulare) nella comparsa ed evoluzione dell'insufficienza cardiaca da sovraccarico emodinamico. Il secondo obiettivo prevede l'impiego di antagonisti dei recettori β-adrenergici al fine di prevenire il progressivo deterioramento della funzione cardiaca e il rimodellamento cardiaco patologico secondario a sovraccarico emodinamico cronico. Progetti di Ricerca specifici:

– sviluppo di nuovi interventi terapeutici per il trattamento dell'insufficienza cardiaca;
– terapia della cardiomiopatia da accumulo secondario di ferro.

*Farmacologia del sistema nervoso centrale*

– *Attività di ricerca*
- modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi, con particolare riguardo alle malattie degenerative dello striato (morbo di Parkinson e corea di Huntington) e alla sclerosi laterale amiotrofica;
- ruolo dei sistemi di trasmissione glutammatergico, adenosinergico ed endocannabinoide nella funzionalità striatale e ippocampale in condizioni normali e patologiche;
- studio dei meccanismi patogenetici delle malattie neurologiche e psichiatriche al fine di identificare nuovi target per lo sviluppo di strategie terapeutiche.

– *Attività istituzionali e di controllo*
- Segreteria della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità della sperimentazione clinica di fase I;
- pareri sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I;
- partecipazione alla sottocommissione di Farmacovigilanza e alla Commissione Tecnico scientifica dell'AIFA;
- pareri sull'autorizzazione alla sperimentazione animale

*Farmacologia e terapia delle malattie da virus*

- *Attività di ricerca*
  - progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza;
  - progetto NIA (Nuovi Inibitori anti-HIV) per la valutazione, in uno studio di coorte nazionale, del profilo dei nuovi farmaci antiretrovirali;
  - studio *Safe Milk for African Children* (SMAC) per la valutazione di strategie preventive della trasmissione materno-infantile dell'HIV associata all'allattamento materno nei paesi con risorse limitate;
  - studio *Europe-Africa Research Network for the Evaluation of Second-line Therapy in HIV Infection* (EARNEST) per la valutazione di strategie per la seconda linea di terapia per i pazienti con HIV nei paesi con risorse limitate;
  - studi sulla immunità mucosale nell'infezione da HIV con particolare riguardo all'impatto della terapia antiretrovirale a livello della mucosa intestinale;
  - studi sulle forme episomali di HIV per la valutazione del loro potenziale immunogenico e del loro possibile utilizzo come marcatori di efficacia in corso di terapia con inibitori dell'integrasi;
- *Attività istituzionale*
  - partecipazione in qualità di esperti accreditati alla Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, ad attività di valutazione dell'EMA, e alla valutazione della banca dati per il monitoraggio dei pazienti trattati con terapia genica e cellulare somatica;
  - partecipazione alla stesura di linee guida nazionali ed europee per il trattamento antiretrovirale in gravidanza e per l'utilizzo dei test di resistenza ai farmaci anti-HIV;
  - attività di *peer-review* per il Progetto Nazionale di Ricerca sull'AIDS.

*Farmacologia molecolare e cellulare*

- *Attività di ricerca*
  - Studio della chimica funzionale che regola le interazioni tra farmaci e recettori di membrana accoppiati alle G proteine mediante tecniche di sintesi organica per la realizzazione di nuovi ligandi, e di ingegneria genetica per la modifica della struttura dei recettori;
  - identificazione del repertorio di interazioni molecolari che determinano l'attività agonistica o antagonistica di molecole farmacologicamente attive;
  - accertamento del tipo di architettura sovramolecolare che controlla la propagazione e la terminazione dei segnali recettoriali e del ruolo da esso svolto nel determinare l'efficacia dei farmaci;
  - sintesi di nuove molecole per lo studio della omo- ed etero-oligomerizzazione del recettore Oppioide della Nocicettina;
  - studi basati sul *transfer* di energia di risonanza della luminescenza (BRET) per visualizzare le interazioni tra proteine coinvolte nella trasduzione del segnale in risposta all'attivazione dei recettori dei farmaci in cellule viventi;
  - analisi dell'efficacia differenziale dei farmaci nell'attivare diverse proteine di trasduzione del segnale (G proteina e arrestina) per identificare molecole capaci di indurre selettivamente un ristretto repertorio di risposte cellulari.
- *Attività di controllo e valutazione*
  - Parere sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione;
  - consulenza tecnico-scientifica per il Ministero della Salute, EMA e WHO.

*Farmacopea, qualità dei farmaci chimici, sicurezza dei prodotti cosmetici*

- *Attività di ricerca*
  - Definire nuove strategie per la verifica della qualità dei cosmetici mediante messa a punto di metodiche analitiche aggiornate per l'individuazione di ingredienti vietati e/o presenti in quantità superiori a quanto previsto dalla Legge 713/1986.
- *Attività istituzionale*

  *Cosmetici*
  - Analisi di revisione di seconda istanza relative a prodotti cosmetici come da Legge 713/1986;
  - indagini analitiche correlate a fenomeni di contraffazione cosmetica;
  - parere, su richiesta del Ministero della Salute, relativamente agli elenchi delle sostanze e dei prodotti impiegati nella preparazione dei cosmetici;
  - valutazioni tecniche, su richiesta del Ministero della Salute, per l'adozione di metodi di analisi necessari per controllare la composizione chimica dei prodotti cosmetici e, se del caso, sulle particolari prescrizioni per la loro conservazione;
  - partecipazione ai lavori della Commissione PEMSAC a Bruxelles (Piattaforma delle autorità preposte alla sorveglianza del mercato dei prodotti cosmetici negli stati dell'UE, *The Platform of European Market Surveillance Authorities for Cosmetics*) relativamente a nuove metodiche analitiche da applicare ai prodotti cosmetici.

  *Farmacopea*

  Attività di Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana: riferimento nazionale per i rapporti con il Segretariato della Farmacopea Europea e per tutte le attività inerenti la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana.

  *Farmaci*
  - Attività di valutazione e controllo connessa alla presenza di corpi estranei nelle specialità medicinali in conformità al Decreto del Ministero della Salute del 27/2/2001 pubblicato su *Gazzetta Ufficiale* n. 55 del 7/3/2001;
  - attività Ispettiva GMP presso aziende produttrici di Principi Farmacologicamente Attivi (*Active Pharmaceutical Ingredients*, API) e/o Specialità Medicinali, nell'ambito dell'accordo di Collaborazione AIFA-ISS;
  - attività BPL in accordo con il Ministero della Salute, per la verifica della conformità dei Centri di Saggio al DL.vo 50/2007 (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 86 del 13/4/2007).

*Malattie degenerative, invecchiamento e medicina di genere*

- *Attività di ricerca*
  - Approccio di genere nello studio delle principali patologie per una migliore ottimizzazione della diagnosi e della cura;
  - studio delle differenze di genere nelle malattie cardiovascolari, immunitarie, degenerative e tumorali;
  - patogenesi delle malattie associate all'invecchiamento, incluse malattie respiratorie;
  - studio dei meccanismi di citotossicità, invecchiamento e degenerazione cellulare;
  - studio delle capacità di agenti chimici, biologici e farmacologici di interferire con i processi di degenerazione cellulare e con la regolazione del sistema immunitario;
  - immunofarmacologia e farmacologia dei tumori
- *Attività istituzionale e di controllo*
  - Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali;
  - partecipazione come esperti ai lavori di organismi nazionali e internazionali (EMA);

- procedure delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e con terapie innovative (DPR 754/1994 - comma C);
- autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale (in deroga agli articoli 8-9 del DL.vo 116 del 21.01.92);
- commissione Terapia cellulare e somatica;
- sede di Master in Medicina di Genere;
- farmacologia del sistema nervoso centrale.

*Qualità dei farmaci chimici: controllo e valutazione*

– *Attività di ricerca*
- Definire nuove strategie per la verifica della qualità dei medicinali e per la gestione dei problemi connessi con la liberalizzazione della produzione delle materie prime;
- sviluppare sistemi analitici combinati e/o complementari per la definizione della qualità delle materie prime;
- sviluppare metodi cromatografici per la separazione di enantiomeri di composti biologicamente attivi contenenti centri chirali (in particolare sostanze antitumorali, antivirali, anti-MAO);
- analisi HPLC di nuove sostanze biologicamente attive in fluidi biologici.

– *Attività istituzionali e di controllo*
- Partecipazione ai Gruppi 10B e 10C di Esperti della Farmacopea Europea ed elaborazione di monografie connesse all'attività dei Gruppi stessi;
- partecipazione a studi collaborativi per la definizione di materiali di riferimento della Farmacopea Europea, nell'ambito dell'EDQM;
- coordinamento dell'attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacosorveglianza;
- attività di valutazione e di controllo connessa alla presenza di corpi estranei nelle specialità medicinali e alle reazioni avverse;
- valutazione di dossier per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I;
- coordinamento dell'attività di valutazione di dossier di registrazione per medicinali in fase di autorizzazione sia nazionale sia europea;
- attività di controllo connesse alla Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali (EDQM-OMCL) relativamente ai farmaci chimici per uso umano;
- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali.

*Qualità dei farmaci chimici - Unità anticontraffazione*

– *Attività di ricerca*
- Studio dei parametri che influiscono sulla qualità dei farmaci di sintesi chimica;
- sviluppo e convalida di metodi di screening per l'analisi di farmaci potenzialmente contraffatti e loro applicazione all'analisi di campioni sospetti;
- studio di problematiche complesse relative alla similarità ed eventualmente alla bioequivalenza di farmaci generici/equivalenti;
- studio delle caratteristiche strutturali di farmaci peptidici e della loro influenza sull'efficacia e sicurezza del farmaco;
- studio delle proprietà di stato solido dei farmaci di uso consolidato;
- messa a punto e applicazione di tecniche di risonanza magnetica nucleare in ambito chimico e farmacologico;
- revisione critica delle linee guida e della letteratura inerenti alla stima dell'incertezza di misura, accompagnata da studi pratici volti a determinare la trasferibilità delle metodiche esistenti all'attività istituzionale di controllo del FARM.

– *Attività di valutazione e di controllo*
  - Attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacosorveglianza;
  - attività di valutazione e di controllo connessa alla contraffazione farmaceutica;
  - attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità dei medicinali e alle reazioni avverse;
  - coordinamento delle attività di controllo connesse alla rete europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali relativamente ai farmaci chimici per uso umano (OMCL-EDQM);
  - attività di valutazione dei dossier registrativi di Procedure Europee Centralizzate e stesura dell'*Assessment Report* per l'immissione in commercio di un farmaco;
  - attività di valutazione dei dossier registrativi di Procedure Europee per l'immissione in commercio di un farmaco (Procedure Decentrate e di Mutuo Riconoscimento) e delle richieste di variazione di Tipo II dei dossier registrativi;
  - attività di valutazione della parte chimico-farmaceutica dei dossier per l'autorizzazione alla sperimentazione clinica (Comma C);
  - attività di valutazione della parte chimico-farmaceutica di dossier registrativi di procedure nazionali per l'immissione in commercio di Radiofarmaci;
  - espressione di pareri su linee guida EMA nuove o in revisione;
  - partecipazione ai lavori di organismi internazionali e nazionali e Commissioni: OMCL network; Commissione Consultiva del Farmaco Veterinario; Gruppo tecnico di lavoro ai sensi dell'art.7 D.M. 15 luglio 2004; Gruppo di lavoro nazionale sui farmaci contraffatti (IMPACT Italia) istituito con determinazioni AIFA del 4 aprile 2007 e del 30 aprile 2008 e collaborazione con organismi internazionali (WHO, CoE, EDQM); Gruppo di Lavoro Radiofarmaci dell'AIFA; Tavolo di lavoro con le Istituzioni pubbliche (D.G. per la lotta alla contraffazione - UIBM, Ministero dello Sviluppo Economico).

*Ricerca per la salute del bambino*

– *Attività di ricerca*
  - valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci ad uso pediatrico;
  - identificare nuove strategie per la diagnosi e la terapia di malattie del bambino;
  - identificare nuovi approcci alla terapia del dolore in età pediatrica;
  - farmacologia dei disturbi dell'umore;
  - farmacologia dei disturbi cognitivi e del comportamento;
  - neurofisiologia cerebrale e plasticità sinaptica;
  - ricerca e sviluppo di terapie oncologiche in pediatria.
– *Attività istituzionali e di controllo*
  - analisi del rapporto rischio/beneficio in farmacologia;
  - linee guida per registrazioni multistato;
  - *assessment report*;
  - comma C;
  - autorizzazioni per la sperimentazione animale;
  - studio di effetti avversi di farmaci.

*Sostanze naturali, medicine tradizionali*

– *Attività di ricerca*
  - identificazione, caratterizzazione e valutazione bio-farmacologica di sostanze naturali da piante utilizzate nella medicina tradizionale dei paesi in via di sviluppo;

- studi quali-quantitativi di sostanze naturali vegetali per l'identificazione e controllo di qualità delle droghe vegetali e loro preparati monocomponenti e di erbe e piante aromatiche in alcune preparazioni tradizionali italiane;
- acquisizione d'informazioni su efficacia, sicurezza e controindicazioni dei prodotti delle diverse medicine tradizionali;
- studio dei meccanismi molecolari e cellulari utilizzati da tossine batteriche;
- sviluppo di modelli cellulari per l'analisi morfologica e molecolare degli effetti di sostanze naturali vegetali e di tossine batteriche con possibile attività farmacologica;
- esportazione su cellule primarie derivate da animali da esperimento, dei risultati ottenuti in vitro.

– *Attività istituzionali e di controllo*
- valutazione e controllo di prodotti medicinali a base di droghe vegetali e sostanze naturali secondo le normative vigenti;
- attività di consulenza per il Ministero della Salute e per le Autorità Giudiziarie in merito a sostanze naturali in preparazioni erboristiche e medicinali;
- valutazione di dossier registrativi dei farmaci relativamente alla parte chimico-farmaceutica e dei farmaci vegetali tradizionali relativamente anche alla parte farmaco-tossicologica in ambito nazionale ed europeo;
- partecipazione a commissioni e tavoli tecnici per la valutazione di prodotti medicinali a base di sostanze naturali;
- attività di comunicazione scientifica nel campo delle medicine tradizionali, indirizzata ai consumatori e agli operatori del settore.

*Valutazione pre-clinica dei farmaci e sperimentazioni cliniche di fase I*

– *Attività di ricerca*
- studio di nuovi modelli sperimentali per implementare la predittività del rischio tossicologico durante le diverse fasi di sviluppo di un farmaco e del suo processo di valutazione;
- studio dei meccanismi di effetto/tossicit¨¤ in modelli sperimentali non clinici, tramite indagini sul sistema enzimatico di biotrasformazione metabolica;
- studio delle cinetiche di inibizione enzimatica di sostanze naturali di origine vegetale anticolinesterasiche.

– Attività istituzionali e di controllo:

*Fase I*
- segreteria scientifica e amministrativa della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione Clinica di Fase I (DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e DL.vo 200/2007);
- audizioni *pre-submission*;
- docenza a corsi e master in discipline regolatorie e formazione e aggiornamento esperti ISS;
- coordinamento dell'attività relativa alla Banca Dati per il monitoraggio dei pazienti trattati in Italia con prodotti per terapia genica e cellulare somatica (DM 2/3/2004);
- coordinamento dell'attività relativa al sito web sulla Sperimentazione Clinica di Fase I e delle interazioni con il sito dell'Osservatorio Nazionale della Sperimentazione Clinica dei medicinali.

– *Attività ispettive*
- ispezioni GMP di radio farmaci (DL.vo 219/2006 art. 53. comma 12);
- ispezioni GLP e coordinamento della certificazione dei centri sul territorio nazionale (DL.vo 50/2007).

– *Attività di valutazione/controllo*
  - valutazione del modulo IV (Non Clinica) del *Common Technical Document* (CTD) di prodotti medicinali nell'ambito della registrazione europea dei farmaci (EMA);
  - valutazione del modulo IV (Non Clinica) di prodotti in registrazione nazionale per l'immissione in commercio (AIC) inclusi eventualmente quelli di natura vegetale (AIN);
  - stesura del rapporti di valutazione per sperimentazioni cliniche di fase I (DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e DL.vo 200/2007);
  - partecipazione ai lavori dei gruppi tecnici dell'EMA (*Safety Working Party*, SWP), dell'OECD Test Guideline Program e del Centro Europeo per la Convalida dei Metodi Alternativi (*European Centre for the Validation of Alternative Methods*, ECVAM);
  - programma ISS ACC: sviluppo di documenti Consensus, di linee guida e documenti divulgativi sugli aspetti regolatori relativi a studi clinici di Fase I -*First-in-Man*;
  - pareri su richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale (DL.vo 116/1992);
  - pareri in merito agli aspetti farmaco-tossicologici e alla classificazione di campioni di derivazione vegetale in ambito nazionale (per il Ministero della Salute e per le Autorità giudiziarie) e internazionale (EMA);
  - attività di controllo sperimentale, secondo procedure di qualità, delle reazioni avverse ai farmaci e della tossicità di preparazioni che hanno provocato effetti tossici di incerta eziologia.

# Descrizione dei Reparti

## Reparto Farmaci antitumorali

*Missione*
– Studio dei meccanismi alla base delle alterazioni del traffico vescicolare e del pH intracellulare dei tumori.
– Studio del processo di acidificazione del micro-ambiente tumorale.
– Studio del potenziale patogenetico e del valore diagnostico degli esosomi tumorali.
– Identificazione di nuovi target terapeutici e nuove strategie antitumorali.

*Attività di ricerca*
– Caratterizzazione dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili dell'effetto anti-tumorale degli inibitori di pompa protonica.
– Studi preclinici e clinici sull'effetto chemosensibilizzante e anti-neoplastico degli inibitori di pompa protonica nei confronti di tumori in stadio avanzato e resistenti alle terapie standard (melanomi, sarcomi e carcinomi della mammella).
– Studio del ruolo oncogenetico di una famiglia di proteine transmembrana (TM9SF) che sembrano essere coinvolte nelle alterazioni di pH e nella progressione maligna dei tumori.
– Valutazione del potenziale diagnostico e prognostico di un nuovo saggio per caratterizzare e quantificare gli esosomi isolati da campioni biologici.
– Studi sul ruolo patogenetico degli esosomi nella genesi delle metastasi.
– Caratterizzazione di nuovi marcatori tumorali identificabili sugli esosomi.

*Attività istituzionali e di controllo*
– Valutazione di dossier di prodotti medicinali per la prima esposizione sull'uomo di terapie anti tumorali e anti infiammatorie.
– Sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di farmaci anti-tumorali di varia origine.

- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali per la sperimentazione di vari presidi farmacologici.
- Partecipazione a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci anti-tumorali.

## Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping

*Missione*
- Studiare e analizzare gli aspetti epidemiologici, sociologici, farmacologici e clinici legati all'uso, abuso e/o misuso di sostanze.

*Attività di ricerca*
- Studi di farmacocinetica e di farmacodinamica di farmaci e sostanze d'abuso.
- Studi di immunofarmacologia e di immunotossicologia.

*Attività istituzionali e di controllo*
- Vigilanza doping.
- Controllo farmaci inseriti nelle tabelle sostanze stupefacenti.
- Programma Nazionale di Valutazione Esterna di Qualità delle Droghe nei Capelli (HAIRVEQ).
- Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.

## Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali

*Missione*
- Caratterizzare i meccanismi della MDR che rendono le cellule tumorali non più suscettibili al trattamento chemioterapico e individuare terapie innovative su base biotecnologica per la diagnosi e la cura dei tumori a fenotipo MDR. Disegno e costruzione di anticorpi monoclonali umani in forma di *single chain frgament variable* (scFv) da librerie fagiche come piattaforma biotecnologica per l'isolamento e la produzione di anticorpi neutralizzanti da utilizzare in terapie passive verso patologie infettive conosciute ed emergenti.

*Attività di ricerca*
- Caratterizzazione strutturale, funzionale e genica dei meccanismi di azione che influenzano l'efficacia dei farmaci, inclusa l'identificazione di agenti non-tossici capaci di revertare il fenotipo MDR di tumori farmaco resistenti e rendere nuovamente sensibili i tumori al trattamento farmacologico.
- Terapie innovative antitumorali costituite da proteine di fusione e anticorpi monoclonali specifici con agenti ad elevata citotossicità e combinazioni anticorpo/farmaco per rendere maggiormente efficaci i trattamenti nei confronti di tumori solidi e/o naturalmente resistenti alla chemioterapia corrente. Disegno e costruzione di radioimmunodiagnosi radioimmunoterapie antitumorali mirate mediante la combinazioni di anticorpi monoclonali con radionuclidi specifici.
- Messa a punto e utilizzo di modelli tumore umano-topo SCID per test pre-clinici sulla efficacia di nuovi approcci terapeutici anti-tumorali, incluse immunoterapie adottive.

*Attività istituzionali e di controllo*
- Valutazione di dossier nell'ambito dell'attività di esperto sulla qualità di prodotti biologici e biotecnologici prima della fase sperimentale sull'uomo (fase I).
- Collaborazioni alle ispezioni di siti destinati allo sviluppo di farmaci biotecnologici.

- Sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di prodotti di derivazione biotecnologica/cellulare somatica/genica.
- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali.
- Attività brevettuale con particolare riferimento alla identificazione di anticorpi monoclonali che includono frammenti anticorpali in forrma di scFv.
- Attività didattiche nell'ambito di corsi universitari e corsi di formazione biotecnologica.
- Attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali.

## Reparto Farmacologia cardiovascolare

*Missione*

- Il Reparto di farmacologia cardiovascolare svolge un duplice compito, scientifico e tecnico-istituzionale. Il primo ha come obiettivo primario quello di individuare nuove strategie terapeutiche per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia. Il secondo comprende una serie di attività di consulenza e controllo che concernono la sicurezza dei farmaci destinati alla sperimentazione clinica.

*Attività di ricerca*

- L'attività di ricerca è focalizzata su un duplice obiettivo: patogenetico e terapeutico. Il primo obiettivo mira a valutare il ruolo dell'attivazione della componente connettivale (fibroblasti e matrice extracellulare) nella comparsa ed evoluzione dell'insufficienza cardiaca da sovraccarico emodinamico. Il secondo obiettivo prevede l'impiego di antagonisti dei recettori b-adrenergici al fine di prevenire il progressivo deterioramento della funzione cardiaca e il rimodellamento cardiaco patologico secondario a sovraccarico emodinamico cronico.

*Progetti di ricerca*

- Sviluppo di nuovi interventi terapeutici per il trattamento dell'insufficienza cardiaca.
- Terapia della cardiomiopatia da accumulo secondario di ferro.

*Attività di controllo e valutazione*

- Valutazione dei dossier di medicinali da ammettere alla sperimentazione clinica di fase I (comma c DPR 439/2001, DL.vo 211/2003, DL.vo 200/2007).
- Valutazione delle richieste di autorizzazioni in deroga alla sperimentazione animale.

## Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale

*Missione*

- Identificare e sviluppare nuove strategie terapeutiche per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche.
- Valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci in sperimentazione clinica.
- Effettuare la sorveglianza post-marketing dei farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche.

*Attività di ricerca*

- Modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi, con particolare riguardo alle malattie degenerative dello striato (morbo di Parkinson e corea di Huntington) e alla SLA.

- Ruolo dei sistemi di trasmissione glutammatergico, adenosinergico ed endocannabinoide nella funzionalità striatale e ippocampale in condizioni normali e patologiche.
- Studio dei meccanismi patogenetici delle malattie neurologiche e psichiatriche al fine di identificare nuovi target per lo sviluppo di strategie terapeutiche.

*Attività istituzionali e di controllo*
- Segreteria della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità della sperimentazione clinica di fase I.
- Pareri sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I.
- Partecipazione alla sottocommissione di Farmacovigilanza e alla Commissione Tecnico scientifica dell'AIFA.
- Pareri sull'autorizzazione alla sperimentazione animale.

## Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus

*Missione*
- Ottimizzare le strategie preventive e terapeutiche per le infezioni virali, con particolare riferimento all'infezione da HIV, nel nostro Paese e nei Paesi con risorse limitate.
- L'attività viene effettuata mediante la conduzione di studi clinici controllati e di coorte, di progetti di farmacosorveglianza e di studi immuno-virologici.

*Attività di ricerca*
- Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza.
- Progetto Nuovi Inibitori Anti-HIV (NIA) per la valutazione, in uno studio di coorte nazionale, del profilo dei nuovi farmaci antiretrovirali.
- Studio *Safe Milk for African Children* (SMAC) per la valutazione di strategie preventive della trasmissione materno-infantile dell'HIV associata all'allattamento materno nei paesi con risorse limitate.
- Studio *Europe-Africa Research Network for the Evaluation of Second-line Therapy in HIV Infection* (EARNEST) per la valutazione di strategie per la seconda linea di terapia per i pazienti con HIV nei Paesi con risorse limitate.
- Studi sulla immunità mucosale nell'infezione da HIV con particolare riguardo all'impatto della terapia antiretrovirale a livello della mucosa intestinale.
- Studi sulle forme episomali di HIV per la valutazione del loro potenziale immunogenico e del loro possibile utilizzo come marcatori di efficacia in corso di terapia con inibitori dell'integrasi.

*Attività istituzionale*
- Partecipazione in qualità di esperti accreditati alla Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, ad attività di valutazione dell'EMA e alla valutazione della banca dati per il monitoraggio dei pazienti trattati con terapia genica e cellulare somatica.
- Partecipazione alla stesura di Linee guida nazionali ed europee per il trattamento antiretrovirale in gravidanza e per l'utilizzo dei test di resistenza ai farmaci anti-HIV.
- Attività di *peer-review* per il Progetto nazionale di ricerca sull'AIDS.

## Reparto Farmacologia molecolare e cellulare

*Missione*

- Il Reparto di farmacologia molecolare e cellulare svolge attività di ricerca principalmente indirizzata a delucidare i processi molecolari che sono alla base del meccanismo d'azione dei farmaci.

*Obiettivi e attività di ricerca*

Gli obiettivi principali della ricerca scientifica del Reparto sono:

- Codificare e validare nuovi metodi sperimentali e teorico-quantitativi per misurare il grado di selettività funzionale (*biased agonism*) in molecole attive sui recettori associati a G proteine.
- Sviluppare nuovi sistemi di indagine per misura diretta delle interazioni proteina-proteina in cellule viventi per individuare composti dotati di selettività funzionale nei confronti delle vie di trasduzione mediate da arrestine e G proteine.
- Applicare queste metodologie per identificare nuove molecole attive sui recettori delle prokineticine. Queste citochine di recente scoperta intervengono in un ampia gammma di effetti fisiopatologici e attivano due recettori capaci di stabilire multiple interazioni con diversi tipi di G proteine e arrestine.

L'attività scientifica del Reparto si svolge in collaborazione con vari gruppi di ricerca nazionali e internazionali.

## Reparto Farmacopea e Qualità dei farmaci chimici. Unità difetti e corpi estranei

*Missione*

- Garantire la sicurezza e la qualità dei prodotti cosmetici in commercio mediante attività di valutazione e controllo, sia a livello nazionale che europeo.
- Controllo su specialità medicinali ad uso umano in conformità al Decreto 27/2/2001.
- Attività di Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana.

*Attività di ricerca*

- Definire nuove strategie per la verifica della qualità dei cosmetici mediante messa a punto di metodiche analitiche aggiornate per l'individuazione di ingredienti vietati e/o presenti in quantità superiori a quanto previsto dalla Legge 713/1986.

*Attività istituzionale*

- Cosmetici
  - Analisi di revisione di seconda istanza relative a prodotti cosmetici come da Legge 713/1986.
  - Indagini analitiche correlate a fenomeni di contraffazione cosmetica.
  - Parere, su richiesta del Ministero della Salute, relativamente agli elenchi delle sostanze e dei prodotti impiegati nella preparazione dei cosmetici.
  - Valutazioni tecniche, su richiesta del Ministero della Salute, per l'adozione di metodi di analisi necessari per controllare la composizione chimica dei prodotti cosmetici e, se del caso, sulle particolari prescrizioni per la loro conservazione.
  - Partecipazione ai lavori della Commissione PEMSAC (Piattaforma delle autorità preposte alla sorveglianza del mercato dei prodotti cosmetici negli stati dell'Unione Europea, *Platform of European Market Surveillance Authorities for Cosmetics*) a Bruxelles relativamente a nuove metodiche analitiche da applicare ai prodotti cosmetici.
- Farmacopea
  - Attività di Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana: riferimento nazionale per i rapporti con il Segretariato della Farmacopea Europea e per tutte le attività inerenti la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana.

- Farmaci
  - Attività di valutazione e controllo connessa alla presenza di corpi estranei nelle specialità medicinali in conformità al Decreto del Ministero della Salute del 27/2/2001 pubblicato su Gazzetta Ufficiale n. 55 del 7/3/2001.
  - Attività ispettiva GMP presso aziende produttrici di API e/o Specialità Medicinali, nell'ambito dell'accordo di Collaborazione AIFA-ISS.
  - Attività ispettiva di buone pratiche di laboratorio (BPL), in accordo con il Ministero della Salute, per la verifica della conformità dei Centri di Saggio al DL.vo 50/2007 (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 86 del 13/4/2007).

## Reparto Malattie degenerative, Invecchiamento e Medicina di genere

*Missione*
- Approccio di genere nello studio delle principali patologie per una migliore ottimizzazione della diagnosi e della cura.
- Studio delle differenze di genere nelle malattie cardiovascolari, immunitarie, degenerative e tumorali.
- Patogenesi delle malattie associate all'invecchiamento, incluse malattie respiratorie.
- Studio dei meccanismi di citotossicità, invecchiamento e degenerazione cellulare.
- Studio delle capacità di agenti chimici, biologici e farmacologici di interferire con i processi di degenerazione cellulare e con la regolazione del sistema immunitario.
- Immunofarmacologia e farmacologia dei tumori.

*Attività istituzionale e di controllo:*
- Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali.
- Partecipazione come esperti ai lavori di organismi nazionali e internazionali (EMA).
- Procedure delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e con terapie innovative (DPR 754/1994, comma C).
- Autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale (in deroga agli art. 8-9 del DL.vo 116 del 21/1/92).
- Commissione Terapia cellulare e somatica.
- Sede di Master in Medicina di genere.

*Convenzioni:*
- Laboratori di Metabolomica, Istituto San Gallicano, Roma.
- Laboratori di Patologia cellulare e molecolare, Istituto San Raffaele alla Pisana.
- *European Research Institute for Integrated Cellular Pathology* (ERI-ICP).

## Reparto Qualità dei farmaci chimici: controllo e valutazione

*Missione*
- Svolgere attività di ricerca, valutazione e controllo sulla qualità dei medicinali per uso umano, sia a livello nazionale che nell'ambito delle attività connesse con la Rete europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei farmaci;
- Coordinare le attività relative alla propria funzione con il programma annuale di farmacosorveglianza.

*Attività di ricerca*
- Definire nuove strategie per la verifica della qualità dei medicinali e per la gestione dei problemi connessi con la liberalizzazione della produzione delle materie prime.

- Sviluppare sistemi analitici combinati e/o complementari per la definizione della qualità delle materie prime.
- Sviluppare metodi cromatografici per la separazione di enantiomeri di composti biologicamente attivi contenenti centri chirali (in particolare sostanze antitumorali, antivirali, anti-monoaminossidasi – MAO);
- Analisi di cromatografia liquida ad alta prestazione (*High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) di nuove sostanze biologicamente attive in fluidi biologici.

*Attività istituzionali e di controllo*

- Partecipazione ai Gruppi 10B e 10C di Esperti della Farmacopea Europea ed elaborazione di monografie connesse all'attività dei Gruppi stessi.
- Partecipazione a studi collaborativi per la definizione di materiali di riferimento della Farmacopea Europea, nell'ambito dell'EDQM.
- Coordinamento dell'attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacosorveglianza.
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla presenza di corpi estranei nelle specialità medicinali e alle reazioni avverse.
- Valutazione di dossier per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I.
- Coordinamento dell'attività di valutazione di dossier di registrazione per medicinali in fase di autorizzazione sia nazionale sia europea.
- Attività di controllo connesse alla Rete europea EDQM-OMCL relativamente ai farmaci chimici per uso umano.
- Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali.

## Reparto Qualità dei farmaci chimici. Unità anticontraffazione

Il Reparto svolge attività di valutazione, controllo e ricerca inerente alla qualità dei farmaci di origine chimica per uso umano e partecipa alle attività di IMPACT Italia, la *task-force* nazionale per la lotta alla contraffazione farmaceutica.

*Missione*

- Partecipare al programma annuale di farmacosorveglianza.
- Monitorare e valutare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e studiare idonee azioni di contrasto.
- Coordinare le attività di controllo connesse alla rete europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali relativamente ai farmaci chimici per uso umano (OMCL-EDQM).

*Attività di ricerca*

- Studio dei parametri che influiscono sulla qualità dei farmaci di sintesi chimica.
- Sviluppo e convalida di metodi di screening per l'analisi di farmaci potenzialmente contraffatti e loro applicazione all'analisi di campioni sospetti.
- Studio di problematiche complesse relative alla similarità ed eventualmente alla bioequivalenza di farmaci generici/equivalenti.
- Studio delle caratteristiche strutturali di farmaci peptidici e della loro influenza sull'efficacia e sicurezza del farmaco.
- Studio delle proprietà di stato solido dei farmaci di uso consolidato.
- Messa a punto e applicazione di tecniche di risonanza magnetica nucleare in ambito chimico e farmacologico.
- Revisione critica delle linee guida e della letteratura inerenti alla stima dell'incertezza di misura, accompagnata da studi pratici volti a determinare la trasferibilità delle metodiche esistenti all'attività istituzionale di controllo del Dipartimento del Farmaco.

*Attività di valutazione e di controllo*

- Attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacosorveglianza.
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla contraffazione farmaceutica.
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità dei medicinali e alle reazioni avverse.
- Coordinamento delle attività di controllo connesse alla rete europea OMCL-EDQM.
- Attività di valutazione dei dossier registrativi di Procedure Europee Centralizzate e stesura dell'Assessment Report per l'immissione in commercio di un farmaco.
- Attività di valutazione dei dossier registrativi di Procedure europee per l'immissione in commercio di un farmaco (Procedure Decentrate e di Mutuo Riconoscimento) e delle richieste di variazione di Tipo II dei dossier registrativi.
- Attività di valutazione della parte chimico-farmaceutica dei dossier per l'autorizzazione alla sperimentazione clinica (Comma C).
- Attività di valutazione della parte chimico-farmaceutica di dossier registrativi di procedure nazionali per l'immissione in commercio di radiofarmaci.
- Espressione di pareri su linee guida EMA nuove o in revisione.
- Partecipazione ai lavori di organismi internazionali e nazionali e Commissioni: OMCL network; Commissione Consultiva del Farmaco Veterinario; Gruppo tecnico di lavoro ai sensi dell'art. 7 DM 15/7/2004; Gruppo di lavoro nazionale sui farmaci contraffatti (IMPACT Italia) istituito con determinazioni AIFA del 4/4/2007 e del 30/4/2008 e collaborazione con organismi internazionali (WHO, CoE, EDQM); Gruppo di Lavoro Radiofarmaci dell'AIFA; Tavolo di lavoro con le Istituzioni pubbliche (DG per la lotta alla contraffazione – UIBM, Ministero dello Sviluppo Economico).

## Reparto Ricerca per la salute del bambino

Il Reparto si occupa di:

- Promozione e tutela della salute del bambino e studi sui meccanismi patogenetici delle malattie nell'età evolutiva.
- Caratterizzazione di malattie ad elevato impatto sociale quali malattie del sistema nervoso centrale, malattie infiammatorie e degenerative, malattie oncologiche, al fine di sviluppare: i) conoscenze trasferibili all'applicazione medica; ii) metodologie diagnostiche innovative; iii) strategie terapeutiche per il trattamento di malattie dell'età evolutiva.
- Identificazione di nuovi sistemi ligando/recettore coinvolti nel controllo del dolore/infiammazione, in malattie dell'SNC (epilessia, disturbi psichiatrici) e in patologie degenerative dell'età pediatrica. Definire nuove metodologie per le sperimentazioni cliniche in età evolutiva.
- Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di farmaci utilizzati come *off-label* in età evolutiva finalizzata all'ottimizzazione dei dosaggi e delle indicazioni terapeutiche. Studi di confronto con farmaci generici in modelli sperimentali di malattie dell'età evolutiva.

*Attività di ricerca*

- Valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci ad uso pediatrico.
- Identificare nuove strategie per la diagnosi e la terapia di malattie del bambino.
- Identificare nuovi approcci alla terapia del dolore in età pediatrica.
- Farmacologia dei disturbi dell'umore.
- Farmacologia dei disturbi cognitivi e del comportamento.

- Neurofisiologia cerebrale e plasticità sinaptica.
- Ricerca e sviluppo di terapie oncologiche in pediatria.

*Attività istituzionali e di controllo*
- Analisi del rapporto rischio/beneficio in farmacologia.
- Linee guida per registrazioni multistato.
- *Assessment report.*
- Comma C.
- Autorizzazioni per la sperimentazione animale.
- Studio di effetti avversi di farmaci.

## Reparto Sostanze naturali, medicine tradizionali

*Missione*
- Studio e identificazione strutturale di sostanze naturali di origine vegetale, in particolare di metaboliti secondari da piante utilizzate nelle medicine tradizionali, per trovare una rispondenza tra i principi attivi isolati e il "tradizionale uso medicinale" e per lo sviluppo di nuovi farmaci.
- Studio dei fondamenti e delle metodiche in uso nelle medicine tradizionali.
- Caratterizzazione chimica quali-quantitativa dei componenti noti e non-noti delle droghe vegetali per delineare una "impronta digitale" (*fingerprint*) della specie botanica allo studio in relazione a prodotti a base di erbe presenti sul mercato.
- Studio e applicazione dei principi delle medicine tradizionali nello sviluppo di terapie personalizzate.
- Definizione dei meccanismi molecolari e cellulari di prodotti naturali di origine microbica, in particolare tossine batteriche, allo scopo di individuare potenziali nuovi farmaci per patologie legate a processi neurodegenerativi e al cancro.

*Attività di ricerca*
- Identificazione, caratterizzazione e valutazione bio-farmacologica di sostanze naturali da piante utilizzate nella medicina tradizionale dei Paesi in via di sviluppo.
- Studi quali-quantitativi di sostanze naturali vegetali per l'identificazione e controllo di qualità delle droghe vegetali e loro preparati monocomponenti e di erbe e piante aromatiche in alcune preparazioni tradizionali italiane.
- Acquisizione d'informazioni su efficacia, sicurezza e controindicazioni dei prodotti delle diverse medicine tradizionali.
- Studio dei meccanismi molecolari e cellulari utilizzati da tossine batteriche.
- Sviluppo di modelli cellulari per l'analisi morfologica e molecolare degli effetti di sostanze naturali vegetali e di tossine batteriche con possibile attività farmacologica.
- Esportazione su cellule primarie derivate da animali da esperimento, dei risultati ottenuti *in vitro*.

*Attività istituzionale e di controllo*
- Valutazione e controllo di prodotti medicinali a base di droghe vegetali e sostanze naturali secondo le normative vigenti.
- Attività di consulenza per il Ministero della Salute e per le Autorità giudiziarie in merito a sostanze naturali in preparazioni erboristiche e medicinali.
- Valutazione di dossier registrativi dei farmaci relativamente alla parte chimico-farmaceutica e dei farmaci vegetali tradizionali relativamente anche alla parte farmaco-tossicologica in ambito nazionale ed europeo.

- Partecipazione a commissioni e tavoli tecnici per la valutazione di prodotti medicinali a base di sostanze naturali.
- Attività di comunicazione scientifica nel campo delle medicine tradizionali, indirizzata ai consumatori e agli operatori del settore.

## Reparto Valutazione pre-clinica dei farmaci e sperimentazioni cliniche di fase I

*Missione*

- Studiare e valutare la sicurezza dei farmaci.
- Contribuire alla diffusione di conoscenze sull'uso corretto dei prodotti medicinali.
- Coordinare l'attività di consulenza scientifica del Dipartimento del Farmaco, relativa alla valutazione non clinica dei farmaci.

*Attività di ricerca*

- Studio di nuovi modelli sperimentali per implementare la predittività del rischio tossicologico durante le diverse fasi di sviluppo di un farmaco e del suo processo di valutazione.
- Studio dei meccanismi di effetto/tossicità in modelli sperimentali non clinici, tramite indagini sul sistema enzimatico di biotrasformazione metabolica.
- Studio delle cinetiche di inibizione enzimatica di sostanze naturali di origine vegetale anticolinesterasiche.

*Attività istituzionali e di controllo*

- Fase I
  - Segreteria scientifica e amministrativa della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I (DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e DL.vo 200/2007);
  - Audizioni *pre-submission*;
  - Docenza a corsi e master in discipline regolatorie e formazione e aggiornamento esperti ISS;
  - Coordinamento dell'attività relativa alla Banca Dati per il monitoraggio dei pazienti trattati in Italia con prodotti per terapia genica e cellulare somatica (DM del 2/3/2004);
  - Coordinamento dell'attività relativa al sito web sulla Sperimentazione clinica di fase I e delle interazioni con il sito dell'Osservatorio nazionale della sperimentazione clinica dei medicinali.
- Attività ispettive
  - Ispezioni GMP di radio farmaci (DL.vo 219/2006 art. 53 comma 12);
  - Ispezioni GLP e coordinamento della certificazione dei centri sul territorio nazionale (DL.vo 50/2007).
- Attività di valutazione/controllo
  - Valutazione del modulo IV (Non Clinica) del *Common Technical Document* (CTD) di prodotti medicinali nell'ambito della registrazione europea dei farmaci (EMA).
  - Valutazione del modulo IV (Non Clinica) di prodotti in registrazione nazionale per l'immissione in commercio (AIC) inclusi eventualmente quelli di natura vegetale (AIN).
  - Stesura del rapporti di valutazione per sperimentazioni cliniche di fase I (DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e DL.vo 200/2007).

- Partecipazione ai lavori dei gruppi tecnici dell'EMA (*Safety Working Party, SWP*) dell'OECD e del Centro europeo per la convalida dei metodi alternativi (*European Centre for the Validation of Alternative Methods*, ECVAM).
- Programma ISS-ACC, sviluppo di documenti *Consensus*, di linee guida e documenti divulgativi sugli aspetti regolatori relativi a studi clinici di Fase I - *First-in-Man*.
- Pareri su richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale (DL.vo n. 116/1992).
- Pareri in merito agli aspetti farmaco-tossicologici e alla classificazione di campioni di derivazione vegetale in ambito nazionale (per il Ministero della Salute e per le Autorità giudiziarie) e internazionale (EMA).
- Attività di controllo sperimentale, secondo procedure di qualità, delle reazioni avverse ai farmaci e della tossicità di preparazioni che hanno provocato effetti tossici di incerta eziologia.

# DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE E IMMUNOMEDIATE

Il Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate (MIPI) ha la missione di combattere le malattie infettive e parassitarie da qualunque agente provocate, sia naturalmente che intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario. A tal fine, il Dipartimento è organizzato in 12 Reparti, unità progettuali, Servizi e Segreterie, che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, finanziate dall'ISS stesso ma sopratutto da Istituzioni extra-murali, sono messi a disposizione delle diverse Istituzioni, dal Ministero della Salute alle altre Autorità Sanitarie nazionali e internazionali. Il MIPI si adopera affinché la lotta alle malattie infettive e parassitarie (ivi comprese le malattie tropicali neglette e della povertà), alle allergie e ai fenomeni autoimmunitari sia sempre più qualificata dal punto di vista scientifico e impostata sui rigorosi criteri della evidence-based medicine, alla luce dei più recenti progressi nella ricerca biomedica. Integrali e conseguenziali alle attività di ricerca sono le attività di controllo, diagnosi, consulenza e pareri, nonché le attività di sorveglianza e conferma diagnostica. A tal proposito è opportuno sottolineare che all'interno del MIPI si trovano diversi Centri di Riferimento nazionali, sopranazionali e internazionali (in particolare della WHO e dell'ECDC) per la lotta alle malattie infettive. Il Dipartimento elabora e partecipa con i propri ricercatori e tecnici a Programmi di ricerca nazionali e internazionali, nonché a Commissioni di lavoro, per lo più nell'ambito del Ministero della Salute e di organismi di sanità pubblica internazionali. Il Dipartimento esegue formazione interna ed esterna per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private. Il MIPI pubblica i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali qualificate e mette a disposizione di partner pubblici e privati quei prodotti o tecnologie brevettate che conseguono a tali risultati. In anni recenti il MIPI è stato particolarmente impegnato nell'identificazione di focolai epidemici causati da infezioni emergenti e riemergenti, contribuendo al controllo degli stessi. In particolare, si ricordano gli studi e gli interventi attuati nel settore delle infezioni in terapia intensiva, nell'epidemia comunitaria sostenuta da virus Chikungunya, e nel corso della recente ondata pandemica sostenuta dal virus dell'influenza A/H1N1 variante suina.

## Resoconto attività 2012

Nel 2012, sono proseguite tutte le attività di ricerca e di controllo già programmate dai vari reparti del MIPI, nonché dai Centri di riferimento diagnostico e dalle reti di sorveglianza microbiologica.

*Attività di sorveglianza e controllo nell'ambito di interventi di sanità pubblica*

Nel corso del 2012 si è fatto fronte ad emergenze relative a focolai epidemici causati da virus esotici (es. il virus West Nile), che hanno richiesto attività di tipo diagnostico e di controllo, nonché la messa a punto di reti di sorveglianza eziologica. Durante il 2012 sono andate rafforzandosi le attività di sorveglianza nei confronti di una serie di infezioni virali, batteriche e protozoarie. A questo proposito, è da sottolineare come il MIPI abbia occupato un posto di particolare rilievo nel contrasto alle epidemie dovute a malattie infettive emergenti e riemergenti. In particolare, le attività dipartimentali includono l'esecuzione di

test di conferma diagnostica, il coordinamento dei laboratori regionali, il monitoraggio delle resistenze ai farmaci antimicrobici e delle mutazioni di significato clinico o epidemiologico, nonché la partecipazione alle decisioni di sanità pubblica nell'ambito dell'unità di crisi del Ministero della Salute.

*Attività di ricerca di base e traslazionale*

Durante il 2012 sono proseguiti gli studi e le ricerche sul fenomeno della virulenza batterica, virale e parassitaria; i risultati di queste ricerche possono contribuire sia al controllo delle malattie infettive umane, che alla loro diagnosi e terapia. Lo stesso dicasi per le ricerche sull'immunità antimicrobica, i vaccini e gli adiuvanti vaccinali, nonché sui fenomeni della disregolazione della risposta immunitaria.

Tra i progetti maggiormente innovativi occorre menzionare quelli relativi a studi sul plasmodio della malaria, finanziati dalla *Gates Foundation*, progetti sui farmaci antivirali, progetti relativi all'identificazione di fattori di resistenza agli antibiotici e ricerca su vaccini (es. vaccino anti-influenzale universale e adiuvanti vaccinali).

*Attività internazionali e relative alle fasce di popolazione 'deboli'*

Sempre nel corso dell'ultimo anno, sono stati eseguiti interventi e studi in paesi in via di sviluppo, in particolare nell'area sub-Sahariana, e sono state mantenute numerose relazioni e rapporti di ricerca e consulenza con questi e altri paesi poveri di risorse. In particolare, esiste un'attività di supporto al *Medical Research Institute* di Alessandria, Egitto, con il quale è in corso un progetto operativo finanziato con la riduzione del debito nei confronti del nostro Paese che prevede la messa in funzione di un laboratorio BSL-3. Inoltre, sono proseguite le attività nei paesi balcanici.

Sulla politica sanitaria per i migranti, l'Unità Operativa Telefono Verde AIDS, denominata Ricerca, Comunicazione, Formazione nell'ambito delle Malattie Infettive, ha svolto attività di ricerca principalmente attraverso il *National Focal Point.*

*Altre attività di ricerca e istituzionali*

È continuata l'attività di ricerca sui Progetti speciali e sono stati ottenuti successi nelle applications per i nuovi Progetti Europei del VII Programma Quadro. Altri progetti a carattere nazionale sono stati finanziati dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Università e della Ricerca. Spiccano in questo contesto le attività di ricerca e sorveglianza virologica e batteriologica finanziate dal Centro di Controllo delle Malattie presso il Ministero della Salute. In particolare, le attività finanziate riguardano le grandi reti (es. "Influnet", "Arbonet", "Enternet", ecc.) e una serie di attività di sorveglianza (es. menengiti, malattie infettive da importazione, ecc.) attraverso le quali il MIPI coordina i laboratori regionali, al fine di migliorare la qualità diagnostica e le attività di sorveglianza microbiologica.

Sono stati inoltre mantenuti costanti rapporti con le Autorità Sanitarie e di Controllo Internazionali, in particolare con la WHO e l'ECDC. È proseguita infine l'attività di formazione esterna e interna, nonché l'organizzazione di Corsi e Convegni.

Nel complesso, pur nei limiti determinati dalle risorse finanziarie e dalle problematiche strutturali, il MIPI ha mostrato un'enorme capacità scientifica e di intervento, con risultati pienamente apprezzabili ai fini della tutela della salute pubblica e dell'avanzamento delle conoscenze nel settore delle malattie infettive.

# Descrizione dei Reparti

## Reparto Epatiti virali

*Attività di ricerca*

Il Reparto Epatiti Virali ha svolto nel 2012 attività di ricerca nell'ambito della diagnosi, caratterizzazione molecolare, epidemiologia e patogenesi delle infezioni da Virus Epatitici.

La caratterizzazione biologica e molecolare dei differenti agenti virali (anche di recente identificazione) e di varianti virali è stata effettuata nell'ambito di specifiche indagini, sia su scala nazionale sia, in collaborazione, in paesi in via di sviluppo.

In particolare le ricerche sono state inserite nell'ambito delle seguenti linee:

- Epidemiologia molecolare delle infezioni da virus dell'Epatite: circolazione di genotipi di HCV, HBV e HAV nei paesi del Mediterraneo e in popolazioni di migranti.
- Sorveglianza e diagnosi dell'epatite E in Italia: malattia emergente nei paesi industrializzati.
- Profili di microRNA (miR) nelle infezioni da virus dell'epatite:analisi nel linfoma da HBV e HCV e applicazione nella diagnostica avanzata.
- Profili di microRNA (miR) nel siero e potenziali applicazioni diagnostiche e patogenetiche nell'epatite B occulta e nelle infezioni da differenti genotipi di HBV
- microRNA e virus dell'Epatite C: resistenza alla terapia con IFN e identificazione di nuovi bersagli terapeutici.
- Esosomi: applicazioni nell'immunoterapia dell'epatite C e nella diagnostica avanzata delle epatiti virali
- Diagnosi delle Epatiti Virali: valutazione della accuratezza dei test rapidi.

*Attività istituzionali*

Le attività istituzionali svolte nel Reparto sono relative a:

- Determinazioni diagnostiche particolari richieste da strutture dell'SSN (diagnosi di infezioni acute da HEV, HAV).
- Controllo Post-Marketing dei vaccini anti-epatite A e anti-epatite B afferente al programma di controllo annuale della composizione dei medicinali; DL.vo 44/1977 (Accordo di collaborazione MIPI-CRIVIB 2009).
- Controllo e certificazione dei dispositivi Medico-Diagnostici *in vitro* in base alla Direttiva 98/79/CE, al DL.vo 332/2000 n. e alle CTS 2009/565/EC del 3/2/2009.
- Pareri.

Le attività istituzionali sono di seguito documentate:

- Determinazioni diagnostiche particolari richieste da strutture dell'SSN.
  - Rilevamento di IgM-IgG anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dalla Azienda Ospedaliera Cotugno, Napoli. Certificato N. EPA/90 del 16/5/2012, allegato alla lettera 0017769/MIPI-DIA1.
  - Rilevamento di IgM-IgG anti-HEV su campione di siero umano inviato da Malattie Infettive e Tropicali, Presidio ospedaliero SS. Trinità, Cagliari. Certificato N. EPA/91 del 25/6/2012, allegato alla lettera 0023051/MIPI-DIA1.
  - Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA su campione di siero umano inviato da Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia, Perugia. Certificato N. EPA/92 del 4/9/2012, allegato alla lettera 0030243/MIPI-DIA1.
  - Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA su campione di siero umano inviato da Istituto di Malattie Infettive, ARNAS Garibaldi-Nesina, Catania. Certificato N. EPA/93 del 10/9/2012, allegato alla lettera 0031568/MIPI-DIA1.

- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA su campione di siero umano inviato da Malattie Infettive, Ospedale Maggiore, Trieste. Certificato N. EPA/94 del 10/9/2012, allegato alla lettera 0031682/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Malattie Infettive, Azienda ospedaliera "G.Rummo", Benevento. Certificato N. EPA/95 del 22/11/2012, allegato alla lettera 0042360/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Malattie Infettive, Azienda ospedaliera "G.Rummo", Benevento. Certificato N. EPA/96 del 22/11/2012, allegato alla lettera 0042360/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Malattie Infettive, Azienda ospedaliera "G.Rummo", Benevento. Certificato N. EPA/97 del 22/11/2012, allegato alla lettera 0042360/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi "G.D'Annunzio", Chieti. Certificato N. EPA/98 del 10/12/2012, allegato alla lettera 0043387/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi "G.D'Annunzio", Chieti. Certificato N. EPA/99 del 10/12/2012, allegato alla lettera 0043388/MIPI-DIA1.

– Controllo Post-Marketing dei vaccini anti-epatite A e anti-epatite B afferente al programma di controllo annuale della composizione dei medicinali; DL.vo 44/1977:
  - Analisi (saggio di *potency* in topo) del vaccino anti-Epatite A HAVRIX Adulti lotto AHAVB449BF Sc. 01/2013, GlaxoSmithKline, Certificato di Sorveglianza Post-marketing n. 41/10-V/PM del 23/01/2012.
  - Analisi (saggio di *potency* in topo) del vaccino anti-Epatite A HAVRIX Adulti lotto AHAVB487AA Sc. 07/2013, GlaxoSmithKline, Certificato di Sorveglianza Post-marketing n. 8/11-V/PM del 23/04/2012.
  - Analisi (saggio di *potency* in topo) del vaccino anti-Epatite B HBVAXPRO lotto NM47780 Sc. 09/2012, Sanofi Pasteur MSD, Certificato di Sorveglianza Post-marketing n.34/10-V/PM dell'8/08/2012.
  - Analisi (saggio di *potency* in topo) del vaccino anti-Epatite B ENGERIX B lotto AHBVB899AA Sc. 01/2013, GlaxoSmithKline, Certificato di Sorveglianza Post-marketing n.42/10-V/PM del 31/10/2012.

– Controllo e certificazione dei dispositivi Medico-Diagnostici *in vitro* in base alla Direttiva 98/79/CE e al DL.vo 332/2000 e alle CTS 2009/565/EC del 3 Febbraio 2009.
  - Parere sul "Quesito formale con richiesta di risposta sulla certificazione CE del prodotto OPENLIS di Engineering Ingegneria Informatica SpA." Prot. n° 13231/MIPI.06 del 03/04/2012.
  - Lettera con trasmissione della valutazione delle Azioni Correttive intraprese dalla Ditta Nurex SrL in risposta al verbale di visita ispettiva eseguita ai sensi dell'Allegato IV, comma 3.3, della Direttiva 98/79/CE e s.m.i. recepita con DL.vo 332/2000. Dispositivo medico-diagnostico in vitro: Rely-AMP HCV. Prot. n°. 0024586 MIPI.ON.01 del 28/06/2012.
  - Rilascio del Certificato CE di Garanzia di Qualità Totale N° 01012, con relazione di valutazione relativa alla richiesta della Ditta Nurex Srl di certificazione CE del Sistema Completo di Garanzia della Qualità. Prot. n°. 0041864 MIPI.ON.01 del 16/11/2012.

- Pareri
  - Parere scientifico ai fini medico-legali relativo alla correlazione tra infezione da HCV e somministrazione di fiale di gamma globuline per via intramuscolarel 32511 MIPI.06 12/9/2012.
  - CT15354 Atto di citazione del Tribunale di Napoli per Giuseppe Zecca. 89/UAL/U/2012.

## Reparto Epidemiologia

Il Reparto Epidemiologia si occupa d studi epidemiologici e sistemi di sorveglianza relativi alla diffusione e delle principali malattie infettive, con particolare riguardo alle malattie della povertà (HIV, TB, malaria), alle malattie sessualmente trasmesse, e alle malattie infettive emergenti e riemergenti (influenza e altre infezioni respiratorie acute, infezioni trasmesse da vettori). Le attività storiche del Reparto Epidemiologia comprendono inoltre il coordinamento dell'*Italian Seroconversion Study*, ovvero una coorte di individui per i quali è nota la data della sieroconversione, che permette di valutare la sopravvivenza delle persone sieropositive e l'effetto di popolazione dei trattamenti antiretrovirali. Gruppi afferenti al Reparto svolgono attività di ricerca sull'eradicazione dell'HIV e sul ruolo dei retrovirus endogeni nella genesi di malattie complesse. All'interno del Reparto è anche presente un'unità di bioinformatica, che si occupa prevalentemente di epidemiologia molecolare ed evoluzione microbica. Infine, è rilevante l'impegno internazionale, rappresentato da una serie di studi e interventi eseguiti in paesi in via di sviluppo e finanziati dalla cooperazione allo sviluppo (MAE) o dalla CE. Il Reparto comprende il COA, all'interno del quale vengono gestiti il Registro Nazionale dei casi di AIDS e il sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, e il Telefono Verde AIDS (TV AIDS), che fornisce un servizio diretto ai cittadini oltre a svolgere attività di ricerca psico-sociale, con particolare riguardo a immigrazione e salute.

Il TV AIDS è inoltre impegnato nelle seguenti attività:

- *Formazione*: percorsi formativi di aggiornamento/perfezionamento, intra ed extramurali, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling rivolti ad operatori del l'SSN, di Organizzazioni Non Governative (ONG) e di Associazioni di Volontariato (AV).
- *Educazione sanitaria*: seminari, intra ed extramurale, rivolti a studenti di scuole medie inferiori e superiori.
- *Consulenza*: interventi, intra ed extramurali, per l'organizzazione e la gestione di servizi di *counselling vis à vis* e telefonico di strutture pubbliche, ONG e AV, su tematiche sanitarie emergenti.
- *Coordinamento Reti*: *National Focal Point* italiano, network di oltre 60 esperti su tematiche inerenti la salute delle persone non italiane, impegnati in strutture pubbliche e non, presenti in 12 regioni del Nord, Centro e Sud Italia. Rete di 22 Servizi Telefonici (Re.Te governativi e non, impegnati nell'ambito dell'informazione/counselling telefonico sull'infezione da HIV presenti sul territorio nazionale).

## Reparto Immunità antinfettiva

La difesa contro gli agenti infettivi si basa sull'intervento coordinato di risposte immunitarie innate e adattative. In quest'ottica, le malattie infettive rappresentano manifestazioni cliniche del fallimento della risposta immunitaria.

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi immunologici alla base della suscettibilità/protezione dalle malattie infettive, con particolare riguardo allo studio dei meccanismi di immunoevasione evoluti dai patogeni. Particolare enfasi viene data all'identificazione e generazione di nuovi approcci per la prevenzione e la cura delle malattie infettive attraverso strumenti immunologici.

Il Reparto Immunità Antinfettiva studia la risposta immunitaria naturale e specifica in corso di infezioni microbiche con gli strumenti della ricerca di base e applicata.

La ricerca è compito istituzionale del Reparto e è strumentale al perseguimento del primo obiettivo di sanità pubblica che il Reparto si prefigge di ottenere: la conoscenza approfondita del rapporto ospite-parassita. Tale obiettivo rappresenta la base per una razionale ed efficace lotta alle malattie infettive con strumenti diagnostici, profilattici e terapeutici innovativi non basati sull'empirismo e caratterizzati dalla trasferibilità in tempi brevi dei risultati sull'assistenza.

In dettaglio le attività possono essere così riassunte:

- Studio della regolazione ed espressione genica associata all'interazione tra sistema immunitario dell'ospite e agente infettivo.
- Studio a livello molecolare e cellulare dei meccanismi immunopatogenetici delle malattie infettive.
- Studio di strategie vaccinali per l'immunoprofilassi e immunoterapia delle malattie infettive.
- Studio del ruolo risposta immunitaria antinfettiva nella patogenesi di malattie degenerative croniche e allergiche.

Il Reparto risponde a problematiche di sanità pubblica relative a:

- Studi di valutazione dello stato immunitario e correlata suscettibilità della popolazione generale o di categorie a rischio per infezioni batteriche o virali in corso di emergenze infettivo logiche.
- Studi di diagnostica immunologica di malattie emergenti e/o riemergenti per le quali non siano disponibili o siano obsoleti kit diagnostici specifici.
- Studi di valutazione di efficacia/sicurezza di vaccini o farmaci/terapie immunomodulanti o che interferiscano sulla risposta immunitaria antinfettiva.
- Attività di sorveglianza per la pertosse coordinata dal Ministero della Salute CCM in ottemperanza alle richieste dell'ECDC.

L'approfondita conoscenza delle problematiche connesse alla risposta immunitaria antinfettiva è inoltre strumento importante per l'adempimento di compiti istituzionali dell'ISS in relazione alla valutazione di conformità ai criteri di sicurezza ed efficacia di farmaci, vaccini e procedure terapeutiche sperimentali dalla fase della valutazione preclinica a tutte le fasi successive.

In dettaglio, il Reparto è competente per pareri e quesiti inerenti i seguenti ambiti:

- Efficacia, attività e sicurezza di:
  - vaccini antinfettivi;
  - adiuvanti;
  - farmaci ad azione immunomodulante e interferoni.
- Immunità sistemica e mucosale.
- Diagnostica immunologica e molecolare di malattie infettive.
- Potere diagnostico, monitoraggio e valutazione di:
  - dosaggi immunoenzimatici;
  - citometria a flusso;
  - *Real time* PCR;
  - risposte antigene specifiche T e B.

- Problematiche connesse all'utilizzo di vettori virali per l'induzione di risposte immunologiche.
- Autorizzazioni in deroga per sperimentazione animale per esperimenti su topi, ratti, cavie conigli e scimmie.

## Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche

Il Reparto di Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche effettua studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapia delle malattie batteriche dell'apparato gastroenterico e neurologico.

Il Reparto svolge:

- Attività di laboratorio di riferimento nazionale per l'SSN ed europeo per l'ECDC di Stoccolma e per l'EFSA su:
  - sorveglianza delle malattie batteriche invasive da *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*. Questa attività, mediante l'implementazione di un network con tutte le Regioni e Province autonome, sin dal 1994 permette di conoscere le caratteristiche fenotipiche e genotipiche dei ceppi responsabili di meningiti e malattie batteriche invasive riferite ai due principali patogeni al fine di una corretta profilassi vaccinale nel Paese e per un appropriato uso di terapie antibiotiche mirate. La partecipazione attiva nella Sorveglianza Europea, coordinata dall'ECDC, permette di condividere metodi, risultati e azioni da intraprendere per la corretta prevenzione di malattie così altamente diffusibili.
  - Sorveglianza di laboratorio dei patogeni enterici trasmessi da acqua e alimenti con l'obiettivo di seguire la prevalenza delle infezioni da Salmonella, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Shigella*, e *Vibrio* in Italia, di monitorare l'emergenza di particolari sierotipi e/o "cloni" responsabili di infezioni umane, di seguire il fenomeno dell'antibiotico-resistenza nei ceppi di origine umana, animale, alimentare e ambientale, di partecipare attivamente ad un sistema di allerta nazionale e internazionale degli episodi epidemici.
  - Sorveglianza dei gonococchi multiresistenti, tipizzazione molecolare, allerta per *outbreak* transnazionali. La partecipazione attiva nella Sorveglianza Europea, coordinata dall'ECDC, permette di condividere metodi, risultati e protocolli terapeutici.
  - Network europeo per *laboratory-based surveillance activities for pertussis* nell'ambito del progetto *Surveillance of Vaccine Preventable Diseases at the EU level* - EUVAC.NET *activities*, finanziato dall'ECDC: sono in corso di valutazione i protocolli migliori per la diagnosi molecolare della pertosse e di standardizzazione dei metodi per la tipizzazione molecolare dei ceppi isolati con particolare riguardo alle varianti geniche codificanti per la tossina pertussica e la pertactina.
  - Partecipazione al progetto del CCM, coordinato dal Ministero della Salute e la regione Emilia-Romagna,"Sorveglianza delle infezioni da *Clostridium difficile*: aspetti epidemiologici e microbiologici", allo scopo di definire gli aspetti concettuali e operativi di un sistema di sorveglianza delle infezioni da *C. difficile* relativamente agli aspetti epidemiologici e microbiologici.
  - ECDC *Project* per migliorare la capacità di sorveglianza delle infezioni da *Clostridium* difficile dei laboratori europei. Il lavoro svolto dai laboratori nazionali di riferimento è volto a migliorare le capacità diagnostiche dei laboratori ospedalieri di microbiologia per l'identificazione di *C. difficile* e delle sue tossine; distribuire il know how per una tipizzazione dei ceppi attraverso tecniche condivise di PCR-

ribotipizzazione; produrre un protocollo avanzato per la sorveglianza delle infezioni da *C.difficile.*

- Network Europeo QUANDHIP – *Quality Assurance Exercises and Networking on the Detection of Highly Infectious Pathogens Executive Agency for Health and Consumers* (EAHC; Agreement QUANDHIP no. 2010 21 02) per la preparazione agli attacchi bioterroristici. Partecipa a *proficiency tests* legati alla identificazione e alla tipizzazione dei batteri patogeni di classe A: *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Coxiella burnetii*, *Burkolderia pseudomallei* e *Burkolderia mallei.*

– Attività di ricerca sia in ambito nazionale che internazionale sviluppando le seguenti tematiche:

- studi di tipizzazione molecolare dei ceppi di *Neisseria meningitidis* da portatori e da malattia invasiva; messa a punto di metodiche rapide, quali *RealTime* PCR, per l'identificazione molecolare rapida da campione clinico. I ceppi vengono caratterizzati utilizzando saggi molecolari quali MLST, e analisi di sequenza di targets specifici al fine di evidenziare la presenza di cloni e/o lineages ipervirulenti. Per quanto riguarda i ceppi di meningococco B vengono analizzate la conservazione genica e il livello di espressione di antigeni vaccinali, attraverso analisi di sequenza e MATS-ELISA per valutazioni inerenti alle nuove formulazioni vaccinali anti meningococco B.
- Studi sulle caratteristiche di ceppi di *Neisseria gonorrhoea* multi resistenti agli antibiotici, diversità biomolecolare dei ceppi isolati, in termini di fenotipi o genotipi prevalenti, ma anche di diversi quadri clinici e terapeutici del paziente, valutazione della sensibilità agli antibiotici evidenziando le modifiche molecolari responsabili della resistenza. Dal 2004 uno studio di sorveglianza in collaborazione con diversi Centri clinico/universitari permette di raccogliere i ceppi di gonococco di isolamento clinico per lo studio della resistenza o multi resistenza agli antibiotici e sui geni coinvolti nel meccanismo di resistenza.
- Studio sulle caratteristiche fenotipiche e genotipiche dei ceppi invasivi di *Haemophilus influenzae* in epoca post-vaccinale, con riguardo sia ai ceppi non capsulati e/o capsulati diversi dal b (non prevenibili mediante vaccinazione), al fine d'identificare caratteristiche di virulenza associate alle loro capacità invasive, sia ai ceppi di tipo b al fine di investigare il ruolo svolto dalla presenza di copie multiple del *locus cap b* (locus contenente i geni codificanti il polisaccaride capsulare PRP) nell'accrescere la resistenza del microrganismo ai meccanismi di difesa dell'ospite. Studio dei principali genotipi /cloni (caratterizzati mediante MLST) circolanti in soggetti con malattia invasiva e in bambini portatori sani al fine d'identificare genotipi emergenti in entrambi i gruppi analizzati.
- Studio del fenomeno della multiresistenza e della base molecolare della resistenza agli antibiotici di Salmonella ed *Escherichia coli* causa d'infezioni extraintestinali, delle caratteristiche di virulenza associate ai sierotipi maggiormente responsabili di infezioni nell'uomo (*virulotyping*).
- Studio delle caratteristiche di patogenicità di *C. jejuni* al fine di identificare i genomotipi circolanti nei serbatoi animali o negli alimenti di origine animale rispetto a quelli che causano infezioni nell'uomo. Studio delle caratteristiche genotipiche di ceppi di *E.coli* causa d'infezioni extraintestinali e resistenti ai fluorochinoloni, ai fini di valutare una possibile origine zoonosica di definiti cloni. Un'accurata identificazione di questi cloni o genomotipi consentirebbe di effettuare una mirata valutazione del rischio (*risk assessment*) e di ottimizzare le reti di sorveglianza

animale per la ricerca di determinati genomotipi negli animali da reddito e negli alimenti destinati all'alimentazione umana.

- Studio fenotipico e genotipico dei fattori coinvolti nella virulenza di *Clostridium difficile*, tipizzazione dei ceppi, valutazione della sensibilità agli antibiotici e analisi dei relativi meccanismi di resistenza, al fine di identificare e caratterizzare i principali cloni circolanti in ambito nosocomiale e, in particolare, quelli riconosciuti come particolarmente virulenti, o "ipervirulenti", causa di infezioni gravi, con una più elevata mortalità, maggiori complicanze e recidive. Questi studi permettono di identificare il PCR-*ribotype* di centinaia di ceppi ricevuti da strutture dell'SSN disperse su tutto il territorio nazionale, determinare la loro resistenza agli antibiotici maggiormente associati alle infezioni da *C. difficile* (es. fluorochinoloni e macrolidi), individuare i ceppi multi-resistenti e investigare i principali fattori di virulenza (es. proteine di superficie e tossine).
- Studio della genomica di batteri Gram negativi di origine nosocomiale e comunitaria per analizzare i meccanismi di resistenza intrinseca e acquisita e per valutare i fattori di patogenicità di cloni batterici gram-negativi prevalenti in ambito nosocomiale e comunitario. L'incidenza e la prevalenza di ceppi batterici resistenti a tutti gli antibiotici è causa di alti tassi di morbilità e mortalità nel nostro paese. Tra i ceppi più rilevanti da un punto di vista clinico Enterobacteriaceae producenti beta-lattamasi a spettro esteso e/o resistenti ai fluoroquinoloni, carbapenemeci e patogeni opportunisti multi-resistenti come *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*. Questo progetto applica gli approcci tecnologici più innovativi tra quelli disponibili per la diagnosi delle malattie infettive inclusa l'applicazione di analisi genomica e meta-genomica. Lo scopo finale è l'identificazione nella cellula batterica di bersagli molecolari da utilizzare per screening diagnostici rapidi e altamente specifici (es. al letto del paziente), identificazione di nuovi bersagli per la progettazione di farmaci antibatterici di nuova generazione da utilizzare contro i batteri multi-resistenti alle terapie convenzionali, identificazione dei veicoli che disseminano resistenza multipla agli antibiotici e dei pattern di virulenza e patogenicità dei cloni epidemici più importanti.

## Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche

Il Reparto si occupa dello studio delle infezioni da batteri gram-positivi (in particolare pneumococco e altri streptococchi, stafilococchi ed enterococchi), legionella, *Mycobacterium tuberculosis* e batteri atipici (*Clamydia pneumoniae*, leptospire, ecc.) attraverso differenti approcci, ai fini di diagnosi, di sorveglianza e di controllo.

Le attività principali sono indicate di seguito:

- Diagnostica delle infezioni, basata su tecniche tradizionali (colturali e/o sierologiche) e molecolari (PCR e *Real-Time* PCR), inclusi sistemi tecnologicamente innovativi per la diagnostica molecolare e sierologica per patogeni incoltivabili, difficilmente coltivabili, potenziali agenti di bioterrorismo e microrganismi implicati nelle emergenze infettivologiche (es. *Corynebacterium diphteriae*).
- Tipizzazione degli organismi patogeni, basata su tecniche sierologiche e, soprattutto, tecniche molecolari (*Pulsed Field Gel Electrophoresis*, *multiplex* PCR, MLST, ecc.).
- Sorveglianza a livello nazionale di alcune infezioni batteriche di interesse del Reparto, in particolare: sorveglianza della tubercolosi MDR, sorveglianza dell'antibiotico-resistenza, sorveglianza della legionellosi, sorveglianza delle infezioni invasive neonatali da streptococco di Gruppo B, sorveglianza delle infezioni invasive da pneumococco. I dati

raccolti a livello nazionale confluiscono nelle reti di sorveglianza europee, coordinate dall'ECDC.

- Studio dei meccanismi di antibiotico-resistenza, dei loro determinanti e definizione degli elementi genetici, in ceppi di streptococchi, enterococchi e stafilococchi. Determinazione della resistenza di *M. tuberculosis* ai farmaci antitubercolari di prima e seconda linea.
- Studio dei determinanti di virulenza (produzione di tossine, formazione di biofilm, ecc.) che contribuiscono all'insorgenza e gravità della malattia nei patogeni oggetto di sorveglianza. Studio di candidati vaccinali, immunoterapici e/o biomarcatori per *M. tuberculosis* e studio dei meccanismi di protezione e/o di patogenesi in modelli sperimentali di TB nel topo.
- Studio dell'espressione genica e ricerca di combinazioni di farmaci inibenti/sterilizzanti colture dormienti di *M. tuberculosis* in modelli di infezione *in vitro* ed *ex vivo*.
- Ampliamento e mantenimento di una ceppoteca di stipiti batterici di pertinenza del Reparto inclusa una ceppoteca nazionale con ceppi antibiotico-resistenti caratterizzati geneticamente, inclusi stipiti farmaco-resistenti di *M. tuberculosis* e una ampia ceppoteca di ceppi del genere Leptospira.
- Valutazione di prodotti biocidi, nell'ambito del gruppo di lavoro sui biocidi dell'ISS, e studio dell'impatto dell'uso dei biocidi sull'emergenza di antibiotico-resistenze clinicamente rilevanti. Studio *in vitro* e in impianti idrici dell'attività di disinfettanti chimici e di origine naturale contro Legionella.

## Reparto Malattie immunomediate

Nel Reparto di Malattie immunomediate si svolgono attività di ricerca, valutazione, controllo e formazione

*Attività di ricerca*

Una alterata risposta immunitaria rappresenta il momento patogenetico principale delle malattie allergiche e delle malattie autoimmuni. La risposta immunitaria è inoltre coinvolta, a diversi livelli, nella patogenesi di alcune malattie con componenti autoimmuni, quali l'aterosclerosi. In questi casi, anche una normale risposta immunitaria generata da "segnali di pericolo" endogeni può concorrere al prodursi del danno tissutale. Infine, una normale risposta immunitaria può rappresentare, in alcune circostanze, un aspetto indesiderato rappresentando, per esempio, il principale ostacolo all'attecchimento degli organi trapiantati. Il Reparto integra varie ricerche in queste aree.

L'attività di ricerca sulle malattie allergiche riguarda in particolare le patologie da ipersensibilità immediata verso allergeni inalanti e alimentari comunemente presenti nell'ambiente. La ricerca in questo settore si focalizza sullo studio dei meccanismi patogenetici e sullo sviluppo e la valutazione preclinica *in vitro* e *in vivo* di protocolli innovativi di immunoterapia e di immunomodulazione, avvalendosi di modelli murini di sensibilizzazione e anafilassi verso allergeni di rilevanza clinica nella sensibilizzazione spontanea di pazienti allergici. In questo settore, evidenze derivate da studi epidemiologici e sperimentali hanno condotto all'ipotesi che la stimolazione del sistema immunitario da parte di prodotti microbici possa contribuire alla prevenzione e alla terapia di patologie immunodisregolative quali appunto le malattie allergiche. Con questo presupposto sono state studiate le proprietà immunomodulanti di batteri non patogeni e di loro prodotti e componenti, valutando l'attività immunomodulante preventiva e terapeutica di estratti di miscele probiotiche somministrati per via mucosale nei modelli murini sopra descritti.

L'attività di ricerca nel campo delle malattie autoimmuni comprende lo studio di patologie d'organo (diabete di tipo1, tiroidite, malattie infiammatorie croniche dell'intestino, malattie infiammatorie croniche della cute) e di malattie autoimmuni sistemiche caratterizzate dalla presenza di disfunzione endoteliale (artrite reumatoide, sindrome da anticorpi antifosfolipidi e lupus eritematoso sistemico, spondiloartropatie seronegative). Oltre allo studio di aspetti generali e strategie di induzione della tolleranza, nell'ambito delle patologie autoimmuni d'organo la ricerca è focalizzata sullo studio nell'uomo di *biomarkers* per la predizione dell'insorgenza della malattia (diabete di tipo1, tiroidite), la predizione della risposta a farmaci e dei fattori coinvolti nell'estensione anatomica dell'infiammazione (malattie infiammatorie croniche dell'intestino e patologie croniche della cute). Questa attività si integra con lo studio, in modelli animali di malattia, di interventi terapeutici innovativi mirati alla prevenzione e terapia delle patologie in studio. Per quanto riguarda le malattie autoimmuni sistemiche la ricerca è focalizzata sullo studio di meccanismi patogenetici, con particolare riguardo a quelli associati alla disfunzione endoteliale. La ricerca è anche volta alla identificazione di biomarcatori utili ai fini preventivi, diagnostici e per la definizione dei criteri di stratificazione dei pazienti (Lupus sistemico).

La ricerca nel campo dell'aterosclerosi si concentra sullo studio delle componenti immuni/autoimmuni associate alla patologia. In questo ambito l'attività di ricerca comprende lo studio e la validazione di biomarcatori di decorso clinico della malattia e la valutazione dei meccanismi infiammatori e immunitari coinvolti nel danno tissutale, inclusa l'attivazione della risposta innata e adattativa ad antigeni self o self-modificati. L'attività di ricerca si sviluppa anche mediante l'utilizzo di modelli animali di malattia per lo studio di approcci terapeutici innovativi per la prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari.

Un nuovo settore di ricerca è stato avviato di recente nel Reparto, sviluppato in seguito alla notevole espansione delle nanotecnologie in ambito biomedico e sanitario e dalla conseguente possibilità che i nanomateriali possano costituire una crescente fonte di rischio sia dal punto di vista ambientale che sanitario, per la valutazione del quale non esistono ancora linee guida armonizzate. L'uso di nanoparticelle (NP) in medicina è una promettente metodologia, ma studi preclinici hanno dimostrato che specialmente nel caso di somministrazione parenterale esse possono interagire con il sistema immunitario interferendo sia positivamente che negativamente sulla risposta immune o esercitando effetti tossici sulle sue componenti cellulari e sulle sue funzioni. In questo ambito, ci si propone quindi di valutare diversi parametri mediante studi *in vitro* e *in vivo* in modelli animali, che includono i) l'immunogenicità di NP somministrate *in vivo* con o senza adiuvanti attraverso differenti vie di somministrazione; ii) l'attività immunomodulatoria su cellule del sistema immunitario in sistemi di co-coltura *in vitro* o dopo somministrazione *in vivo*; iii) l'immunotossicità *in vivo*, secondo protocolli standardizzati.

*Attività di valutazione e controllo*

Controlli di qualità delle tecniche immunogenetiche per i laboratori che operano nel campo dei trapianti di organo e di cellule emopoietiche. Il controllo di qualità, effettuato dall'ISS su delega del Centro Nazionale Trapianti in base alla legge 91/99, prevede il monitoraggio dei laboratori di immunogenetica e ha come obiettivo quello di uniformare ed elevare il livello della qualità delle prestazioni sul territorio nazionale. La partecipazione al controllo di qualità è condizione necessaria per la richiesta di accreditamento internazionale dei laboratori per lo svolgimento di attività nell'ambito dei trapianti di organo, di tessuti e di cellule.

*Attività ispettiva*

Viene svolta nell'ambito della "Convenzione Accordo di Collaborazione tra l'AIFA e l'ISS", per sopralluoghi tecnici presso officine farmaceutiche per accettarne l'idoneità alla produzione secondo le "Norme di Buona Fabbricazione".

*Attività di esperto*

Il personale afferente al Reparto partecipa, in base alle singole competenze, a gruppi di lavoro e commissioni nazionali e internazionali e contribuisce alla formulazione i pareri in vari ambiti:

- Gruppo di Lavoro "Nanomateriali e Salute", creato nel 2011 per raccogliere le esperienze e le competenze di Esperti da sei Dipartimenti e Centri (AMPP, TESA, SPSVA, FARM, MIPI, CSC), nella ricerca pre-clinica e clinica, nello sviluppo di metodologie per la caratterizzazione dei NM, nella valutazione del rischio, nell'attività regolatoria. Nell'ambito del Gruppo, l'esperienza del Dipartimento MIPI sull'immunologia e sulle malattie immuno-mediate è stata applicata allo sviluppo di metodologie per lo studio delle interazioni di NM con il sistema immunitario.
- Commissione sui controlli di Qualità della *European Federation for Immunogenetics* (EFI), società europea che decide gli standards per i laboratori che eseguono tecniche di immunologia e di immunogenetica per i trapianti e fornisce gli accreditamenti ai laboratori. La Commissione prepara le linee-guida per i nuovi controlli di qualità e revisiona periodicamente quelle relative ai controlli esistenti. Ha di recente preparato le linee-guida sull'accreditamento da parte degli organizzatori di controlli di qualità *nazionali e regionali.*
- Autorizzazione alla sperimentazione animale.
- Valutazione ammissibilita'sperimentazione clinica fase I.
- Autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci.
- Autorizzazione al rinnovo dell'autorizzazione dell'immissione in commercio di farmaci.

*Attività di formazione*

Attività didattica presso la Sabina Universitas –Polo universitario di Rieti –Corso di laurea in Tecniche di laboratorio Biomedico: corso integrato di Microbiologia e Parassitologia.

## Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali

Il Reparto si occupa di attività di ricerca di base e applicata nell'ambito delle zoonosi parassitarie trasmesse con gli alimenti inclusa l'acqua (trichinellosi, echinococcosi, teniasi, cisticercosi, difillobotriasi, opisthorchiasi, anisakiasi, toxoplasmosi, cryptosporidiosi, giardiasi, dientamoebiasi, entamoebiasi, microsporidiosi, ecc.), attività diagnostica (parassitologica, sierologica e molecolare) sui parassiti del tratto gastroenterico e tissutale in campo umano e relativamente alle zoonosi anche in campo animale. I principali argomenti oggetto di attività di ricerca riguardano l'epidemiologia molecolare, lo sviluppo e la validazione di nuovi metodi diagnostici (sierologici e molecolari), studi di tipo tassonomico, filogenetico, di genomica, proteomica e biologia cellulare. Il Reparto è anche depositario di una banca genetica di ceppi di parassiti di origine umana e animale provenienti da tutto il mondo conservati *in vivo*, *in vitro* o stabilati in azoto liquido. I ricercatori del Reparto pubblicano annualmente lavori scientifici su riviste internazionali indicizzate. La CE ha nominato il Reparto quale Laboratorio di Riferimento dell'Unione Europea per i parassiti (www.iss.it/crlp). Il Reparto è anche Laboratorio di Riferimento Nazionale per Trichinella. Il *World Organisation for Animal Health* ha riconosciuto il Reparto come Laboratorio di Riferimento per la trichinellosi. Presso il Reparto è inoltre attivo l'*International Trichinella Reference Center* (www.iss.it/site/Trichinella/ index.asp) dell'*International Commission for Trichinellosis*. Il personale del Reparto si dedica ad attività di formazione nel campo specifico delle zoonosi parassitarie trasmesse con gli alimenti per il personale dell'SSN, degli stati membri dell'Unione Europea e dei Paesi in via di sviluppo. Il Reparto produce e vende, in Italia e all'estero, antigeni

e acidi nucleici parassitari, ceppi di parassiti e campioni per *proficiency test*. Dal 2006, il Reparto è accreditato secondo la norma ISO 17025:2005.

## Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale

Il Reparto svolge attività istituzionali e di ricerca nel campo delle malattie trasmesse da vettori e dell'entomologia medica. Strutture apposite (insettario e stabulario) e apparecchiature dedicate pongono il Reparto come unità tecnica di riferimento nazionale e internazionale. Le numerose attività istituzionali comprendono: i) la conferma di legge della diagnosi microscopica di tutti i casi di malaria notificati in Italia; ii) l'accertamento diagnostico e la tipizzazione di agenti per alcune patologie endemiche e d'importazione (soprattutto leishmaniosi e tripanosomiasi) e l'identificazione di artropodi a partire da campioni inviati da ospedali, aziende sanitarie locali e altre istituzioni dell'SSN; iii) la valutazione della documentazione sull'efficacia di principi attivi verso artropodi e roditori infestanti, dei fitofarmaci biologici sugli artropodi bersaglio e dei presidi medico-chirurgici insetticidi o acaricidi per i quali viene richiesta autorizzazione al commercio in Italia; iv) la revisione di analisi delle infestazioni degli alimenti da parte di insetti e altri artropodi.

Le attività di ricerca, svolte nell'ambito di progetti internazionali e nazionali, comprendono studi e interventi eco-epidemiologici condotti sul territorio italiano e in cooperazione con Paesi in via di sviluppo. I temi principali includono la mappatura degli artropodi vettori (zanzare, flebotomi e zecche) e l'analisi del rischio per le patologie da essi trasmesse, sia endemiche che d'importazione; il monitoraggio e l'analisi genetica delle resistenze farmacologiche dei plasmodi della malaria; lo sviluppo di nuovi presidi diagnostici e di prodotti vaccinali per il controllo della leishmaniosi.

## Reparto Malattie virali e vaccini attenuati

Il Reparto effettua studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapie di malattie virali, comprese quelle zoonotiche, finalizzati al controllo di stato di vaccini virali attenuati e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

## Reparto Malattie virali e vaccini inattivati

Il Reparto si occupa delle infezioni virali dell'apparato respiratorio, con particolare riferimento alle infezioni causate da virus influenzali, sia umani che animali.

Il Reparto partecipa, in qualità di WHO-NIC (Centro di Riferimento Nazionale della WHO) e su designazione del Ministero della Salute, al Programma Mondiale di Sorveglianza dell'Influenza (*Global Influenza Programme*, GIP), finalizzato allo studio dei virus influenzali circolanti nella popolazione sia in periodo epidemico, che pandemico.

Tali studi sono prioritariamente finalizzati all'aggiornamento annuale del vaccino stagionale, nonché alla messa a punto di vaccini pandemici.

Il GIP è coordinato dalla WHO e svolto da una Rete internazionale di circa 140 Laboratori di riferimento nazionale accreditati dalla WHO e semestralmente validati attraverso lo svolgimento di *External Quality Assessment Programme for the Detection of Influenza Virus Type A by PCR*.

Nell'ambito della WHO- GIP il Centro svolge le seguenti attività:

- Sorveglianza virologica e sierologia della circolazione dei virus influenzali nella popolazione italiana: valutazione del grado di omologia antigenica e genetica fra i ceppi circolanti e i ceppi.

- Pianificazione della campagna annuale di immuno-profilassi vaccinale in ambito nazionale.
- Predisposizione del Piano Pandemico Nazionale: misure e strategie di intervento per fronteggiare una eventuale pandemia influenzale.
- Standardizzazione di nuove tecniche diagnostiche e addestramento presso la proprie strutture di personale afferente ai Centri periferici di collaborazione.
- Invio in modo periodico e continuo dei risultati della propria attività per l'aggiornamento settimanale dei siti web nazionali (Ministero della Salute) e internazionali (WHO e ECDC- Euroflu).

A livello nazionale il Centro si avvale della collaborazione di una Rete di Laboratori periferici (Rete Influnet) distribuiti sul territorio nazionale e di una rete di medici sentinella che forniscono campioni biologici e informazioni cliniche, sia per le indagini virologiche che per quelle epidemiologiche. Visto il carattere fortemente zoonotico dell'influenza e le molteplici e complesse interrelazioni esistenti tra influenza umana e animale, le linee di ricerca risultano strettamente collegate e finalizzate al raggiungimento di un comune obiettivo, che consiste nella prevenzione dell'influenza nelle sue diverse forme epidemiche e pandemiche, come lo studio dei virus influenzali circolanti in ospiti animali, in riferimento al loro potenziale di trasmissibilità all'uomo e all'emergenza di pandemie. Le attività sopracitate sono espletate nell'ambito di numerosi Progetti di ricerca finanziati a livello nazionale e/o europeo.

Il laboratorio svolge, inoltre, attività regolatorie e di consulenza, relativamente a tutte le problematiche che riguardano la malattia e la prevenzione vaccinale.

## Reparto Micosi superficiali e sistemiche

Il Reparto effettua studi sugli agenti fungini di malattie, con particolare riguardo alla patogenesi, diagnostica e terapia delle micosi dell'ospite immunocompromesso.

A tale scopo il Reparto si avvale di due unità: la prima di queste effettua attività di ricerca volta al miglioramento della diagnosi delle candidiasi invasive, allo studio della Candidiasi vulvovaginale e infine allo studio molecolare dei fattori di virulenza di *Candida albicans* mediante clonaggio dei geni e studio della loro espressione, costruzione di mutanti *knock-out* (protocollo *urablaster*) e studio dei loro tratti genotipici, associato alla produzione di proteine ricombinanti.

La seconda unità si occupa prevalentemente dell'immunità anti-fungina e dello sviluppo di vaccini e anticorpi con potenziale attività profilattica/terapeutica.

*Progetti di ricerca approvati e finanziati*

- Convenzione tra Università Cattolica e ISS nell'ambito del progetto finanziato dalla Fondazione Roma dal titolo: "Peptidomimetic aspartyl protease inhibitors as innovative therapeutics for HIV and Candida albicans infections" (3° anno)
- Progetto *International Society Human Animal Mycology* (ISHAM) sulle vaginiti da Candida in collaborazione con i seguenti gruppi:
  - Mycology Laboratory, Microbiology Department Medical School, University of Athens.
  - Mycology Laboratory, Microbiology Dept. Medical School, University of Athens.
  - Universidad Pais Vasco, Bilbao, Spain.
  - Physiopathologie des Candidoses, Facultè de Medecine, Pole Recherche1, Place de Verdun, 59045 Lille, France.
  - Division of Infectious Diseases, Wayne State University School of Medicine, 3990 John R st., Detroit, MI 48201, USA.

- Sperimentazione clinica in collaborazione con la Pevion Biotech AG Switzerland, del vaccino terapeutico anti-Candida PEV7 per il trattamento delle candidosi vulvovaginali ricorrenti (CVVR) nelle donne.
- Progetto ISS *Preclinica development of therapeutic anti-beta-glucan antibodies* CAP 189, EF 2012.
- Premio *Fellowship Program Gilead* "Immunoterapia con anticorpi antifungini" (non ancora attivato).

## Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica)

Il Reparto svolge attività di ricerca sulle interazioni molecolari tra organismi patogeni e ospite e relativi meccanismi patogenetici. Accanto ai tradizionali approcci di biologia cellulare e molecolare vengono messi a punto e utilizzati i nuovi approcci di genomica e proteomica. Gli studi riguardano in particolare i parassiti malarici con il modello murino *Plasmodium berghei* e il parassita umano *Plasmodium falciparum*, i papillomavirus umani, cutanei e mucosali, il controllo dell'espressione e funzione di citochine, i meccanismi di evasione dalla risposta immune dell'ospite e l'identificazione e screening di molecole farmacologicamente attive nella riattivazione di HIV dalla latenza e nell'inibizione della funzione della proteina NS1 del virus dell'influenza.

Specifiche aree di ricerca sono:

- Studio dei meccanismi dello sviluppo, patogenesi e trasmissione dei parassiti malarici.
  In particolare:
  - Studio delle molecole e compartimenti di membrana generati dal Plasmodium nell'eritrocita e coinvolti nel "trafficking" delle proteine e nel rimodellamento della cellula ospite
    Questa area di ricerca studia i meccanismi con cui il parassita riorganizza le strutture cellulari dell'eritrocita, in particolare investigando micro domini di membrana ricchi in colesterolo coinvolti nella invasione del parassita e nella trasduzione del segnale.
  - Studio dei gametociti di *P. falciparum*, gli stadi del parassita trasmessi alla zanzara Anopheles, responsabili della diffusione della malaria
    Questa area di ricerca studia i meccanismi della formazione e maturazione dei gametociti, delle loro interazioni con le cellule umane durante la loro maturazione nell'ospite, e della loro uscita dall'eritrocita durante la gametogenesi nello stomaco della zanzara. Sta inoltre sviluppando saggi innovativi (*imaging*, dual luciferase assays) per lo screening di composti capaci di bloccare la trasmissione di P. falciparum.
  - Biologia computazionale
    Questa area di ricerca riguarda lo studio dei genomi e dei proteomi dei parassiti malarici attraverso lo sviluppo e l'utilizzo di strumenti di biologia computazionale.
- Interazione papillomavirus umano e ospite e meccanismi di evasione immunologica.
  Questa area di ricerca riguarda in particolare:
  - Lo sviluppo di immunoterapie per la cura di lesioni precancerose e cancerose causate dai Papillomavirus (HPV) e loro sperimentazione in modelli preclinici. Studio di vaccini terapeutici innovativi basati su antigeni ricombinanti di HPV16 prodotti in pianta, batteri e cellule di mammifero. Sviluppo di sistemi di espressione per il *delivery* dell'antigene tumorale HPV16 E7 basati su esosomi e vettori lentivirali integrasi-difettivi. Studi di immunogenicità in topo della proteina HPV16 E7 adsorbita su microparticelle lamellari biodegradabili di polilattide.

- Lo sviluppo e standardizzazione secondo le linee guida della WHO di saggi immunologici per l'analisi della risposta umorale e cellulo-mediata dopo vaccinazione HPV. Studi di popolazione sull'efficacia del vaccino HPV dopo l'offerta gratuita della vaccinazione.
- Il monitoraggio ambientale per i Papillomavirus umani a rischio oncogeno (in collaborazione con AMPP).
- *Lo sviluppo di anticorpi in formato a singola catena (single-chain) specifici per le* proteine di HPV. Studi, *in vitro* e in modelli preclinici, del possibile impiego di anticorpi *single-chain* contro le oncoproteine E6 ed E7 nella terapia delle lesioni associate a HPV; studio delle capacità neutralizzanti di anticorpi *single-chain* contro proteine del capside virale e del loro possibile utilizzo nella prevenzione delle infezioni da HPV.
- *Marker* di infezione virale e progressione tumorale: risposta anticorpale e *marker* cellulari.
- Attività antiproliferativa degli Interferoni di tipo I in cellule trasformate da HPV.

– Studio dei meccanismi patogenetici alla base di infezioni virali per l'identificazione di bersagli terapeutici e molecole farmacologicamente attive.
Questa area di ricerca riguarda in particolare:

- Lo studio dei determinanti di patogenicità in alcune infezioni virali quali quelle da HIV, HPV, HCV, WNV, FLU con particolare riferimento alla stimolazione/inibizione dell'immunità innata e del sistema Interferon. Viene in particolare studiata l'interazione tra proteine virali e cellulari coinvolte in tali meccanismi per l'individuazione di bersagli terapeutici.
- L'identificazione e screening di molecole farmacologicamente attive nella riattivazione di HIV dalla latenza e nell'inibizione della funzione della proteina NS1 del virus dell'influenza.
- Il controllo trascrizionale di citochine e *Pattern Recognition Receptors* coinvolti nelle infezioni virali suindicate e ricerca di determinanti molecolari che possono costituire bersagli terapeutici.
- La regolazione dell'espressione genica mediata dai fattori *Interferon Regulatory Factors* (IRF) nello sviluppo e funzioni delle cellule del sistema immune. Lo studio riguarda il differenziamento e la funzionalità delle DC e cellule T regolatorie modificate per l'espressione di molecole immunomodulatorie.
- La definizione del ruolo di fattori di trascrizione della famiglia IRF nella plasticità delle cellule T *in condizioni fisiologiche e patologiche*. Lo studio riguarda la possibilità di indirizzare il differenziamento di specifici *subsets* di cellule T mediante la modulazione dell'espressione (overespressione o inibizione specifica) di regolatori dei geni *master* nello sviluppo di ogni specifico *subset*.

# DIPARTIMENTO DI SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA E SICUREZZA ALIMENTARE

Il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA) si articola su quattro aree tematiche:

- Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche
- Tossicologia alimentare e veterinaria
- Zoonosi trasmesse da alimenti
- Zoonosi virali

L'SPVSA è sede di laboratori e centri di riferimento nazionali e internazionali. I laboratori nominati in base al Regolamento (CE) 882/2004 comprendono: il Laboratorio Comunitario di Riferimento (LCR, *Community Reference Laboratory* – CRL) per l'*E.coli* produttore di verocitotossina (VTEC) e otto LNR: quattro per i fattori di rischio biologici (Qualità e Sicurezza del latte, Contaminazioni virali dei molluschi, Escherichia coli VTEC, OGM) e quattro per i fattori di rischio chimici (Micotossine, Metalli, Residui di farmaci negli alimenti di origine animale e Idrocarburi policiclici aromatici). Il Ministero della Salute ha inoltre designato il Dipartimento di SPVSA quale sede dei Laboratori di Riferimento per il Botulismo, la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di prioni, le indagini per la diagnostica e la tipizzazione dei Norovirus in caso di episodi epidemici.

Il Dipartimento di SPVSA è inoltre punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point*) nazionale con l'EFSA.

Il Dipartimento di SPVSA svolge attività di ricerca nell'ambito della sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione. L'attività istituzionale del Dipartimento di SPVSA è rivolta alla valutazione e contenimento dei rischi legati agli alimenti e al miglioramento dello stato di salute della popolazione attraverso una corretta alimentazione.

In tali ambiti, il Dipartimento svolge i seguenti compiti e funzioni:

- realizza e coordina studi su: lo sviluppo di strumenti e strategie di controllo delle zoonosi e delle patologie a trasmissione alimentare; la valutazione del rischio associato alla produzione primaria, alla trasformazione, alla distribuzione e al consumo di alimenti relativamente a pericoli di natura chimica e biologica; i rapporti tra nutrienti, dieta, invecchiamento e insorgenza di patologie ad elevato rischio nutrizionale;
- fornisce pareri e assistenza tecnico-scientifica, anche nella elaborazione delle normative nazionali ed europee, l'attuazione di programmi finalizzati all'identificazione dei rischi emergenti, la gestione delle emergenze, in collaborazione con Enti Internazionali (WHO, FAO, Codex Alimentarius, OECD), la CE, il Ministero della Salute e le strutture dell'SSN;
- fornisce consulenza e supporto analitico all'Autorità Giudiziaria e al Nucleo Carabinieri per la tutela della salute;
- produce, raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli IZS;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e dei rapporti rischio-beneficio;
- partecipa alla valutazione dei prodotti immunologici veterinari;
- effettua l'analisi critica del Piano Integrato Annuale dei controlli sugli alimenti e programmazione del *Multi Annual National Control Program* (MANCP);

- partecipa al coordinamento del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, in collaborazione con il MIPI;
- partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della CE per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti;
- esegue revisioni di analisi, ripetizioni di analisi, analisi di consulenza per l'SSN, su richiesta della magistratura e di altri Enti pubblici;
- esercita attività ispettiva presso allevamenti, aziende alimentari, laboratori pubblici e privati coinvolti nel controllo ufficiale e nell'autocontrollo dei prodotti alimentari o che eseguono studi per prove non cliniche volte a valutare gli effetti sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente dei prodotti chimici;
- realizza programmi specifici di sorveglianza e monitoraggio sui livelli di additivi e contaminanti chimici e microbiologici;
- è sede del Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica;
- partecipa alle attività dell'EMEA e della Farmacopea Europea per ciò che attiene ai farmaci ad uso veterinario;
- partecipa alle attività delle Commissioni nazionali e comunitarie per la definizione delle normative, per stabilire i parametri di valutazione della qualità igienico-nutrizionale e sicurezza alimentare e per definire i metodi di analisi da utilizzare nel controllo ufficiale degli alimenti;
- svolge attività di formazione rivolta a operatori dell'SSN, anche in ottemperanza a quanto previsto dal DL.vo 267/1993, art. 2,i e DPR 20/01/01, n.70, art. 2,1.

# Resoconto attività 2012

Nel corso dell'anno 2012, il Dipartimento di SPVSA ha svolto attività di ricerca, controllo, consulenza, intervento e formazione nei seguenti settori:

*Sanità pubblica veterinaria*

Sono state condotte ricerche sulla patogenesi, la risposta immunitaria, i meccanismi di trasmissione, i determinanti di patogenicità e l'epidemiologia di infezioni batteriche (brucellosi, TB, salmonellosi, clostridiosi, listeriosi), virali (influenza aviare e suina) e da prioni (BSE, scrapie) a carattere zoonosico o potenzialmente tale. Sono proseguiti gli studi di caratterizzazione di patogeni batterici trasmessi da alimenti quali *E. coli*, VTEC e salmonella. Nell'ambito delle zoonosi virali, sono proseguite le attività di tipizzazione di Norovirus, rotavirus, epatite E ai fini della sorveglianza molecolare e della definizione del loro potenziale zoonotico. È stata svolta attività di sviluppo di metodologie diagnostiche e profilattiche innovative per il controllo di agenti zoonotici. Sono inoltre proseguite le attività dei laboratori Europeo (EU-RL) e Nazionale (LNR) di Referenza per *E.coli* e dell'LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali.

Le attività di controllo e consulenza hanno riguardato la diagnosi, la caratterizzazione e la valutazione del rischio per l'uomo di agenti infettivi degli animali, i farmaci veterinari, con particolare riferimento ai presidi immunologici.

*Sicurezza degli alimenti*

Sono state condotte ricerche mirate alla sicurezza chimica e microbiologica degli alimenti. In particolare, sono stati condotti studi volti a valutare l'esposizione alle micotossine e sviluppati metodi di analisi per i residui di farmaci, additivi e contaminanti, nonchè di OGM e micotossine negli alimenti. Nell'ambito della contaminazione microbiologica e dell'igiene degli alimenti, sono stati sviluppati strumenti diagnostici e realizzati studi di

caratterizzazione di agenti batterici e virali (salmonella, vibrioni, clostridi neurotossigeni, virus enterici).

Nel campo della tossicologia alimentare e veterinaria sono stati condotti studi mirati allo sviluppo e applicazione di metodi bioanalitici e molecolari, la caratterizzazione di potenziali biomarcatori di esposizione, risposta e suscettibilità, sulla tossicologia dei nanomateriali e sulla valutazione rischio-beneficio di alimenti.

L'attività di consulenza e controllo ha incluso la partecipazione ad attività regolatorie a livello nazionale e internazionale. Nel campo della informazione e formazione, è stata svolta intensa attività formativa sugli strumenti previsti dai regolamenti del "Pacchetto Igiene".

Sono proseguite le attività dell'EU-RL per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale, degli LNR per la qualità e sicurezza del latte, per la contaminazioni virali dei molluschi, per le micotossine, per i metalli, per i residui e per gli idrocarburi policiclici aromatici, per il botulismo.

*Patologie nutrizionali*

Sono state realizzate ricerche mirate all'identificazione dei meccanismi tossici della gliadina nella malattia celiaca, all'identificazione di peptidi protettivi presenti nei cereali e all'analisi dei fattori ambientali di rischio. Si è studiato il rapporto fra dieta e insorgenza/prevenzione di patologie cronico-degenerative legate ad obesità, come diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari, dimostrando: i) il ruolo di lipidi ossidati nello sviluppo di insulino-resistenza e nella degenerazione della placca aterosclerotica; e ii) il ruolo antagonista dei polifenoli, suggerendo un loro possibile uso preventivo/terapeutico.

*Sistema di Gestione della Qualità (SGQ)*

È stato confermato l'accreditamento secondo norma UNI EN ISO 17025, anche per scopo flessibile. Inoltre è stato ulteriormente incrementato il numero delle prove accreditate. È proseguito in collaborazione con il Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali (SIDBAE) il processo di informatizzazione e di miglioramento degli applicativi attualmente in uso. Sono stati organizzati corsi di formazione interni per l'aggiornamento del personale inserito nell'SGQ.

# Descrizione dei Reparti

## Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica

Il Reparto svolge attività di formazione, ricerca, prevenzione e sorveglianza sulle contaminazioni da virus enterici, tossine algali, batteri patogeni, quali salmonella, vibrioni e altri in prodotti della pesca o da clostridi neurotossigeni in vari alimenti. Collabora con il Sistema Rapido di Allerta del Ministero della Salute.

Nell'ambito del Reparto svolgono tutti i compiti previsti per le loro competenze relativi a:

- Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Contaminazioni Virali dei Molluschi Bivalvi, che fornisce, in collaborazione con il Laboratorio Comunitario di Riferimento (CEFAS), supporto tecnico scientifico alle strutture periferiche dell'SSN, mediante lo sviluppo e la distribuzione di protocolli innovativi (inclusa la *Real time* PCR) per la determinazione sia di virus enterici (Norovirus, virus dell'epatite A, enterovirus, adenovirus, ecc.) che di batteri emergenti, quali i vibrioni patogeni. Effettua studi di caratterizzazione genetica e filogenetica di batteri e virus isolati dai prodotti della pesca. Mediante l'apporto delle strutture periferiche raccoglie dati sulla circolazione dei virus enterici nei prodotti della pesca per la valutazione del rischio legato al loro consumo.

- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) (circolare Min. Sanità n. 9 del 01-07-1996). Il Centro, attivo 24h/24h, collabora con il CNESP dell'ISS e con le strutture periferiche dell'SSN (ASL, IZS) fornendo un supporto tecnico scientifico sui diversi aspetti del botulismo sia umano che animale.In particolare il CNRB effettua la diagnosi di laboratorio dei casi di sospetto botulismo che si verificano sul territorio nazionale. Raccoglie dati di natura microbiologica, clinica ed epidemiologica sui casi di botulismo studiati ed effettua ricerche sui ceppi di clostridi neurotossigeni isolati e sulle diverse forme di botulismo umano e animale, sia di natura tossica che infettiva (botulismo infantile, intestinale dell'adulto e da ferita). Sviluppa e divulga metodi alternativi molecolari per la ricerca e tipizzazione di clostridi neurotossigeni .

### *Reparto Alimentazione*

Il Reparto svolge attività di ricerca e consulenza sugli effetti di componenti della dieta nella patogenesi, prevenzione e cura di patologie con fattore di rischio dietetico-nutrizionale quali obesità, diabete di tipo II, arteriosclerosi e patologie enteriche non infettive, cancro, correlate ad infiammazione e stress ossidativo.

*In questo ambito l'attività di ricerca è volta alla:*

- identificazione di meccanismi biomolecolari attraverso i quali componenti della dieta interferiscono con il metabolismo a livello sistemico, tissutale e cellulare;
- individuazione di componenti funzionali degli alimenti di origine vegetale, in particolare polifenoli, capaci di un'azione benefica sulla salute con l'obiettivo di identificarne il meccanismo d'azione, la dose minima efficace e la biodisponibilità;
- valutazione di efficacia e rischio/beneficio nutrizionale di alimenti arricchiti, funzionali e *novel food.*

Inoltre il Reparto si occupa di educazione alimentare e promozione di stili di vita corretti finalizzati alla salvaguardia della salute, rivolti sia alla popolazione generale che a popolazione specifiche a rischio obesità. Svolge attività di formazione per gli operatori dell'SSN al fine di prevenire l'obesità e i disturbi del comportamento alimentare ad essa associati (bulimia nervosa, *binge eating disorder*).

### Reparto Alimentazione, nutrizione e salute

Il Reparto svolge attività di ricerca e consulenza nella prevenzione e controllo delle patologie degenerative indotte da alimenti o da altri fattori alimentari (es. estratti vegetali) e coordina le eventuali azioni, in situazioni di emergenza alimentare, per assicurare la prevenzione dei rischi nutrizionali associati agli alimenti. Inoltre svolge ricerche inerenti l'influenza di fattori esogeni sulla omeostasi cellulare con particolare riferimento ai processi neurodegenerativi, obesità e patologie del sistema gastrointestinale, caratterizzati da alterazioni metaboliche e/o processi infiammatori.

### Reparto Contaminanti chimici negli alimenti

Il Reparto svolge attività istituzionale sui contaminanti ambientali, da trattamento e da processo negli alimenti. Promuove ricerche inerenti la presenza di tali sostanze lungo tutta la filiera alimentare e sviluppa metodi analitici per la loro determinazione. Studia le interazioni tra matrici alimentari e sostanze utilizzate a fini tecnologici in relazione al possibile ruolo di queste ultime quali precursori nella formazione di sostanze tossiche. Mette a punto modelli

sperimentali per la valutazione della sicurezza d'uso di prodotti alimentari relativamente alla presenza di contaminanti e di residui potenzialmente dannosi per la salute umana. Stima il rischio mediante la verifica dei meccanismi di trasferimento dei contaminanti dall'ambiente ai prodotti alimentari, la valutazione dell'influenza delle pratiche agrarie, dei trattamenti veterinari e dei processi tecnologici di produzione sui residui di contaminanti o sulla neoformazione di sostanze tossiche. Valuta l'esposizione a tali agenti conseguente l'ingestione di prodotti alimentari contaminati. Assolve compiti di formazione per il personale delle strutture dell'SSN e di informazione per i consumatori. Svolge attività di controllo e consulenza per le autorità sanitarie nazionali e collabora con i Laboratori di riferimento nazionale e comunitario per i residui e i contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale. Al Reparto fa capo il LNR per gli Idrocarburi Policiclici Aromatici.

## Reparto Dietetica

Il Reparto svolge attività di ricerca e controllo sui prodotti destinati ad un'alimentazione particolare e sugli integratori alimentari. Svolge attività di ricerca sull'alimentazione valutando l'apporto di nutrienti e antinutrienti degli alimenti e delle diete correlato al beneficio e/o rischio per l'uomo. Valuta la bio-disponibilità e il potenziale ruolo funzionale delle sostanze di origine vegetale. Studia le modificazioni indotte dalle nuove tecnologie sulla composizione degli alimenti e la relativa valenza nutrizionale. Svolge attività di monitoraggio, raccolta e analisi di dati sull'assunzione di alimenti, sulle abitudini dietetiche e sullo stato nutrizionale della popolazione per valutare un eventuale rischio nutrizionale. Sviluppa metodi analitici innovativi per la ricerca e la determinazione di fattori nutrizionali e antinutrizionali. Svolge attività di formazione delle strutture dell'SSN e informazione dei consumatori, svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie.

## Reparto Invecchiamento legato all'alimentazione

Il Reparto svolge attività di ricerca sul ruolo della nutrizione e dell'esercizio fisico nel modulare i processi d'invecchiamento e le patologie croniche degenerative associate all'invecchiamento (malattie tumorali e cardiovascolari, diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa, obesità addominale). In particolare, studia i meccanismi biologici e molecolari attraverso cui diverse combinazioni di macro- e micro-nutrienti rallentano i processi d'invecchiamento primario e secondario, e promuovono longevità. Svolge inoltre ricerca sui meccanismi fisiologici e molecolari che stanno alla base della prevenzione e/o della riduzione dell'accumulo di grasso addominale indotti dall'esercizio fisico e/o dalla restrizione calorica. Svolge infine attività di educazione e promozione alla salute, di formazione di personale dell'SSN e di nuove figure professionali con conoscenze specialistiche in ambito preventivo, e di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e internazionali.

## Reparto Malattie da prioni e patologia comparata delle malattie infettive emergenti degli animali

I compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche sulle EST e su altre malattie infettive emergenti e riemergenti degli animali, con l'obiettivo di studiarne l'eziopatogenesi, sviluppare strumenti diagnostici, elaborare possibili strategie di gestione e identificare i rischi per l'uomo. Il Reparto inoltre mette a punto metodi diagnostici per l'identificazione e la caratterizzazione

dei diversi agenti eziologici e sviluppa modelli animali per la valutazione dei possibili interventi profilattici e terapeutici, anche in riferimento alle eventuali patologie umane.

## Reparto Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana

Il Reparto svolge attività di ricerca, formazione, consulenza e controllo nei seguenti ambiti:
- aspetti valutativi e sanitari legati alla presenza di elementi chimici e sostanze intenzionalmente utilizzate nelle filiere produttive animali e vegetali;
- aspetti valutativi e sanitari relativi alla composizione degli alimenti lipidici;
- metodologie e indicatori nell'ambito dei sistemi di controllo degli alimenti e degli alimenti per animali;
- metrologia, qualità e controlli esterni di qualità nel settore della sicurezza alimentare;
- aspetti sanitari e qualitativi legati alla alimentazione anche attraverso l'uso di idonei indicatori biologici.

Presso il Reparto operano:
- LNR per i Metalli Pesanti;
- EU-RL per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale

e Sezioni degli:
- LNR elementi chimici in alimenti di origine animale;
- LNR additivi nei mangimi.

Il Reparto svolge attività di formazione e consulenza in merito alle tecniche di controllo (*audit*) previste dai regolamenti comunitari sulla sicurezza e il controllo degli alimenti.

## Reparto Microrganismi e tecnologie alimentari

Il Reparto svolge attività di ricerca sull'applicazione di microrganismi utili (e/o loro metaboliti) nell'industria alimentare ai fini della sicurezza.

Studia altresì i fattori di patogenicità e virulenza di batteri patogeni contaminanti alimentari Gram positivi, in particolare da *L.monocytogenes* e clostridi neurotossigeni e ne valuta il rischio. Valuta l'effetto di bioconservanti *in vitro* e *in vivo* in matrici alimentari di origine animale e vegetale. Valuta altresì l'andamento della antibiotico-resistenza di patogeni alimentari e di microrganismi saprofiti in quanto questi ultimi non solo costituiscono una riserva di geni di resistenza trasferibili ai batteri patogeni, ma un più efficiente indicatore del tipo di resistenze circolanti.

Il Reparto svolge inoltre attività di controllo (revisione, ripetizione, sorveglianza), pareri in ambito di sicurezza, igiene e qualità alimentare per i parametri di pertinenza. Studia metodi di screening e post screening microbiologici per la ricerca dei residui di antibiotici negli alimenti. È LNR per latte e derivati e afferisce al LNR per i residui di antibiotici (B1) e collabora con i laboratori comunitari di riferimento per le materie di pertinenza.

## Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina

Il Reparto svolge attività di ricerca e controllo delle micotossine e degli OGM in alimenti e mangimi. Relativamente alle micotossine effettua la valutazione del rischio da micotossine note ed emergenti; studia i sistemi di prevenzione della contaminazione e le problematiche legate alla

diagnostica tramite sistemi tradizionali e innovativi. Studia inoltre modelli di campionamento e valida metodi di analisi per le micotossine (anche multianalita e/o multimatrice) nei prodotti agro-alimentari. Assolve compiti di formazione delle strutture dell'SSN e svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie. Il Reparto è sede dell'LNR per le micotossine e opera, in ottemperanza all'art. 33 del Regolamento (CE) 882/2004.

Relativamente agli OGM studia le problematiche legate al campionamento e alla diagnostica nella filiera agro-alimentare, incluso lo sviluppo di metodi innovativi; effettua la validazione di metodi e partecipa a studi di validazione organizzati dall'LCR per il rilevamento degli OGM (CCR). Studia le problematiche legate alla valutazione del rischio e alla tracciabilità degli OGM nella filiera agro-alimentare e valuta la riduzione della contaminazione da micotossine nelle colture geneticamente modificate.

## Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti

Il Reparto svolge attività istituzionale e di ricerca sui microrganismi patogeni trasmessi con gli alimenti. Sviluppa studi e ricerche per l'analisi del rischio associato alla presenza di agenti virali e batterici e loro tossine nelle varie matrici alimentari e lungo la filiera produttiva. Elabora metodi di analisi tradizionali e innovativi per la ricerca, identificazione e tipizzazione di batteri e virus. Studia i meccanismi di azione e le modificazioni indotte sui microrganismi negli alimenti sottoposti a diversi processi tecnologici. Valuta la prevalenza dei diversi agenti di tossinfezioni nell'uomo e nei prodotti alimentari. L'attività di ricerca si esplica principalmente attraverso la partecipazione a progetti nazionali ed europei che si occupano di tematiche relative alla sicurezza alimentare. L'attività di controllo istituzionale di tipo analitici si esplica principalmente attraverso l'esecuzione di revisione/ripetizione, sorveglianza relative alle contaminazioni da batteri e virus negli alimenti e nelle acque minerali e imbottigliate per i campi di competenza non coperti dai laboratori o dai centri di riferimento presenti nel Dipartimento.

Rilascia pareri in caso di segnalazione di contaminazione microbiologica a livello comunitario nonché negli episodi di tossinfezione alimentare nell'ambito del Sistema di Allerta Europeo Rapido (RASFF).

Partecipa alla stesura della relazione annuale e della programmazione annualedel Piano Integrato Nazionale dei Controlli (MANCP) come previsto dal Regolamento (CE) 882/2004. Promuove la diffusione di informazioni presso i soggetti istituzionali e i consumatori e partecipa all'attività didattica e di formazione nell'ambito delle materie di propria competenza.

## Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche

Il Reparto svolge attività di ricerca finalizzata alla profilassi e al controllo delle principali zoonosi negli animali serbatoio (Brucellosi, Carbonchio, Campilobacteriosi, Salmonellosi e Tubercolosi bovina), con particolare riferimento a quelle oggetto di profilassi di Stato. A tal fine, il Reparto svolge ricerche sui meccanismi patogenetici che condizionano la malattia, sulla risposta immunitaria dell'ospite vertebrato indotta dall'infezione e sui fattori di virulenza dei microrganismi patogeni. Il Reparto inoltre collabora con i Centri Nazionali di Referenza presso gli IZS nell'elaborazione e nella standardizzazione dei metodi diagnostici per l'identificazione dei diversi agenti eziologici e controlla le produzioni degli IZS destinate alle profilassi di Stato, come previsto dalle relative direttive comunitarie in materia di zoonosi.

## Reparto Tossicologia alimentare e veterinaria

La missione del Reparto è lo studio dei possibili rischi per la salute derivanti da contaminanti, residui e sostanze naturali potenzialmente presenti nelle catene alimentari, con particolare riferimento a interferenti endocrini ed elementi in traccia, nonché lo sviluppo di metodi e strategie per la valutazione del rischio tossicologico nei campi della sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare.

Le attività di ricerca del Reparto danno specifica attenzione ad argomenti emergenti quali: la tutela di fasce vulnerabili di consumatori, lo sviluppo e applicazione di metodi bioanalitici e molecolari, la caratterizzazione di potenziali biomarcatori di esposizione, risposta e suscettibilità, la tossicologia dei nanomateriali e la valutazione rischio-beneficio di alimenti *in toto* e componenti alimentari.

Il Reparto partecipa con le proprie specifiche competenze allo sviluppo del sistema nazionale ed europeo per l'analisi del rischio in sicurezza alimentare, e in primo luogo con l'EFSA, anche attraverso la elaborazione di basi di dati e attività di comunicazione e formazione.

## Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti

Compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche mirate al controllo delle zoonosi trasmesse da alimenti e allo sviluppo dell'epidemiologia veterinaria. A tal fine, le attività includono lo studio della patogenesi delle infezioni, la tipizzazione dei microrganismi, volta alla loro tracciabilità lungo la filiera di produzione degli alimenti, l'analisi dei fenomeni di farmaco-resistenza indotti dall'uso di antimicrobici negli animali e i loro possibili riflessi sulla salute umana. Il Reparto compie inoltre studi sui meccanismi di trasmissione delle zoonosi, per approfondire le conoscenze sulla loro epidemiologia e proporre e valutare possibili misure di prevenzione. Nel campo dell'epidemiologia veterinaria, il Reparto sviluppa sistemi di sorveglianza e iniziative di formazione epidemiologica, in collaborazione con altre strutture dell'Istituto, il Ministero della Salute, le Regioni e gli IZS.

Al Reparto fanno capo i Laboratori Nazionale e Comunitario di referenza per *E.coli*.

## Reparto Zoonosi virali

L'attività di ricerca, intervento e formazione del Reparto è dedicata a patologie virali emergenti o riemergenti a trasmissione zoonotica o alimentare, con particolare riferimento alle infezioni da virus enterici, quali Norovirus, Calicivirus, Rotavirus e virus dell'epatite E, e alle infezioni da virus influenzali. Vengono condotti studi di diagnostica ed epidemiologia molecolare, e di caratterizzazione genetica e antigenica dei virus, con l'impiego di database e protocolli armonizzati a livello nazionale e internazionale e di test di elevata specializzazione (*real-time* PCR, *microarray*, antigeni ricombinanti, anticorpi monoclonali). Il Reparto sviluppa nuovi reagenti e protocolli molecolari e immunologici (sieri, anticorpi monoclonali, antigeni ricombinanti). Svolge una funzione di supporto per la sorveglianza e la diagnostica delle zoonosi virali sul territorio, anche attraverso il coordinamento e la collaborazione a progetti dell'SSN, dell'EC, della WHO, dell'NIH e altri enti internazionali. Partecipa al *training* di laboratorio per la diagnostica virologica rivolta al personale dell'SSN, Enti di ricerca nazionali e internazionali e delle Università.

# DIPARTIMENTO DI TECNOLOGIE E SALUTE

Al Dipartimento di Tecnologie e Salute (TES) è attribuita la seguente missione: sviluppo e valutazione delle nuove tecnologie biomediche e impiego di procedure, metodi e strumenti, ivi compresa la valutazione dei rischi fisici, ai fini del miglioramento della salute umana. Tale missione viene assolta attraverso le seguenti azioni inerenti i due settori principali: i) ricerca e sperimentazione; ii) controllo, consulenza e formazione.

*Ricerca e sperimentazione*

- Sviluppo di nuove tecnologie e di nuovi approcci metodologici e loro applicazione per il progresso delle conoscenze in diversi settori della ricerca biomedica e per il miglioramento dei processi diagnostici e terapeutici mediante ricerche finalizzate alla:
  - diagnosi e terapia di patologie di rilevante interesse per la sanità pubblica;
  - innovazione tecnologica dell'SSN.
- Protezione e preservazione della salute del cittadino negli ambienti di vita, mediante procedure di alto valore scientifico e tecnologico, dai rischi derivanti da:
  - uso della tecnologia, avvalendosi di metodi di indagine propri delle discipline fisiche e ingegneristiche;
  - fenomeni naturali o da interventi dell'uomo, con particolare attenzione alle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti.

*Controllo, consulenza e formazione*

- Coordinamento di piani e progetti nazionali di comunicazione e prevenzione dei rischi connessi all'esposizione della popolazione alle radiazioni.
- Gestione efficiente e sicura delle tecnologie nell'ambito del sistema sanitario.
- Uso appropriato della tecnologia: *technology assessment*, linee guida e vigilanza del mercato.
- Certificazione CE dei dispositivi medici.
- Consulenza ai Ministeri, alle Regioni, alle ASL e agli enti normatori tecnici.
- Consulenza alla CE e ad altri Organismi Internazionali.
- Corsi di formazione per operatori sanitari, utilizzando anche metodologie di *e-learning.*

# Resoconto attività 2012

*Attività di ricerca*

- Attività di ricerca sugli effetti di basse dosi di radiazioni ionizzanti
  - Partecipazione alla piattaforma europea *Multidisciplinary Europen Low Dose Initiative* (MELODI, http://www.melodi-online.eu/) e al Network di Eccellenza (NoE) Europeo *Low Dose Research towards Multidisciplinary Integration* (DoReMi, http://www.doremi-noe.net/about_doremi.html/), in particolare con la presenza a Workshop programmatici e con il progetto *Low dose/dose rate gamma Irradiation facility for In vitro BIological Systems* (LIBIS), in collaborazione con il Reparto MSC, per la realizzazione di una *facility* per esposizioni protratte a raggi gamma di cellule in coltura;
  - studio della radiosensibilità ad esposizione acuta di radiazioni ionizzanti di linfociti prelevati da pazienti ipertiroidei prima e dopo trattamento con I-131 per terapia radiometabolica (collaborazione con il Policlinico Gemelli);

- studio degli effetti delle condizioni di fondo ambientale di radiazioni ionizzanti sul metabolismo e sulla risposta biologica ad agenti genotossici. In collaborazione con i Laboratori Nazionali del Gran Sasso – Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (LNGS-INFN), L'Università de L'Aquila e il Centro Fermi, continua l'attività di ricerca in sistemi sperimentali in vitro che si prevede di estendere a sistemi *in vivo* utilizzando il modello murino pKZ1 fornitici dalla Flinders University, Adelaide (Australia).

– Attività di ricerca orientata alla radioterapia (adroterapia)
  - Caratterizzazione radiobiologica di fasci terapeutici di protoni e ioni carbonio presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO, http://www.cnao.it/index.php/it/);
  - partecipazione al progetto TOP-IMPLART, finanziato dalla Regione Lazio, per la realizzazione di un acceleratore per terapia con protoni: attività propedeutica alla progettazione della linea di fascio per radiobiologia e alla caratterizzazione del fascio nelle condizioni sperimentali;
  - studio dei meccanismi di risposta radiobiologica a fotoni e a particelle cariche di cellule staminali tumorali e derivanti da tessuto sano nell'ambito dell'esperimento RADIOSTEM finanziato dall'INFN;
  - studio della funzione del sistema nervoso autonomo con metodo non invasivo attraverso l'analisi delle fluttuazioni spontanee di alcune grandezze cardiovascolari e *Functional Magnetic Resonance Imaging* (fMRI);
  - studio dei segnali elettrocardiografici: sviluppo di algoritmi di elaborazione di segnali cardiaci per l'analisi dei meccanismi fisiopatologici di patologie come le aritmie cardiache (fibrillazione atriale, ecc). Messa a punto di nuovi biomarker per diverse patologie cardiache e cardiovascolari. Valutazione del potere predittivo degli indici sviluppati;
  - valutazione del rischio per il lavoratore e per il paziente portatore di Dispositivi Medici Impiantabili Attivi (DMIA) derivante dall'ambiente elettromagnetico caratteristico di una struttura sanitaria (sorgenti *Radio Frequency IDentification* – RFID, *Wireless Fidelity* – WiFi, Risonanza Magnetica Nucleare – RMN);
  - valutazione dei rischi derivanti dall'esposizione ai campi elettromagnetici generati da sistemi di *imaging* con risonanza magnetica;
  - sviluppo di strumentazione biomedicale per il sistema cardiovascolare;
  - valutazione tecnologica di Dispositivi Medici per il sistema cardiovascolare, l'apparato locomotore e gli ausili protesici per assistenza;
  - sviluppo di laboratori sperimentali per biomeccanica, fluidodinamica, telemetria. *Health Technology Assessment* (HTA) dei servizi di teleriabilitazione/telemedicina;
  - modelli e servizi per il miglioramento della qualità della vita (domiciliazione, teleconsulto, teleassistenza), attività di certificazione, vigilanza, sorveglianza, regolamentazione di tecnologie innovative, attività di normazione e definizione di linee guida;
  - prosecuzione attività con l'Università Tor Vergata di Roma per la caratterizzazione morfologica tridimensionale di scaffold in Bioceramica con nanofillers che hanno già prodotto nel 2012 una pubblicazione e la preparazione di un libro in collaborazione;
  - prosecuzione studi, con il Dipartimento di Chimica dell'Università Sapienza, per la caratterizzazione morfologica di scaffolds polimerici e/o a base di emoagglutinina (HA), anche nanostrutturati, progettati per la rigenerazione tissutale ossea, che sono stati oggetto di tesi e pubblicazioni;

- prosecuzione attività nell'ambito degli Accordi di Ricerca con l'Università Sapienza di Roma, Facoltà di Medicina e Ingegneria, con l'Università TorVergata di Roma, Facoltà di Ingegneria Medica e Medicina, con l'Università Cattolica del S.Cuore, Facoltà di Medicina e con l'Università di Trieste, Facoltà di Medicina;
- svolte due attività di tirocinio per l'apprendimento delle tecniche di microtomografia 3D in campo biomedico da parte di due studenti laureandi dell'Università di Roma Tre, della Facoltà di Ingegneria;
- partecipazione al Gruppo di lavoro per lo studio sui Nanomateriali e al Congresso Nazionale su Nanomateriali e Salute, 10-11 maggio 2012, presso l'ISS, dove è stato presentato un lavoro sulla nanostrutturazione di superfici Titanio per dispositivi medici impiantabili;
- il 19 giugno 2012, presso il Senato, sono state presentate alla stampa le attività del gruppo costituito in base all'Accordo Quadro denominato *Forum On Regenerative Methods* (FORM) tra ISS, IOR (Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna), Università Sapienza e Tor Vergata di Roma, Facoltà di Medicina. È stato presentato il Comitato Scientifico, il Comitato Tecnico, il Comitato Etico e anche il sito ufficiale FORM dell'ISS (http://www.iss.it/formdental/), che riguarderà la gestione delle attività che il gruppo intende svolgere;
- è stato attivato e terminato nel 2012, in ISS, un Contratto di Ricerca per la ditta Plan1Health (rif. U70) e uno per la società Talenti in Sanità (rif.U7E);
- è iniziata una collaborazione con il Dipartimento EOMM, Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche, dell'ISS, per lo studio degli effetti di terapie oncogeniche sul tessuto osseo animale;
- è iniziata una collaborazione con il Dipartimento di SPVSA – Alimentazione, nutrizione e salute, nell'ambito di presentazione di progetti per il Ministero della Salute (Finalizzata 2012);
- caratterizzazione di sistemi dosimetrici, commerciali e non, idonei per la dosimetria delle tecniche più avanzate di radioterapia, quali Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) e terapia con protoni (progetto: TOP/IMPLART);
- coordinamento del Gruppo di Studio sull'Assicurazione di Qualità in Radioterapia. Revisione del Rapporto ISTISAN 02/20 "Garanzia di qualità in radioterapia. Linee guida in relazione agli aspetti clinici e tecnologici";
- valutazione delle esposizioni per i pazienti e operatori nella radiologia interventistica. (Progetti: Strategico Sicurezza e Tecnologie sanitarie, EURADOS-WG12);
- sviluppo e uso di metodi di dosimetria per la ricostruzione di dose in popolazioni esposte a basse dosi di radiazioni ionizzanti (Progetti EU-SOLO, EURADOS-WG10);
- sviluppo di indicatori di dose per risposta all'uso accidentale o ostile delle radiazioni e partecipazione a reti internazionali per l'armonizzazione dei protocolli (progetti: EU-MULTIBIODOSE, EU-RENEB, EURADOS-WG10);
- estensione dei protocolli operativi per l'identificazione di alimenti irradiati da utilizzare nei controlli ufficiali; partecipazione ad interconfronti a livello nazionale e internazionale sull'applicazione dei metodi di identificazione basati su tecniche di tipo fisico;
- valutazione delle dosi e implicazioni radio protezionistiche nelle esposizioni medico-legali e assimilabili;
- spettrometria *Electron Paramagnetic Resonance* (EPR) in biosistemi: *Reactive Oxygen Species* (ROS) in cellule irradiate a basse dosi; ossidazione di metalloproteine.
- partecipazione al gruppo di lavoro ISS per la taratura della sorgente Cs-137;
- supporto ad attività del dipartimento in relazione a misure di dosimetria;

- installazione e test presso i laboratori ENEA/Frascati di una camera a ionizzazione con piano di lettura microsegmentato; la camera è progettata per il monitor di un fascio di protoni impulsato ottenuto da acceleratore lineare, da utilizzare per la terapia dei tumori, nell'ambito dell'originario progetto TOP, ora TOP-IMPLART che vede coinvolti ENEA, ISS e ospedale Regina Elena (IFO);
- avvio del progetto MBI per la messa a punto e supporto all'ingegnerizzazione di un sistema di scintimammografia con brevetto ISS, per la diagnosi precoce di tumori alla mammella. L'attività finanziata dalla Regione Lazio è coordinata dalla ditta Metaltronica;
- ripristino e aggiornamento di un sistema prototipo *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) con teste di rivelazione eterogenee per studio su piccoli animali. Avvio di misure su fantocci per la determinazione accurata della dose (SPECT quantitativa, progetto MetroMRT);
- avvio della produzione di camere a ionizzazione in tecnologia *Gas Electron Multiplier* (GEM) per tracciatore di particelle cariche per esperimenti volti allo studio della dinamica e struttura dei componenti dei nuclei atomici. Conduzione di esperimenti di fisica nucleare di base presso i laboratori di Bonn/Mainz, Amburgo e del JLab;
- studio delll'architettura cellulare e di marcatori tumorali mediante *Scanning Electron Microscope* (SEM) e *Laser Scansion Confocal Microscopy* (LSCM) di colture 3D allestite con cellule tumorali di diversa origine istologica (glioblastoma, melanoma, carcinoma mammario, ecc.) e loro risposta ad agenti di origine animale e vegetale;
- studio dell'influenza della stereochimica sull'efficienza di delivery, efficienza terapeutica e destino intracellulare di liposomi cationici unilamellari. Analisi del meccanismo di internalizzazione e di rilascio dei farmaci di micro/nanocapsule e micro/nanobolle in cellule tumorali;
- studio del meccanismo di azione e dell'attività farmacologica (antitumorale, antimicrobica e omeostatica) di sostanze di origine naturale, animale e vegetale (aloe, mentha suavolens, voacamina, monoaminossidasi bovina, ecc.) su modelli *in vitro* ed *ex vivo*;
- indagini biochimiche e ultrastrutturali su cellule tumorali, agenti patogeni, e campioni *ex vivo* provenienti da donatori sani e/o pazienti affetti da patologie a varia eziologia;
- studi *in vitro* di nanotossicologia per la valutazione della tossicità di nanoparticelle su colture cellulari;
- dosimetria computazionale e sviluppo di metodi di calcolo per applicazioni sanitarie;
- progetto MonteCarlo-INFN e Pr.Eurados-Computational Dosimetry;
- modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane;
- progetto Radiostem dell'INFN e *Network of Excellence* DoReMi;
- partecipazione Task LIBIS nell'ambito del progetto DoReMi;
- studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi;
- progetto EU *ChOReOgraphing neural NETworks* e progetto DYNAMOCORTEX II: *Dynamic and Modulation of Cortical Network Rhythms in different brain states*;
- progetto Italia-USA BRUCOS e progetto INFN GRECO, dove si sviluppano griglie per registrazione e stimolazione in superficie corticale;
- studi di modelli teorici di sistemi complessi;
- iniziative specifiche RM61 e MI41dell'INFN;
- ricerche condotte mediante approcci ultrastrutturali, microbiologici, biochimici, immunologici e di biologia molecolare, volte ad analizzare l'attività della lattoferrina bovina (bLf) e dei frammenti peptidici da essa derivati nei confronti di virus e batteri.

- analisi dell'azione della bLf sulle funzioni mediate dall'HA del virus dell'influenza A. L'HA, la maggiore proteina di superficie del virus influenzale, rappresenta un target importante per la terapia antivirale essendo essenziale per il processo di entrata del virus nella cellula ospite. I risultati di questi studi hanno portato all'identificazione di tre peptidi in grado di interagire con l'HA e di inibire l'emoagglutinazione e l'infezione di cellule da parte di virus dell'Influenza di gruppo A appartenenti a tutti i maggiori sottotipi, compresi H1N1 e H3N2. Questi risultati indicano che peptidi della bLf potrebbero essere utilizzati per la messa a punto di interventi terapeutici mirati e è stata depositata una domanda di brevetto;
- studi, *in vitro* ed *ex vivo*, sulla capacità della bLf di ridurre i livelli di infiammazione in pazienti affetti da morbo di Crohn, interferendo con batteri potenzialmente patogeni quali ceppi di *Escherichia coli* appartenenti al nuovo pathovar *Adhesive Invasive E. coli* (AIEC). I risultati preliminari finora ottenuti suggeriscono che la bLf, per le sue proprietà anti-invasive e antinfiammatorie, possa essere un buon candidato per il trattamento di questa patologia;
- studi, in collaborazione con altri Dipartimenti, sui possibili effetti della pre-esposizione di cellule intestinali a nanoparticelle (NP) di biossido di titanio ($TiO_2$) sulle infezioni batteriche. Dati già acquisiti sullo stress ossidativo e sul coinvolgimento mitocondriale indotti dal trattamento con NP di $TiO_2$ fanno ipotizzare che cellule così danneggiate possano rispondere in maniera diversa a un'eventuale infezione di batteri patogeni intestinali. Il rischio connesso all'assunzione di NP di $TiO_2$ è stato anche valutato, in collaborazione con l'Università Sapienza, in rapporto alla modulazione di biofilm microbici di batteri trasmessi con gli alimenti, come *Listeria monocytogenes*. I risultati preliminari di tali studi depongono per una modulazione della produzione dei biofilm batterici;
- indagini ultrastrutturali nell'ambito di numerose collaborazioni con altri Dipartimenti dell'ISS;
- valutazione dei rischi connessi alle esposizioni di popolazione e lavoratori alle radiazioni non ionizzanti (campi elettromagnetici, radiazioni ottiche coerenti e non coerenti, ultrasuoni) negli ambienti di vita e di lavoro;
- attività di valutazione dei rischi connessi alle esposizioni ai campi elettromagnetici nell'ambito del programma "Sicurezza e Tecnologie Sanitarie";
- analisi critica delle normative di protezione dei lavoratori dai campi elettromagnetici nelle strutture sanitarie, con particolare riferimento alla Risonanza Magnetica (RM);
- interconfronto di differenti software per la dosimetria numerica dei campi elettromagnetici a bassa frequenza;
- analisi della letteratura scientifica relativa alle problematiche di protezione del paziente nell'ottica di una valutazione rischio-beneficio, in particolare nel caso degli esami RM in gravidanza;
- nel campo della protezione dalle radiazioni ottiche, studio della problematica dei rischi di danno retinico su base fotochimica nella popolazione esposta alla luce con forte componente blu emessa dalle nuove tecnologie a *LED*, con particolare riferimento ai sistemi per l'illuminazione pubblica;
- collaborazione con il CNESPS relativa allo studio di fattibilità di uno studio epidemiologico (progetto "TransExpo") sulla relazione tra campi magnetici e leucemia infantile;
- progetto europeo RADPAR (*Radon Prevention and Remediation*) (concluso);
- progetto IAEA-EMRAS II relativamente ai *Naturally Occurring Radioactive Materials* (NORM) (concluso);

- sviluppo modelli di escrezione di radionuclidi presenti nel latte materno a seguito di Chernobyl (concluso);
- coordinamento progetto CCM su stato salute della popolazione nei Comuni sedi di siti nucleari;
- coordinamento seconda indagine nazionale sull'esposizione al radon nelle abitazioni;
- progetto ISPRA (Istituto Superiore per la protezione e la Ricerca Ambientale) – ARPAS (Agenzia Regionale per la Protezione dell'Ambiente della Sardegna) – ISS su radioattività in Italia: coordinamento *task* su stima dosi e partecipazione a *task* su NORM e acque potabili;
- collaborazione a indagini su esposizione a radon e radiazione gamma in alcune Regioni italiane e in alcuni Paesi europei (Serbia e Kossovo);
- valutazione del rischio radiologico dei fosfogessi e dei materiali da costruzione;
- valutazione della radioattività in alimenti e acque potabili;
- stima della mortalità per tumore polmonare attribuibile all'esposizione al *radon* nelle abitazioni di tutte le Regioni italiane;
- l'attività sperimentale relativa alla *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) si è basata sullo studio di 40 linee di cellule staminali tumorali da reperti chirurgici di Glioblastoma multiforme (GSCs) con lo scopo di arricchire la statistica finalizzata alla caratterizzazione del fenotipo metabolico. Gli studi condotti con NMR sulle 40 linee di GSCs hanno portato alla identificazione e caratterizzazione di marker metabolici consentendo la classificazione delle linee staminali in *cluster* caratterizzati dalla prevalenza di *fingerprint* metabolici differenti. Tra i *pattern* metabolici presi in esame sono stati analizzati il metabolismo lipidico e glucidico. In particolare è stato approfondito lo studio di caratterizzazione di questi *pattern* su alcune linee appartenenti a *cluster* differenti per testarne la diversa radiosensibilità a radiazione gamma cercando, ove possibile, correlazioni con i dati clinici. Questo studio ci ha permesso di individuare *marker* di staminalità o *pattern* metabolici correlabili alla radioresistenza;
- l'attività nell'Assicurazione di Qualità in Radioterapia vede il Reparto ancora coinvolto nella revisione delle linee guida "Assicurazione di Qualità in Radioterapia: aspetti clinici e tecnologici";
- in riferimento alla radiologia interventistica è proseguita l'attività relativa alle problematiche connesse alla radioprotezione di operatori e pazienti coinvolti nell'ambito del Progetto del Ministero della Salute "Problematiche connesse alle esposizioni da radiazioni ionizzanti di operatori e pazienti in Radiologia Interventistica" facente parte del Programma Strategico "Sicurezza e Tecnologie Sanitarie". È stata effettuata una raccolta di dati, anche mediante questionari, da un campione di Centri italiani, per acquisire i) informazioni sulle apparecchiature in relazione a dettagli tecnici e modalità di impiego, ii) dati di dose dei lavoratori, iii) dati sull'esposizione dei pazienti, iv) caratteristiche tecniche relativamente ad alcune procedure interventistiche;
- è stata elaborata la nuova direttiva della CE sul tema della radioprotezione attraverso lavori in gruppi di studio coordinati dal Ministero della Salute;
- sono proseguite le attività di valutazione in campo bioetico del Comitato Etico dell'ISS e stesura di pareri del CNB;
- è stato avviato uno studio sistematico di psicologia comportamentale sulla spazialità, propedeutico ad applicazioni di *augmemted reality* e è stata avviata la realizzazione e la messa a punto di un sistema di realtà virtuale;

- è proseguita l'attività sperimentale e l'analisi dei dati acquisiti mediante magnetoencefalografia avente lo scopo di studiare l'attività cerebrale al variare della velocità di esecuzione di un compito di sincronizzazione sensomotoria;
- è proseguita l'attività volta alla purificazione e allo studio degli oligomeri formati dalla Calcitonina di salmone. La lenta aggregazione di questa proteina, appartenente alla famiglia delle amiloidi, la rende uno strumento ideale per studiare in laboratorio le fasi iniziali del processo di formazione degli aggregati molecolari di proteine amiloidi. Oligomeri di basso peso molecolare sono oggi sempre più sospettati di essere la causa degli effetti biologici esercitati sui neuroni;
- è stato potenziato il *cluster* di calcolo con la messa a punto di un sistema da 32 *core*.
- svolgimento e gestione dei progetti di ricerca RF2008 "Sicurezza e Tecnologie Sanitarie" e ISS-USA "*Retinal neuroprotection*";
- collaborazione ai progetti EC-CLEAR e MAE-Egitto.

*Attività istituzionali e di controllo*

- Valutazione dei progetti di ricerca proposti allo *User Selection Panel for Interdisciplinary Research* dei Laboratori Nazionali di Legnaro dell'INFN;
- elaborazione del progetto inter-dipartimentale "*Radiation effects of low and/or protracted doses: from the mechanisms underlying the biological effects to the impact on public health*" da inviare al Ministero della Salute;
- Partecipazione alla elaborazione e presentazione del progetto OPERRA (*Open Project for the European Radiation Research Area*) nell'ambito del Programma EURATOM "*Nuclear Fission, Safety and Radiation Protection*";
- riunioni del Gruppo di Studio dell'ISS sull'Assicurazione di Qualità in Radioteapia per la revisione del documento ISTISAN 02/20 "Garanzia di Qualità in Radioterapia. Linee guida su aspetti clinici e tecnologici";
- Riunioni del gruppo di Lavoro del MISE per l'elaborazione della nuova "Direttiva europea (BSS) sulle norme fondamentali di sicurezza per la protezione dalle radiazioni ionizzanti" (partecipazione come esperto in relazione agli aspetti medici);
- prove di laboratorio, valutazione di dossier, analisi del rischio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di DMIA (*pacemaker*, neuro stimolatori) attestante la rispondenza dei prodotti ai requisiti essenziali previsti dalla direttiva Europee 90/385/CEE;
- attività di partecipazione a commissioni tecniche e gruppi di lavoro sia in ambito nazionale che internazionale per l'elaborazione di normative e norme in ambito comunitario relative ai dispositivi medici. Partecipazione a comitati e gruppi di lavoro presso il Comitato Elettrotecnico Italiano (CEI) e il *Comité Européen de Normalisation Electrotechnique* (CENELEC);
- attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei Dispositivi Medici per conto del Ministero della Salute;
- ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte produttrici di *Medical Devices* a supporto della certificazione CE sui dispositivi medici;
- nel 2012 si è svolta tutta l'attività programmata per il controllo di DMIA nell'ambito della Certificazione Europea di prodotto dell'Organismo Notificato 0373 e della relativa attività ispettiva;
- nel 2012 si è svolta la prevista attività con il Dipartimento del Farmaco e l'AIFA, sulla contaminazione da corpi estranei nei farmaci tramite SEM. Sono state anche svolte alcune analisi su contaminazioni in alimenti;
- nel 2012 è stata svolta, insieme al Dipartimento AMPP, l'attività di sorveglianza del mercato riguardante giocattoli e prodotti di consumo prelevati dal mercato e dalle dogane;

- sono stati emessi pareri in base all'Autorizzazione in deroga ai sensi degli art.8 e 9 del DL.vo 116/1992;
- certicazione CE di Dispositivi Medici impiantabili;
- valutazione dei rischi connessi con i Dispositivi Medici;
- consulenza e supporto agli enti locali preposti al controllo degli alimenti irradiati;
- partecipazione al Gruppo di esperti sulla direttiva sulle norme fondamentali per la protezione dalle radiazioni ionizzanti;
- consulenza alla Guardia di Finanza per un prova per la verifica di avvenuto irraggiamento di campioni di provette in vetro;
- è stata svolta, attraverso la rete di collaborazione nazionale Metodi di calcolo per la salute (MARS), un'azione mirata alla diffusione dell'uso dei codici di calcolo numerico in campo medico e per la radioprotezione (seminari, iniziative, riunioni);
- partecipazione al gruppo di lavoro sezione V del CSS per richiesta di parere in merito alla conduzione di sperimentazioni cliniche di adroterapia con protoni o con ioni carboni;
- è stata svolta attività didattica in modo continuativo presso La Scuola di Specializzazione in Fisica Medica dell'Università Sapienza (Tecniche computazionali di simulazione Monte Carlo per applicazioni mediche); la Facoltà di Fisica dell'Università Sapienza (Corso Reti Neurali);
- consulenza e supporto al Ministero della Salute e al CSS sulle problematiche sanitarie inerenti i campi elettromagnetici, con particolare riferimento alla problematica dei telefoni cellulari;
- partecipazione a un tavolo tecnico presso il Ministero dello Sviluppo Economico sulla regolamentazione dei trattamenti estetici effettuati mediante apparecchiature che emettono radiazioni non ionizzanti;
- verifiche della potenza emessa da puntatori laser sequestrati nell'ambito di procedimenti giudiziari;
- partecipazione al gruppo di esperti (su temi di radioprotezione) previsto dall'art.31 del Trattato Euratom;
- partecipazione allo *European ALARA Network*, al progetto UE TRASNUSAFE su training in radioprotezione, e al *Global Health Security Initiative* (GdL *Radiological/Nuclear*);
- coordinamento del Piano Nazionale Radon (dal 2005);
- consulenza per elaborazione prossima Direttiva europea sulla radioprotezione;
- coordinamento progetto Ministero della Salute per la realizzazione di un sito web su problematiche sanitarie dell'utilizzo di uranio impoverito (concluso);
- collaborazione a linea-guida tecnica per la rete RESORAD di sorveglianza della radioattività (concluso);
- elaborazione linea-guida per sistemi di prevenzione dell'ingresso del radon nei nuovi edifici;
- valutazione tecnica Centri Trapianto;
- certificazione CE protesi articolari;
- comitati CEI elettromedicali;
- gestione laboratori interni per ricerca e misure biomeccaniche, elettroniche, fotometriche e microclimatiche.

# Descrizione dei Reparti

## Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Studi di base sugli effetti biologici a livello cellulare e molecolare (danno e riparazione del DNA) di fotoni e particelle cariche, individuazione dei meccanismi ed elaborazione di modelli di azione, in relazione a radioprotezione e radioterapia.
- Individuazione delle caratteristiche biofisiche e radiobiologiche di fasci di radiazioni rilevanti allo sviluppo di radioterapie innovative (in particolare, adroterapia).
- Studio di effetti biologici di rilievo per la valutazione del rischio da esposizioni protratte a radiazioni, sia sparsamente che densamente ionizzanti (in particolare nelle condizioni normalmente associate alle condizioni lavorative, mediche e ambientali).
- Studi di effetti biologici rilevanti alla valutazione del rischio associato alla radiazione spaziale in voli ad alta quota.
- Sviluppo e impiego di modelli cellulari sperimentali e di metodologie analitiche per la valutazione di danni cellulari radioindotti.
- Sviluppi di nuove tecnologie fisiche nell'uso delle radiazioni in campo medico.
- Studi di RMN volti alle applicazioni in radioterapia anche tramite l'individuazione di indicatori predittivi della risposta cellulare al trattamento.
- Sviluppo di metodologie per il miglioramento di qualità nelle tecnologie che applicano radiazioni ionizzanti in medicina.
- Studio di problematiche etiche relative alla sperimentazione clinica che fa uso di radiazioni ionizzanti.

## Reparto Bioingegneria cardiovascolare

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Sviluppo di algoritmi di analisi di segnali cardiaci di superficie ed endocavitari.
- Studio delle interferenze elettromagnetiche sui dispositivi medici di supporto vitale e sui dispositivi medici impiantabili attivi.
- Valutazione di sicurezza ed efficacia dei dispositivi medici: realizzazione di simulatori per prove *in vitro* e messa a punto e validazione di modelli numerici.
- Progettazione elettronica e meccanica di strumentazione biomedica per il sistema cardiovascolare.
- Progetto e realizzazione di sistemi di telemonitoraggio di segnali e parametri di interesse cardiovascolare.

## Reparto Biomateriali e materiali contaminanti

Il Reparto è considerato di importanza strategica per il Dipartimento, in relazione ai compiti istituzionali e di ricerca nell'ambito dell'SSN. Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Caratterizzazione di biomateriali e di supporti per la ricrescita di tessuti biologici e/o utilizzati come rivestimento di dispositivi impiantabili mediante microscopia elettronica e microtomografia 3D.
- Valutazione tecnologica *in vitro* e *in vivo* delle prestazioni di nuovi materiali e di nuovi approcci biofarmacologici e terapie cellulari impiegate nella medicina rigenerativa.

- Valutazione biomeccanica di dispositivi e materiali impiantabili in odontostomatologia e ortopedia.
- Valutazione tecnologica *in vitro* e *in vivo* su modello animale (studi ultrastrutturali, cellulari, microtomografici, istologici) degli eventuali effetti patologici di materiali microcompositi e nano compositi.
- Caratterizzazione chimico-fisica di materiale particolato fine mediante microscopia elettronica, spettroscopia a raggi X a dispersione di energia, spettroscopia di foto-elettroni e classificazione delle particelle con metodi di analisi multivariata.
- Studio della correlazione tra le caratteristiche fisico-chimiche e le proprietà tossicologiche di particelle e fibre a seguito di esposizione di modelli cellulari *in vitro*.
- Studi sulla diffusione dei materiali contaminanti naturali e artificiali in ambiti e matrici diverse.
- Identificazione e caratterizzazione mediante microscopia elettronica analitica di materiali contaminanti in prodotti di varia natura (analisi corpi estranei, alimenti, ecc.).

## Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative

Le attività del Reparto si riferiscono a: ricerca di base, progettazione hardware e software, applicazioni alla clinica relative a tematiche di biomeccanica dell'apparato locomotore e del sistema cardiovascolare, tecnologie diagnostiche e riabilitative, analisi del movimento umano, metodologie e protocolli sperimentali, implementazione di metodologie di Valutazione Tecnologica in relazione a DM e servizi di pertinenza, Fluidodinamica Sperimentale e Ingegneria dei Tessuti e in particolare:

- ricerca e controllo nell'ambito della valutazione dei Dispositivi Medici Impiantabili (DMI);
- attività di Certificazione di DMI secondo Direttiva 93/42/CEE (protesi d'anca, valvole cardiache, protesi vascolari e aortovalvolari, stent cardio-vascolari e periferici con e senza farmaco, dispositivi per annuloplastica, dispositivi realizzati con tessuto di origine animale (Direttiva 2003/32/CE);
- coordinamento dell'attività dei laboratori di Certificazione – Esame di Tipo;
- attività di Vigilanza sui DMI secondo Direttiva 93/42/CEE, 90/385/CEE, 2003/32/CEE
- pareri sulla sperimentazione clinica dei DMI;
- applicazione della gestione dei rischi ai DM (UNI CEI EN ISO 14971);
- valutazione degli esiti di interventi terapeutici e riabilitativi;
- sviluppo di strumenti e metodi di prova per la valutazione funzionale del sistema neuromuscoloscheletrico (valutazione dell'abilità motoria) e del sistema cardiovascolare con riguardo al danno al sangue;
- sviluppo di modelli biomeccanici per lo studio di alterazioni funzionali, compresi studi di fluidodinamica computazionale;
- sviluppo di dispositivi, apparecchiature e metodi di supporto dell'intervento terapeutico;
- sviluppo e integrazione di sistemi di monitoraggio/assistenza/riabilitazione nella telemedicina;
- sviluppo di strumenti indossabili innovativi per il monitoraggio di parametri fisiologici
- sviluppo di ausili chirurgici innovativi.

## Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- studi di dosimetria in radioterapia (sviluppo e caratterizzazione clinica di sistemi dosimetrici per la radioterapia conformazionale);

- promozione e coordinamento di interconfronti dosimetrici fra i Centri di Radioterapia sul territorio nazionale;
- metodi e studi per la dosimetria retrospettiva di soggetti esposti, tramite determinazione con tecnica di risonanza paramagnetica elettronica o rionanza di spin eletronico (*Electron Paramagnetic Resonance*, EPR), dei radicali liberi e difetti radioindotti (es. utilizzo dei tessuti dentali, con applicazione anche in studi internazionali di coorte per la valutazione del rischio radiologico);
- sviluppo di metodi di dosimetria retrospettiva ambientale con tecniche di luminescenza (*PhotoStimulated Luminescence*, PSL e *ThermoLuminescence*, TL);
- identificazione e dosimetria di alimenti irradiati, ai fini della loro sicurezza d'uso;
- studio di modificazioni indotte in macromolecole biologiche (tecnica EPR).

## Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute

Il Reparto progetta e sviluppa strumentazione innovativa, applicata alla salute umana, in cui è coinvolta prevalentemente radiazione ionizzante che ha origine nel nucleo atomico. Sono in corso attività di ricerca applicata a:

- diagnosi e terapia di tumori,
- *imaging* molecolare con radionuclidi su modelli animali,
- monitoraggio ambientale di radioattività e inquinamento atmosferico.

Queste attività sono affiancate dalla ricerca sperimentale di base in fisica (sub)nucleare e si avvalgono delle tecnologie avanzate sviluppate in quest'ultimo contesto.

## Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali

Il Reaprto svolge le seguienti attività:

*Missione*

- Individuazione di nuovi marcatori tumorali come bersaglio di nuovi trattamenti terapeutici.
- Studio di sostanze naturali di origine vegetale e animale per l'individuazione di nuovi agenti chemosensibilizzanti e citotossici.
- Impiego delle nanotecnologie per il miglioramento dell'efficienza terapeutica in termini di specificità, farmacodinamica e farmacocinetica.

*Attività di ricerca*

- Analisi degli effetti di agenti xenobiotici e/o sostanze naturali (liberi e/o veicolati da nanocarriers) su colture 3D e cellule con proprietà stem ottenute da linee tumorali umane.
- Applicazione delle nanotecnologie per il *delivery* di agenti con potenziale attività terapeutica, mediante studi *in vitro*, *in vivo* ed *ex vivo*.
- Studio del meccanismo di azione e dell'attività farmacologica di sostanze di origine naturale, animale e vegetale, su modelli *in vitro* ed *ex vivo*.
- Indagini ultrastrutturali su cellule eucariotiche e procariotiche, agenti patogeni, e campioni *ex vivo* provenienti da donatori sani e/o pazienti affetti da patologie a varia eziologia.
- Messa a punto di procedure standardizzate per la valutazione *in vitro* della tossicità di nanoparticelle.

*Attività isttuzionali e di controllo*

- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali per la sperimentazione di prodotti nanotecnologici e sostanze naturali.
- Controllo di corpi estranei in campioni di diversa origine mediante microscopia elettronica.

## Reparto Modelli di sistemi complessi e applicazioni alla stima dei rischi

L'attività del Reparto si basa sullo sviluppo e impiego di metodologie teoriche e computazionali per la simulazione e lo studio di sistemi complessi di interesse biomedico, per l'uso delle radiazioni a fini terapeutici e per la valutazione dell'impatto sanitario dei rilasci radioattivi. Sono in corso attività di ricerca applicate a:

- sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione dei sistemi di trattamento radioterapeutici e stima del rischio radiobiologico. Utilizzo di sistemi di calcolo avanzato per simulazioni MonteCarlo in applicazioni radioterapeutiche innovative;
- modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane;
- studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi;
- studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA;
- valutazione delle conseguenze sulla salute del rilascio di materiale radioattivo (criteri e modelli per la stima dei processi di contaminazione ambientale e delle relative conseguenze sanitarie, anche in rapporto a eventi incidentali e intenzionali).

## Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- studi ultrastrutturali sulla morfogenesi virale e sulle modificazioni cellulari e subcellulari indotte da agenti infettivi.
- Sviluppo e applicazione di nuove tecnologie per l.'immunocaratterizzazione di agenti trasmissibili.
- Studi ultrastrutturali su fattori di virulenza di agenti infettivi.
- Studio del meccanismo di azione di farmaci naturali ad attività antivirale e antibatterica.
- Studio, basato su tecniche di microscopia ottica ed elettronica e di biologia cellulare, delle interazioni tra modelli cellulari e agenti patogeni, per la valutazione del danno cellulare e subcellulare.

## Reparto Radiazioni non ionizzanti

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- valutazione e riduzione dei rischi delle radiazioni non ionizzanti (campi elettrici emagnetici statici e a frequenze estremamente basse, campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde, radiazione infrarossa, visibile e ultravioletta, nell.'ambiente e in altre condizioni comportanti l.'esposizione a tali radiazioni).
- Studi sull'interazione dei campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici e della radiazione ottica con i sistemi biologici e l'organismo umano.
- Studi sui possibili effetti sulla salute dei campi magnetici a 50 Hz.
- Studi sui possibili effetti sulla salute dei campi ad alta frequenza (es. telefoni cellulari).
- Dosimetria personale e valutazione dei rischi della radiazione ultravioletta anche in aree a forte depauperamento di ozono.

## Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute

Valutare le esposizioni, le dosi e i rischi sanitari connessi all'esposizione della popolazione e dei lavoratori alla radioattività, e più in generale alle radiazioni ionizzanti, in situazioni normali (es. radon, NORM) e incidentali (es. Chernobyl e Fukushima).

Predisporre e coordinare programmi per la prevenzione e riduzione dei rischi connessi alla radioattività, incluso l'informazione della popolazione, con particolare riguardo al radon (Piano Nazionale Radon).

Fornire supporto agli organismi internazionali (WHO, UNSCEAR, IAEA, ICRP, EU, ecc.), nazionali (Min. Salute, Min. Ambiente, ecc.) e regionali e locali (assessorati sanità e ambiente, ARPA, ASL, ecc.) su radioattività e radioprotezione.

## Reparto Tecnologie fisiche in Biomedicina

Le aree di attività del Reparto si riferiscono a:

- sviluppi di nuove tecnologie fisiche nell'uso delle radiazioni in campo medico.
- Studi di RMN volti alle applicazioni in radioterapia anche tramite l'individuazione di indicatori predittivi della risposta cellulare al trattamento.
  Sviluppo di metodologie per il miglioramento di qualità nelle tecnologie che applicano radiazioni ionizzanti in medicina.
  Studio di problematiche etiche relative alla sperimentazione clinica che fa uso di radiazioni ionizzanti.

## Reparto Tecnologie per la biologia dei sistemi

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- creazione e messa a punto di una piattaforma per studi di *systems biology* impiegante tecnologie di calcolo parallelo; potenziamento e ottimizzazione dell'architettura del cluster di calcolo.
- Sviluppo di un sistema hardware/software per la visualizzazione 3D interattiva e in tempo reale di macromolecole di interesse biomedico.
- Studio della struttura dell'aggregato tossico della calcitonina come modello di proteina amiloide e studio dell'interazione di tale struttura con modelli di membrane lipidiche; simulazione della struttura dellaggregato tossico di proteine amiloidi con tecniche di dinamica molecolare.
- Sistemi cognitivi: studio dei meccanismi di comunicazione tra aree cerebrali e individuazione delle strutture fondamentali che la veicolano in compiti cognitivi.
- Attività di ricerca e sviluppo mirata alla realizzazione di *middleware* di supporto alla diagnostica medica e per un uso appropriato dei test diagnostici.

## Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche

L'attività del Reparto è rivolta in generale a temi di sanità pubblica e di ricerca biomedica. Nel campo sanitario vengono applicate competenze di tipo ingegneristico, applicate a temi quali:

- valutazione di strutture ospedaliere pubbliche in cui si svolgono attività di trapianto di organi, in collaborazione con il CNT.

- Gestione e sicurezza delle tecnologie nelle strutture sanitarie, principalmente a livello di infrastrutture e impianti.
- Cooperazione internazionale allo sviluppo, in progetti di tipo sanitario.

Nel campo della ricerca biomedica si svolgono studi con applicazione di strumenti e metodi di misura, principalmente in relazione alle funzioni del sistema nervoso.

I progetti e le collaborazioni in atto sono principalmente rivolte a:

- Analisi della funzione visiva nell.'uomo, con metodi elettrofisiologici, psicofisici e ottici.
- Analisi del controllo motorio e della postura.

I risultati vengono applicati in studi riguardanti lo sviluppo e la valutazione di metodi diagnostici e la sperimentazione clinica di terapie innovative.

# CENTRO NAZIONALE AIDS PER LA PATOGENESI E VACCINI CONTRO HIV/AIDS

Nel corso del 2005 è stato costituito il Centro Nazionale AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro l'HIV/AIDS (CNAIDS). Il Centro nasce come necessaria strutturazione delle attività istituzionali, scientifiche, progettuali e di coordinamento del Reparto AIDS del Dipartimento di MIPI. La 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 questa progettualità, necessaria per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche. Avvalendosi del coordinamento di numerosi programmi nazionali e internazionali e della cooperazione con l'Industria, il Centro vuole assicurare l'implementazione e il trasferimento dei nuovi presidi preventivi e terapeutici al cittadino, garantendo, in una corretta sinergia tra pubblico e privato, il mantenimento delle proprietà intellettuali alle Istituzioni pubbliche. 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 e 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 CNAIDS è strutturato in cinque 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 2012

Nel 2012 il CNAIDS ha condotto varie attività nel contesto di programmi nazionali e internazionali, in qualità sia di coordinatore, sia di partecipante. Inoltre, il Centro è stato coinvolto in differenti attività "di servizio" e ha continuato le attività di formazione di giovani ricercatori.

A livello nazionale, le principali attività del Centro sono state le seguenti:

- *Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS* (finanziato dal Ministero della Salute).

  Dal 2009, il Centro non coordina più il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, da anni il maggiore strumento del Ministero della Salute per stimolare, indirizzare e finanziare la ricerca pubblica sull'AIDS in Italia. Il coordinamento del Programma Nazionale AIDS è gestito dalla Direzione Generale della Ricerca del Ministero della Salute. All'ISS è rimasta la gestione dei fondi.

  Il Programma è organizzato in quattro macroaree:
  - Epidemiologia
  - Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini
  - Clinica e terapia
  - Infezioni opportunistiche.

Nel 2009 è stato indetto dal Ministero della Salute un *Call for Proposals* a livello nazionale e nel 2010 sono stati resi noti i nomi dei gruppi di ricerca che sono stati finanziati per il biennio 2011-2012.
Nell'ambito di questa iniziativa, il cui termine è previsto per la metà del 2013, sono stati presentati dal Centro e finanziati diversi progetti di ricerca traslazionale focalizzati su studi di patogenesi, sviluppo di antivirali, sviluppo di nuovi antigeni vaccinali, approcci per nuovi interventi terapeutici, studio di varianti di Env del sottotipo C di HIV-1, generazione di nuovi SHIV per studi di efficacia nel modello del primate non umano e identificazione e produzione di proteina gp140 di HIV C *clade* come antigene vaccinale.

Nell'anno 2012 il Reparto Patogenesi dei Retrovirus del CNAIDS ha sviluppato tre linee di ricerca relative ai finanziamenti ottenuti dal Programma Nazionale AIDS:

- studio degli effetti patogenetici delle proteina regolatoria di HIV Nef. In particolare, gli studi si sono diretti verso gli effetti patogenetici di Nef veicolato dagli esosomi, che è la forma in cui la proteina può essere veicolata da cellula a cellula;
- studio a livello molecolare della composizione degli esosomi rilasciati da cellule infette da HIV-1. Abbiamo in proposito stabilito che l'RNA virale non processato (genomico), ma non quello processato, può essere incorporato efficientemente negli esosomi. Questa scoperta ha portato all'identificazione di sequenze virali critiche per l'incorporazione negli esosomi definite *Exosome Incorporating Sequences* (EIS). Sulla base di questa scoperta, ci aspettiamo che le EIS possano favorire la incorporazione in esosomi di sequenze di RNA eterologhi, compresi quelli di rilevanza terapeutica;
- sviluppo di una piattaforma vaccinale basata sull'uso di esosomi. Recentemente nel nostro laboratorio abbiamo identificato un mutante funzionalmente inattivo di Nef (G3 C V153 L E177G, Nefmut) che localizza prevalentemente a livello dei *cell membrane rafts* anche grazie al sito di palmitoilazione ingegnerizzato all'N-terminale. Questa caratteristica correla con una particolare efficienza di incorporazione negli esosomi. Abbiamo inoltre osservato che Nefmut agisce efficacemente come molecola trasportatrice negli esosomi di proteine eterologhe anche di grandi dimensioni una volta fuse al proprio C-terminale. In questo contesto, abbiamo prodotto una serie di esosomi in cui l'antigene tumorale o virale è stato fuso al C-terminale di Nefmut.

Nell'ambito del Programma Nazionale AIDS, il Reparto "Retrovirologia Sperimentale e Modelli di Primati Non Umani" ha presentato e ottenuto finanziamenti per i seguenti progetti:

- "Modulation of primary R5 HIV-1 isolate infectivity in macrophages, dendritic cells and CD4+T cells: role of distal C-terminal region of gp41 in R5 tropism". Le attività sono state focalizzate sullo studio della replicazione di isolati primari di HIV-1 in cellule dendritiche, macrofagi e linfociti T CD4+ mediante l'utilizzo di ceppi CCR5-tropici (M-tropici), CXCR4-tropici (T-tropici) e CCR5/CXCR4-tropici (dual-tropici).
- "Study of SHIVSF162P4 pathogenicity in cynomolgus monkey and molecular analysis of species-specific virus variants". Le attività si sono concentrate sulla caratterizzazione di varianti virali emergenti nelle fasi precoci dell'infezione mucosale con riguardo allo studio delle interazioni virus-ospite e al profilo genetico MHC.
- "From semen to mucosal infection: an open window for preventative and therapeutic interventions against HIV/AIDS". Il progetto aveva due obiettivi: i) identificazione di fattori antivirali nel seme e ii) studi di trasmissine mucosale. A seguito della decurtazione dei fondi, il lavoro si è focalizzato all'identificazione dello stato del genoma virale nel tratto genitale maschile e in altri distretti linfoidi e non linfoidi di

scimmie arruolate in diversi *trial* di vaccino preventivo (collaborazione con Università Sapienza e ISS).

- "Development of Genetic Antibodies against HIV/AIDS in the Non Human Primate Model". Il Reparto ha continuato gli studi miranti alla generazione e sviluppo di anticorpi ricombinanti a scopo terapeutico. In tale ambito, l'RNA estratto da linee cellulari selezionate di scimmia e producente anticorpi anti-Tat e -Env è stato amplificato e clonato. I cloni rappresentanti regioni costanti (FC, n=10 cloni) e variabili (VH, n=7 cloni e VL, n=9 cloni) di Ig sono stati sequenziati. Nel corso del 2012 sono iniziati i lavori miranti all'assemblaggio delle sequenze e al loro clonaggio in vettore di espressione per la produzione di scFv e la loro caratterizzazione (*binding*, attività biologiche e attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, Tat rescue, saggio della inibizione della fusione cellulare).

Nell'anno 2012 il Reparto Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di sviluppo del CNAIDS ha sviluppato due linee di ricerca relative ai finanziamenti ottenuti dal Programma Nazionale:

- studio delle caratteristiche di sequenza della proteina gp120 di isolati di HIV sottotipo C da individui a diverso stadio della malattia e loro correlazione con la resistenza alla neutralizzazione. Questo studio è stato eseguito su 72 pazienti allo stadio iniziale, cronico e tardivo della malattia. Lo studio ha messo in evidenza un aumento della lunghezza delle sequenze delle regioni variabili V1 e V4 e un aumento del numero dei PNGS in queste regioni, durante lo stadio cronico della malattia. Inoltre ha evidenziato una diminuzione della carica elettrica totale nella regione V5 nel passaggio dallo stadio iniziale allo stadio cronico e un aumento della carica positiva dallo stadio cronico allo stadio tardivo. Queste variazioni riflettono meccanismi di difesa del virus indotti dalla pressione selettiva della risposta immunitaria;
- studi virologici, immunologici e genetici su popolazioni di cittadini migranti in Italia. Le attività hanno compreso la selezione di una prima serie di 100 pazienti da centri clinici italiani, provenienti dall'America Latina, Africa Occidentale, Asia ed Europa dell'Est, la raccolta dei relativi campioni e lo studio per l'identificazione del sottotipo infettante, l'analisi delle mutazioni di resistenza e l'identificazione delle infezioni recenti/tardive. I risultati preliminari hanno messo in evidenza la presenza di sottotipi di HIV-1 non comuni in Italia e di virus ricombinanti.

– *Sperimentazioni cliniche* (finanziate dal Ministero della Salute, MAE e dall'AIFA)
Nel corso del 2012, si sono conclusi i due studi osservazionali prospettici (attivati nel 2007), in soggetti HIV+ in trattamento HAART (ISS OBS T-002) o asintomatici (ISS OBS T-003), che avevano l'obiettivo di approfondire le conoscenze sul ruolo della risposta immunitaria naturale alla proteina Tat nella progressione della malattia da HIV.
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 *debulking* convenzionale in pazienti con *Classic Kaposi Sarcome* (CKS) avanzato, attivata nel 2008.
Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute è stato concluso un progetto volto a determinare gli effetti degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione o recidiva della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*, CIN) in donne non infettate da HIV. In particolare, sono stati effettuati studi volti a valutare la capacità degli HIV-PI di prevenire la progressione di lesioni CIN e/o di promuoverne la regressione e, in parallelo, studi clinico-epidemiologici

propedeutici ad una sperimentazione clinica di tipo *proof-of-concept*, volti a valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea e necessari a definire con esattezza la popolazione target, il disegno e la durata dello studio e la sua dimensione campionaria.

La sperimentazione clinica di fase II terapeutica del vaccino Tat in soggetti HIV+ in trattamento con HAART (ISS T-002), attivata nel 2008 in 11 centri clinici italiani, è stata completata dopo il raggiungimento delle 48 settimane di osservazione. Sono stati così confermati i risultati preliminari dello studio (Ensoli *et al.*, *PLoS ONE* 2010), che suggerivano un ruolo di rilevanza dell'immunizzazione con la proteina Tat sull'immunoricostituzione dei pazienti HIV+ in HAART. Inoltre, dopo la chiusura della sperimentazione clinica ISS T-002 si è proceduto all'attivazione di uno studio osservazionale per l'estensione del monitoraggio dei pazienti per ulteriori tre anni.

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. Nell'ambito di questo nuovo approccio vaccinale, nel 2012 è proseguita la sperimentazione clinica preventiva di fase I in tre centri clinici in Italia.

Infine, 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 Programma, che comprende anche un *trial* di fase II terapeutico con il vaccino Tat in Sudafrica, è descritto nel suo dettaglio nel paragrafo concernente le attività internazionali extraeuropee del Centro Nazionale AIDS.

– *Progetto Europeo Europrise*

A livello europeo nel 2012 il Centro, sulla base della vasta esperienza acquisita nel coordinamento di progetti Europei (AVIP, MUVAPRED), ha continuato la propria partecipazione al progetto europeo Europrise (*Network of Excellence*, NoE), il cui obiettivo principale è quello di riunire insieme i maggiori scienziati europei nel campo dei vaccini contro l'HIV/AIDS e dei microbicidi allo scopo di coordinare le attività di prevenzione contro l'infezione da HIV. I partner nel consorzio Europrise, tra i quali il CNAIDS, sono coordinatori di 14 progetti finanziati dalla CE nell'ambito del VI Programma Quadro e rappresentano ben 122 Istituzioni di 22 paesi diversi. Il CNAIDS, in particolare, partecipa al progetto in due *Workpackage* (WP) focalizzando le proprie attività:

- alla identificazione, allo sviluppo e alla validazione di un *gold standard* per il test di neutralizzazione (HIV e SIV);
- allo sviluppo, standardizzazione e validazione di saggi per il monitoraggio delle risposte cellulo-mediate (ELISPOT, determinazione intracellulare di citochine/chemochine);
- alla validazione dei metodi per il monitoraggio virologico quantitativo nella scimmia;
- allo sviluppo di reagenti e alla standardizzazione di saggi (ADCC) per identificare nel modello del primate non umano i marcatori umorali della progressione clinica dell'infezione e delle risposte umorali potenzialmente associate alla protezione;
- a studi comparativi di neutralizzazione e ADCC in plasmi di pazienti infettati con ceppi diversi di HIV-1 (ADCC Network).

A livello internazionale extraeuropeo, le principali attività del Centro sono state le seguenti:

– *Accordo ISS/NIH* (Programmma Italia/USA finanziato per le due controparti da ISS e NIH).

Il Centro è promotore della cooperazione ISS/NIH per lo sviluppo di approcci preventivi (vaccino) e terapeutici contro l'HIV/AIDS. Il programma, iniziato nel 1998, è stato rinnovato tra i due governi il 17 aprile 2003. Grazie ai finanziamenti ottenuti nel

dicembre 2010 sono state iniziate le attività previste in questi due progetti biennali, che proseguiranno nel corso del 2013. Il primo progetto (*Tat and Env bind to form a novel HIV entry complex that targets cells at the portal of entry: implications for the development of preventative and therapeutic intervention against HIV/AIDS*) è volto ad elucidare aspetti chiave dell'interazione fra le proteine Tat ed Env nella patogenesi dell'infezione da HIV-1. A questo riguardo, esperimenti condotti nel 2011 e nel 2012 hanno dimostrato che Tat, una volta complessatosi ad Env, è in grado di modificare il *pathway* di entrata di Env rendendolo dipendente dalle stesse integrine avb3, a5b1 e avb5 che mediano l'internalizzazione di Tat e impedendo al contempo il riconoscimento di Env da parte dei recettori naturali (C-type lectin receptors) presenti sulle cellule dendritiche. Il risultato è un aumento della suscettibilità e della permissività di queste cellule all'infezione. I risultati di questo studio sono stati oggetto di pubblicazione (Monini *et al.*, *PLoS ONE* 2012).

L'ulteriore approfondimento dello studio degli effetti della formazione del complesso Tat/Env sull'internalizzazione di HIV, la trasmissione del virus, e il processamento degli antigeni virali in queste cellule contribuirà ad una migliore comprensione della patogenesi virale. Il progetto di cui sopra si propone di definire gli aspetti strutturali, biochimici e biologici del complesso Tat/Env. Fra questi, è importante da ricordare gli studi di *modeling docking* e la determinazione della struttura cristallografica della proteina Tat complessata all'oligomero della proteina Env, studi che si avvarranno della collaborazione con il Prof. Tahirov dell'Università del Nebraska, che ha recentemente pubblicato la struttura cristallografica di Tat complessato con pTEF e con il quale è stato recentemente ratificato un accordo di collaborazione. Questi studi saranno propedeutici per il raggiungimento del secondo obiettivo del progetto rappresentato dallo sviluppo razionale di nuovi approcci per un vaccino contro l'HIV/AIDS, così come di nuove metodologie per misurare l'attività neutralizzante e antivirale in genere degli anticorpi anti-HIV. A questo riguardo, sono stati messi a punto nuovi test *in vitro* per valutare il potere neutralizzante di sieri con attività anti-Env di HIV-1 o con attività anti-Env and anti- Tat. In particolare, il test di *uptake* della proteina Env complessata con Tat per valutare l'attività neutralizzante di anticorpi contro Env e/o Tat si è dimostrato estremamente sensibile e riproducibile e si è già cominciato ad utilizzarlo per valutare l'attività dei sieri di scimmie vaccinate con Tat ed Env, di soggetti infettati con HIV e di soggetti infettati con HIV e vaccinati con la proteina Tat. I risultati dimostrano il contributo importante degli anticorpi anti-Tat nel neutralizzare sia l'internalizzazione della proteina Env di HIV che l'infezione di cellule target in presenza di Tat con ottimi risultati, in parte già pubblicati.

- "*Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV & AIDS*" (finanziato dal MAE).
  Il Programma prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. È implementato dall'ISS tramite il CNAIDS, in cooperazione con il *Department of Health* del Sudafrica in associazione con il *South African AIDS Vaccine Initiative* (SAAVI) del *Medical Research Council* sudafricano.
  Il Programma è organizzato in tre componenti: i) rafforzamento del Servizio Sanitario del Sudafrica in siti sudafricani selezionati; ii) rafforzamento delle competenze e trasferimento tecnologico per la creazione di una struttura per la produzione in ottemperanza alla normativa GMP di vaccini in una azienda sudafricana; iii) conduzione della sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS. Nel corso del 2012, nel

quadro della Componente 1 del Programma, l'intervento è proseguito nei Distretti e Sub-distretti delle Provincie del Gauteng, Eastern cape e Mpumalanga. L'intervento, a supporto dei piani strategici Nazionale e provinciali del Department of Health Sudafricano, è stato volto a rafforzare l'espansione della terapia HAART alla popolazione infettata da HIV tramite i) supporto alle risorse umane, ii) corsi di addestramento e istruzione sul luogo di lavoro iii) rafforzamento delle cliniche pubbliche nel territorio mediante la fornitura di apparecchiature cliniche ad il rafforzamento del sistema informativo sanitario.
Nell'ambito della componente ii, nel 2012 sono proseguite e arrivate a compimento le attività di *technology transfer* alla ditta sudafricana identificata per la produzione in GMP di vaccini (Biovac), secondo il programma temporale precedentemente stabilito.
I siti di intervento identificati per l'implementazione della componente iii del programma sono il *Medunsa Clinical Research Unit* (MeCRU), dell'Università del Limpopo nella provincia del Gauteng, e il *Walter Sisulu University HIV Vaccine Research Unit* (WSU-HVRU) dell'Università di Walter Sisulu, a Mthatha nella Provincia dell'Eastern Cape. In entrambi i siti, nel corso del 2012 sono continuate le attività di potenziamento delle capacità di ricerca clinica e di laboratorio, di miglioramento dei servizi sanitari alla popolazione e di potenziamento delle infrastrutture cliniche e di laboratorio. In particolare, a MeCRU è stato condotto e si è concluso uno studio osservazionale mirato a valutare la prevalenza di anticorpi anti-Tat in 500 individui HIV-positivi e, nei partecipanti di sesso femminile (circa il 70%), anche uno studio per identificare l'infezione da HPV. Lo studio osservazionale è stato effettuato in preparazione del *trial* clinico terapeutico di fase II con il vaccino basato sulla proteina Tat di HIV-1, che ha visto i primi arruolamenti all'inizio del 2012. Sempre nell'ambito delle attività preliminari all'esecuzione del *trial* clinico, nel 2012 sono continuate le attività di *capacity building* e *tecnology transfer* nel sito WSU-HVRU per la sua capacitazione alla la conduzione dello studio osservazionale. Alla fine del 2012, il sito è stato qualificato per la conduzione di questo studio.

A partire dal 2010 il Centro Nazionale AIDS conduce progetti di prevenzione finanziati dalla CE, dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Interno:

- *Progetti "L'Italia in Europa: studio nazionale basato su indicatori dell'ECDC".*
  Una serie di progetti, finanziati dal Ministero della Salute è iniziata nel 2010, sotto il coordinamento del CNAIDS e in collaborazione con alcune Associazioni della Consulta per la lotta contro l'AIDS. I progetti nascono dalla necessità di far fronte all'impegno preso dal nostro Paese di presentare agli organismi internazionali i dati italiani in merito alle strategie di contenimento dell'infezione da HIV/AIDS e ai programmi di prevenzione, di assistenza, cura e di ricerca. Obiettivo di questi progetti era di condurre degli studi che rilevassero e permettessero una comparazione dei seguenti dati tra alcuni gruppi vulnerabili (uomini che fanno sesso con altri uomini - MSM, migranti, persone che assumono sostanze d'abuso):
  - percentuale di accesso al test per la diagnosi di HIV;
  - accesso a programmi di prevenzione;
  - accesso a informazioni corrette su HIV;
  - percentuale di utilizzo del condom/preservativo;
  - stima della prevalenza dell'infezione da HIV;
  - proporzione di infezioni recenti tra le diagnosi di infezione da HIV.

  Questi progetti nascono per rispondere alle indicazioni dell'ECDC e dell'Assemblea Generale dell'ONU sull'AIDS (*United Nation General Assembly Special Session,* UNGASS) di armonizzare lo studio degli indicatori utili a valutare l'efficacia degli interventi di prevenzione e sorveglianza attuati nei diversi Paesi europei.

- *Studio per la determinazione di indicatori di prevenzione dell'infezione da HIV, definiti dall'ECDC e dall'UNGASS, in un campione di popolazione degli Istituti di Detenzione in Regioni Italiane Finanziato dal Ministero della Salute e coordinato dal Centro Nazionale AIDS*, in collaborazione con:
  - l'Ufficio III Servizi Sanitari, Direzione Generale dei Detenuti e del Trattamento, Dipartimento Amministrazione Penitenziaria, Ministero della Giustizia;
  - i siti clinici dell'Ospedale Belcolle di Viterbo, dell'Università degli Studi di Sassari, dell'Azienda Ospedaliera S. Paolo di Milano;
  - i Servizi sanitari penitenziari della ASL Genova 3, di Modena, di Viterbo;
  - i Servizi penitenziari della Regione Sardegna, della Regione Lombardia, della Regione Calabria.

  Obiettivo del progetto è determinare la presenza di infezioni da HIV recenti e i sottotipi di HIV circolanti nella popolazione detenuta negli Istituti Penitenziari di alcune Regioni (Puglia, Lazio, Calabria, Emilia Romagna, Liguria, Lombardia, Sardegna). Si intende, inoltre, valutare la fattibilità di programmi di prevenzione mirati, secondo gli indicatori ECDC/UNGASS da poter estendere in altre realtà regionali, attraverso accordi con il Ministero della Giustizia, e nel pieno rispetto dell'autonomia organizzativa regionale.
  Lo studio potrà essere realizzato anche attraverso l'utilizzo della base di dati, forniti dai progetti in via di attuazione presso l'ISS, relativi agli studi nazionali basati su indicatori dell'ECDC.

# Descrizione dei Reparti

## Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo

Il Reparto è organizzato in due Unità funzionali integrate (Epidemiologia e risposta immune umorale e Patogenesi e immunità cellulo-mediata). Nel Reparto vengono effettuati studi epidemiologici, virologici, immunologici e patogenetici dell'infezione da HIV nelle popolazioni dei Paesi in via di Sviluppo, indirizzati ad incrementare la conoscenza della storia naturale dell'HIV/AIDS in contesti sociali economicamente meno avanzati e caratterizzati da peculiari aspetti ambientali e culturali e condizioni igienico-sanitarie non al livello dei Paesi Occidentali. A questo proposito nel corso del 2012 sono proseguiti, nell'ambito del Programma Nazionale AIDS, studi di caratterizzazione delle varianti di HIV ottenute da pazienti sudafricani e dello Swaziland a differenti stadi della malattia. In particolare, le varianti sono state caratterizzate per il sottotipo e per le caratteristiche di sequenza della lorro proteina gp120 del rivestimento esterno del virione. Le caratteristiche di sequenza erano i) lunghezza della sequenza aminoacidica delle differenti regioni variabili e costanti della gp120; ii) presenza di siti putativi di N-glicosilazione (PNGS) in ciascuna regione; iii) carica elettrica netta, positiva e negativa di ciascuna regione, presenza di siti a pressione selettiva positiva, interazioni tra regioni della gp120. Queste attività hanno portato alla pubblicazione, nel 2012, di alcuni dei risultati ottenuti e alcuni dati sono in attesa di pubblicazione nel 2013. Il Reparto è coinvolto, inoltre, in attività di *capacity building* in Paesi in via di Sviluppo. Ciò è di basilare importanza nei siti in Africa presso i quali si prevede di condurre future sperimentazioni cliniche con vaccini contro l'HIV/AIDS. A questo proposito, nell'ambito di un Programma finanziato dal MAE, mirato a supportare le strategie di contenimento dell'infezione attuate dal governo sudafricano, il personale del Reparto è stato coinvolto, nel 2012, nella conduzione di un *trial* clinico terapeutico di fase II in Sudafrica, diretta dal Centro Nazionale AIDS con il vaccino contro

l'HIV/AIDS, basato sulla proteina Tat di HIV-1 (trial ISS T-003). Le attività del Reparto in questo ambito sono state: i) conduzione di attività di rafforzamento delle infrastrutture e delle capacità cliniche e di laboratorio dei due siti in Sudafrica coinvolti nel trial; ii) supporto sul campo ai centri clinici sudafricani coinvolti nel Progetto alla conduzione del *trial* (in doppio cieco su 200 volontari) e all'esecuzione di uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) su 700 partecipanti HIV-positivi mirato alla valutazione della prevalenza di anticorpi anti-Tat; iii) conduzione, sul campo, di attività di supporto al Governo sudafricano centrale e provinciale per l'offerta di servizi sanitari correlati alla somministrazione di farmaci antiretrovirali.

Altre attività del Reparto riguardano studi virologici ed epidemiologici in popolazioni selezionate con comportamenti a rischio di infezione da HIV residenti in Italia, quali, migranti, tossicodipendenti e popolazione reclusa, allo scopo di monitorare prevalenza e incidenza dell'infezione da HIV e sottotipi di HIV circolanti.

## Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia

Il Reparto è organizzato in quattro Unità funzionali integrate (Infettività Virale, Immunità Umorale, Immunità naturale e Acquisita Cellulo-mediata, *Cross-Talk* Sistema Immune e Vascolare) che svolgono studi di base nel campo dell'infettività di HIV, dell'immunità umorale, dell'immunità cellulo-mediata naturale e acquisita, e delle relazioni funzionali che intercorrono tra il sistema vascolare e il sistema immune nel corso dell'infezione da HIV e altri patogeni, quali i virus oncogeni associati ai tumori AIDS-relati, o in risposta ad immunogeni, quali antigeni di HIV/SIV. Sulla base di questi studi, il Reparto sviluppa e/o valida nuovi immunogeni e nuove strategie di vaccinazione sistemica e mucosale contro l'HIV/AIDS, per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche innovative applicabili all'uomo. Il Reparto include il *Core Lab* di immunologia del Centro. In questo contesto, il Reparto sviluppa, valida e attua saggi standardizzati per la caratterizzazione delle risposte umorali e delle risposte cellulari nel campo sia dell'immunità naturale che adattativa, *in vitro* ed *ex vivo*. Le principali attività del Reparto sono volte a determinare gli effetti di Tat sulla infettività di HIV, sull'attività immunomodulatoria delle cellule dendritiche ed endoteliali, sul proteasoma e il processamento degli antigeni, a studiare le risposte innate e adattative cellulari in risposta all'infezione da HIV o immunizzazione con vaccini basati su Tat, a sviluppare immunogeni di nuova concezione basati su Tat ed Env modificati, a determinare il ruolo di Tat nell'induzione/modulazione di risposte anticorpali neutralizzanti, nonché a sviluppare terapie innovative contro l'angiogenesi e i tumori associati e non all'infezione da HIV.

## Reparto Patogenesi dei retrovirus

Il Reparto sviluppa essenzialmente le seguenti tre linee di ricerca:

- Studio degli effetti patogenetici delle proteina regolatoria Nef di HIV.
- Ingegnerizzazione di piccoli RNA interferenti (short RNAi) al fine di incorporarli specificamente in esosomi. Questi verranno utilizzati successivamente come veicoli di nuovi terapeutici. Un successo in questo campo potrebbe avere un impatto notevole nello sviluppo delle terapie sperimentali basate sugli RNAi.
- Sviluppo di una piattaforma vaccinale CTL dove gli antigeni proteici vengono fusi al C-terminale di Nefmut (un mutante della proteina Nef di HIV-1 isolato nel nostro laboratorio) per essere incorporati negli esosomi, sfruttando la capacità di questo mutante di incorporarsi ad alti livelli negli esosomi. La piattaforma vaccinale che il Reparto sta sviluppando potrà contribuire a rispondere all'urgente necessità di sviluppare nuove

strategie contro tumori non trattabili e malattie virali per cui ancora non esistono efficaci vaccini.

## Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani

Il Reparto affronta tematiche di ricerca di base, di patogenesi dell'infezione con *Simian Immunodeficiency Virus* (SIV), virus chimerici SIV/HIV (SHIV) e HIV e di ricerca applicata sulla immunogenicità ed efficacia di nuovi approcci preventivi e terapeutici contro l'HIV/AIDS, che saranno in seguito trasferiti per la loro applicabilità in *trial* clinici. In particolare, le attività del Reparto sono indirizzate a studi di patogenesi delle infezioni virali e retrovirali (infettività e tropismo virale, caratterizzazione di varianti virali emergenti nelle fasi precoci dell'infezione mucosale) e allo studio delle interazioni virus-ospite con particolare riguardo al profilo genetico (MHC). Parte delle attività sono focalizzate sullo studio della replicazione di isolati primari di HIV-1 in DC, macrofagi e linfociti T CD4+ mediante l'utilizzo di ceppi CCR5-tropici (M-tropici), CXCR4-tropici (T-tropici) e CCR5/CXCR4-tropici (dual-tropici). Nel corso del 2012, sono state generate cellule (CEM-NKr, 293T) ingegnerizzate per esprimere sulla membrana cellulare proteine di HIV quali Tat ed Env (gp140 e gp160 di *clade* B e C). Tali cellule rappresentano un utile reagente per studi immunologici e di *binding* di anticorpi e per studi virologici.

Nel corso del 2012 sono continuati gli studi sul profilo delle sottoclassi di IgG in plasmi di scimmie vaccinate e non con diverso outcome virologico dopo challenge con SHIV. Il Reparto ha continuato gli studi miranti alla generazione e allo sviluppo di anticorpi ricombinanti a scopo terapeutico. In tale ambito, RNA estratto da linee cellulari selezionate di scimmia e producente anticorpi anti-Tat e -Env, è stato amplificato e clonato. I cloni rappresentanti regioni costanti (FC, n=10 cloni) e variabili (VH, n=7 cloni e VL, n=9 cloni) di Ig sono stati sequenziati. Nel corso del 2012 sono iniziati i lavori miranti all'assemblaggio delle sequenze e al loro clonaggio in vettore di espressione per la produzione di scFv e la loro caratterizzazione (*binding*, attività biologiche e attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, Tat rescue, saggio della inibizione della fusione cellulare).

Nel campo della patogenesi il lavoro si è focalizzato all'identificazione del genoma virale nel tratto genitale maschile e in altri distretti linfoidi e non linfoidi di scimmie incluse in diversi trials di vaccino preventivo (collaborazione con Università Sapienza e ISS). Nel corso del 2012, seppure i progetti Europei a cui il Reparto ha dato il proprio contributo siano stati chiusi, è continuata, tuttavia, la partecipazione in diversi network ("ADCC Network" e "SIV/NEUT Network" e CD4 study) miranti alla standardizzazione di metodiche e generazione di reagenti standard necessari per lo studio delle risposte umorali in scimmie/pazienti infettati arruolati in diversi trials preclinici e clinici. Questi studi, riportati nel piano triennale 2012-2014, sono stati oggetto di progetti scientifici finanziati (Progetto Nazionale AIDS, progetto di collaborazione scientifica Italia/USA).

Il Reparto sulla base della propria specifica esperienza, ha continuato il lavoro mirante alla determinazione quantitativa di HIV-1 in campioni biologici di pazienti arruolati in trial clinici. Oltre allo sviluppo di nuove metodologie molecolari e biologiche intese a studiare aspetti dell'immunità acquisita e innata, in qualità di core-lab di virologia il Reparto sviluppa e standardizza metodiche finalizzate al rilevamento di virus, anticorpi o proteine in campioni biologici di scimmie (sangue e tessuti) con metodiche di biologia cellulare, molecolari e istologiche. Da questo punto di vista è stata standardizzata una metodica ELISA per la visualizzazione in chemiluminescenza del legame antigene-anticorpo.

Nel 2012, il Reparto ha continuato le attività di formazione di studenti del corso biennale di Laurea specialistica fornendo ai candidati una formazione completa nella gestione autonoma di un progetto di ricerca che sia applicabile in campo biomedico/clinico.

Le attività svolte dal Reparto nel corso del 2012 hanno prodotto due pubblicazioni su riviste internazionali *peer reviewed.*

## Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione)

Il Reparto è costituito da quattro Unità funzionali integrate: Laboratorio Centralizzato di Immunologia e Virologia per le Sperimentazioni Cliniche (Unità di laboratorio congiunta ISS/IFO San Gallicano), Clinical Trial Management, Analisi e validazione dati, Validazione Preclinica.

Le attività del Reparto sono centrate sulla preparazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche volte alla valutazione di candidati vaccinali innovativi per la prevenzione e la terapia dell'HIV/AIDS.

In particolare le attività del Reparto includono:

- Gli studi di tossicologia dei candidati vaccinali nei modelli dei piccoli animali (roditori).
- La preparazione della documentazione tecnico-scientifica relativa alla richiesta di approvazione all'uso nell'uomo di nuovi candidati vaccinali.
- La preparazione della documentazione tecnico-scientifica e clinica necessaria per l'attivazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche.
- La conduzione di sperimentazioni cliniche di fase I/II, compreso il coordinamento e il monitoraggio delle attività realizzate nei centri clinici, anche attraverso la collaborazione con *Contract Research Organization* (CRO).
- La realizzazione di test immunologici e virologici previsti nelle fasi di pre-screening, trattamento e follow-up dei volontari/pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche (*Core Lab* di Immunologia e Virologia).
- La standardizzazione e la validazione di test immunologici specifici per la valutazione di candidati vaccinali (ISS-*Core Lab* di Immunologia e Virologia).
- L'analisi statistica dei dati relativi agli studi preclinici e clinici.
- La preparazione di specifiche relazioni tecniche e documentazione finale relativa alle sperimentazioni cliniche.

# 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 nelle propria sede che nelle regioni che ne fanno richiesta. Nel 2010 è stato avviato un Master Universitario di II livello in Epidemiologia Applicata nella Regione Sardegna per la formazione del personale dei Centri di Epidemiologia nella ASL.

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 2013 il Centro include circa 153 persone, di cui 89 a tempo indeterminato, più un comandato e un distaccato, 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.

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 2012 ne risultano attive nel Centro 126 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca). Il numero di convenzioni per anno di calendario dal 2002 al 2012 è molto variabile e non è proporzionale all'importo generale del finanziamento disponibile, tuttavia il numero di convenzioni attive per anno di calendario è in diminuzione. Nel 2012 il Centro ha effettuato 904 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 che aumenta in modo proporzionale ai finanziamenti e che dovrà essere sostenuta nel futuro.

## Resoconto attività 2012

Si riporta di seguito la descrizione dell'attività del CNESPS relativa all'anno 2012 diviso in strutture:

*Direzione*

- Attività di gestione

  Presso le segreterie di Direzione si sono svolte le attività amministrative a supporto della gestione del Centro, in particolare con riferimento alla stipula di convenzioni e accordi di collaborazione (nel 2012 risultano attive 126 convenzioni), di liquidazione delle missioni (nel 2012 sono state effettuate circa 904 missioni/rimborsi) dei mandati di pagamento per spese di funzionamento e per risorse umane aggiuntive. Tale attività non è irrilevante, non solo in termini di quantità di impegni presi, ma soprattutto in un contesto di norme e prassi in continua modifica. In questo contesto la Direzione non produce gli atti formali dovuti ma esplica anche attività di interfaccia tra i gruppi che svolgono lavoro scientifico e l'amministrazione centrale dell'ISS, identificando anche opportune soluzioni a problemi comuni. La Direzione ha sostenuto con risorse del Centro, ove necessario, le attività di formazione programmate.

  Presso la Direzione è disponibile anche un servizio documentazione e un servizio di grafica che hanno collaborato con i ricercatori nella preparazione di materiale documentale, nella registrazione delle pubblicazioni e relative autorizzazioni (nel 2012 354 pubblicazioni già registrate) e di materiale divulgativo (poster e locandine eventi).

- Attività scientifiche
  Il direttore ha svolto attività scientifica (spesso in collaborazione con i vari reparti) su progetti di cui mantiene la responsabilità: Sorveglianza delle reazioni avverse dopo vaccinazione anti HPV, Sistema di Sorveglianza Passi, messa a punto di un sistema di monitoraggio per la salute degli anziani, cooperazione internazionale nel sistema di vigilanza e allerta verso malattie infettive e infezioni emergenti o riemergenti sporadiche o epidemiche, Piano Nazionale Esiti, attivazione di una rete epidemiologica nella Regione Sardegna per la realizzazione degli interventi di prevenzione e monitoraggio dei risultati basata sui centri epidemiologici aziendali (CEA), analisi delle raccolte dati esistenti e ingegnerizzazione/reingegnerizzazione dei flussi dei dati di interesse sanitario nazionale, supporto alle capacità di analisi e di scambio di tempestive informazioni tra operatori sanitari sui temi di epidemiologia e sanità pubblica, supporto alla gestione delle attività di sorveglianza e di comunicazione in ambiti rilevanti di sanità pubblica, indagine conoscitiva sulle strutture deputate all'erogazione dei servizi di prevenzione in Italia. Durante il 2012 il Centro è stato particolarmente attivo nell'attività di supporto alle regioni e per la redazione dei piani regionali di prevenzione e al Ministero per la messa a punto di strumenti di valutazione.
  Inoltre il Direttore ha partecipato come membro a varie Commissioni Nazionali, ai lavori dell'Agenzia Europea EMA, come membro del *Vaccine Working Party*.
  La Direzione inoltre partecipa attivamente al mantenimento del sito web Epicentro rivolto agli operatori sanitari con aggiornamenti settimanali. È stato istituito un Comitato Scientifico di redazione per il sito web. Nel 2012 sono stati pubblicati 45 numeri. Il sito Epicentro ha registrato circa 7100 accessi al giorno.
- Unità di formazione e comunicazione
  È continuata l'interfaccia con l'URE per la programmazione annuale delle attività di formazione del Centro (33 corsi). Sono state completate le attività del progetto PinC concluso il 29 luglio 2012 e è stata realizzata la distribuzione dei materiali, la formazione a distanza e i pacchetti formativi sulla comunicazione per la promozione della salute e sul counselling per la promozione di stili di vita salutari; è stato perfezionato il sito web. Il 21 e 22 giugno 2012 si è svolta la manifestazione nazionale "Le sfide della promozione della salute: dalla sorveglianza agli interventi sul territorio" a Venezia. Sono state sviluppate le attività del tavolo di lavoro per la ricognizione delle iniziative sul territorio e per l'identificazione delle "buone pratiche". È continuato il supporto alla costituzione della rete epidemiologica regionale: completato il Master di II livello in epidemiologia applicata in Sardegna e avviato in Calabria. Passi d'Argento in 17 regioni/PA italiane con la realizzazione di materiali di comunicazione. Procede il BEN. Si è concluso il Progetto Cooperazione internazionale nel sistema di vigilanza e allerta verso malattie infettive. Supporto a regioni e Ministero Salute per la valutazione dei PRP. Indagine conoscitiva nelle regioni italiane in collaborazione con l'AGENAS. Progetto europeo TELL ME. Collaborazione come Unità Operativa Progetto VALORE (HPV).
- Gruppo di lavoro Sistema di Sorveglianza PASSI.
  Le quattro linee principali lungo le quali si sono articolate le attività svolte nel 2012 sono state:
  - Messa a sistema
    Sostenuta e alimentata l'interazione vitale tra sistema informativo, network, formazione e comunicazione; programmazione e rendicontazione trasparenti e condivise nei diversi nuclei di lavoro (staff centrale, gruppo di esperti, coordinamento nazionale); incontri trimestrali coi referenti locali in forma di Workshop tematici accreditati.

- Stabilizzazione
  Erogate attività di supporto *ad hoc* (a carattere formativo, metodologico, ecc.) in vari ambiti per regioni con performance sotto media per migliorane l'efficienza.
- Attenzione alla qualità della rilevazione e dei dati
  Effettuate analisi particolari (ritardi nel caricamento, ecc.) e fornito feedback periodico alle regioni sull'andamento della raccolta continua di dati.
- *Sviluppo degli utilizzi dei risultati*
  Collaborazione con altri gruppi di lavoro (es. con l'Osservatorio Nazionale Screening – ONS per gli screening e con il Progetto Integrazione, Gestione e Assistenza per la malattia diabetica – IGEA per il diabete); pagine web costruite con modalità iterativa (pubblicazione on line del report nazionale "spacchettato" in sezioni con approfondimenti, integrazioni di dati e focus); comunicazione a livello locale, anche in funzione di occasioni opportune (Giornate di salute, ecc.); comunicazione con comunità scientifica e gruppi professionali; adattamento a esigenze locali (sviluppo del CoMeTeS nella Regione Abruzzo).

*Reparto Epidemiologia clinica e linee guida*

Le attività si sono svolte nell'ambito delle seguenti aree di ricerca:

- Epatiti: sorveglianza e prevenzione delle epatiti virali acute (sistema SEIEVA); sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia; storia naturale dell'epatite C; studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 19 anni dalla somministrazione; studio del ruolo di HCV e HBV nelle emolinfopatie (progetto oncologia); studio d'incidenza dell'infezione da HCV tra i tossicodipendenti afferenti ai SerT; epidemiologia dell'epatite C dopo il raggiungimento della sicurezza delle donazioni di sangue (dati SEIEVA 2003-2010).
- Linee guida: diagnosi e terapia della malattia di Parkinson; il trattamento della psoriasi nell'adulto.
- Studi su aspetti etici della ricerca: esame critico e interpretazione della normativa sulla protezione dei dati personali nella ricerca; produzione di materiale didattico per l'etica della ricerca con esseri umani.

*Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari*

- Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari
  - Attività di ricerca eziologica: è iniziato il follow-up sullo stato in vita delle coorti del progetto Cuore; sono state determinate glicemia, creatininemia, colesterolemia sulla coorte OEC-1998 per lo studio sul ruolo della glicemia nella valutazione del rischio cardiovascolare (progetto Italia-USA); è stata realizzata l'analisi sulla relazione tra malattia renale cronica e rischio cardiovascolare, l'analisi sul ruolo predittivo della pressione arteriosa sistolica e/o diastolica nelle diverse fasce di età e la metanalisi sulla associazione fra fattori infiammatori (Proteina-C reattiva – PCR, fibrinogeno), altezza e mortalità totale/malattie cardiovascolari; è iniziata la preparazione del file delle coorti longitudinali italiane per la realizzazione del progetto "Svantaggi socio-economici e relativi esiti di salute".
  - Attività di sorveglianza: si è conclusa la *Health Examination Survey* – HES (2008-2012), sono stati determinati centralmente assetto lipidico/glicemia/escrezione di sodio e potassio, è stata realizzata l'analisi dei dati per regione (www.cuore.iss.it); è stato realizzato il software per l'appaiamento di fonti di informazioni diverse, la validazione e l'applicazione dell'algoritmo diagnostico per il registro di popolazione per gli eventi cardiovascolari.

- Formazione: è stato realizzato il piano di formazione sulla prevenzione secondaria dell'ictus per i medici di medicina generale (corso di formazione dei formatori e pubblicazione di materiale per lo svolgimento dei corsi); in Abruzzo, in Sicilia, in Puglia sono stati realizzati sette corsi per il piano di formazione per l'uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare.
- Prevenzione e promozione della salute: nell'ambito del progetto "MENO-SALE-PIU-SALUTE" per la valutazione delle azioni di riduzione del consumo di sale nella popolazione italiana è stato realizzato l'esame di due campioni di popolazione con relativa raccolta ed esame delle urine 24h.
- Banca Biologica: sono stati archiviati i campioni biologici della HES; si è provveduto alla manutenzione della Bio Banca CNESPS.

– Valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari
  - Programma PROGRESSI: sono state concluse le attività e le sperimentazioni previste nel progetto. Il sito web dedicato al Progetto è stato aggiornato con nuovi risultati e documenti relativi alle attività svolte e messo a disposizione del Ministero della Salute per la diffusione dei risultati del SiVeAS. È stato pubblicato un Report sui risultati finali delle sperimentazioni.
  - Studio OBSERVANT: sono proseguite le attività dello studio relativamente alla raccolta dati, *data management*, *survey* sulle caratteristiche strutturali dei Centri coinvolti. Sono stati pubblicati i primi risultati su una rivista scientifica internazionale (*Int J of Cardiology*).
  - PNE e PNE2: sono proseguite le attività di collaborazione con AGENAS per la sperimentazione dell'uso di sistemi informativi regionali per la creazione di nuovi indicatori in specifiche aree di interesse (tumori e diabete).
  - *"TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients"*: sono in corso le prime attività che riguardano la raccolta retrospettiva di dati Aortic Valve Replacement – AVR e valvuloplastiche.
  - "*Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement*" coordinato dalla Regione Emilia Romagna: è stato finalizzato il protocollo e implementata la sezione del sito per la raccolta dati.
  - È stato siglato l'Accordo di Collaborazione con IACPR-GICR (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e preventiva) per la conduzione di studi sulla gestione dei pazienti nel post-infarto.
  - Formazione: è stato organizzato il corso annuale sulla valutazione d'esito "Valutazione comparativa degli esiti di interventi sanitari: dai Clinical Trial agli studi osservazionali", consolidata la collaborazione con l'Ufficio di Statistica per la organizzazione e conduzione di un corso di formazione sui package statistici e garantita la presenza al modulo finale del Master di Epidemiologia della Regione Sardegna.

*Reparto Epidemiologia dei tumori*

È stata condotta l'analisi preliminare dei dati dello studio EUROCARE-5 sulla sopravvivenza dei tumori in Europa. È iniziata la fase di pubblicazione dei risultati con la stesura e la condivisione con i partner di un piano di pubblicazione complessivo. È proseguita l'attività relativa allo sviluppo di un sistema informativo sul cancro sia a livello italiano che europeo nell'ambito della *Joint Action* europea EPAAC e dei Progetti Finalizzati 2009. Sono stati condotti diversi progetti in collaborazione con la rete dei registri tumori italiani: stime di indicatori, studio dei costi della patologia oncologica, analisi e diffusione dei dati di sopravvivenza e prevalenza, valutazione di indicatori di esito (in collaborazione con Agenas), e

sviluppo di reti internazionali (Euromed ed EPAAC). È stata completata la fase di rilevazione della mortalità per lo studio di sorveglianza epidemiologica dei tumori nei militari impegnati in Bosnia e Kosovo.

È proseguita la collaborazione alle attività di analisi e presentazione dei risultati dello studio INTERPHONE (esposizioni diverse dall'uso del telefono cellulare).

Sono stati sottoposti per pubblicazione 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.

È proseguita l'attività connessa al progetto Transexpo Feasibility in Italy (fascicolo 11US/4-Italia-USA), la cui data di scadenza è stata posticipata al 31/12/2013. Gli sviluppi del progetto sono stati presentati al II Convegno Nazionale "Interazioni fra Campi Elettromagnetici e Biosistemi (Bologna 28-6-2012) e al meeting internazionale TransExpo (Barcellona, 20-21 settembre 2012).

È proseguita l'attività di collaborazione al progetto COSMIC, con la partecipazione alla stesura del manoscritto "*Mortality from cancer and other causes in commercial airline crew: a pooled analysis of cohort study from ten countries*" (inviato per pubblicazione).

È proseguita l'attività di monitoraggio, sintesi e divulgazione delle evidenze scientifiche sui rischi da esposizione a campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa (ELF) e a radiofrequenza (RF).

È proseguita la partecipazione alle attività del Comitato Scientifico dell'ICEmB (Centro Interuniversitario Interazioni tra Campi Elettromagnetici e Biosistemi, http://www.icemb.org/).

*Reparto Epidemiologia genetica*

È stato mantenuto e promosso il Registro Nazionale Gemelli con la relativa Banca Biologica. I gemelli arruolati a fine dicembre 2012 sono circa 25.000. Sono stati completati gli studi riguardanti l'ipomania, i tratti di tipo schizofrenico e la loro relazione con i disturbi dello spettro autistico e con le caratteristiche della personalità. Sono stati pubblicati su *Stroke* e su *J Hypertens* i risultati dello studio sull'ereditabilità dell'aterosclerosi, in cui è stata stimata la componente genetica dello spessore dell'intima media delle carotidi e della rigidità delle pareti arteriose.

Continua la raccolta dati e il follow-up dello studio MUBICOS, che prevede la costituzione di una coorte di gemelli da seguire dalla nascita. Sono stati pubblicati su Pediatrics i risultati di uno studio che ha stimato la componente genetica e ambientale dell'accrescimento neonatale in gemelli pretermine.

È continuata la collaborazione per gli aspetti epidemiologici con il Registro Nazionale Ipotiroidismo Congenito (IC) e è stata avviata una nuova indagine su esposizione professionale a interferenti endocrini e patologie tiroidee. Sono stati presentati i primi dati del Registro Italiano per la Fibrosi Cistica, gestito dal Reparto in collaborazione con i centri di riferimento per la fibrosi cistica e il Registro Malattie Rare.

Nell'ambito del progetto PICCOLI+ (CCM 2011), è stata implementata, negli appositi locali del CNESPS, la banca di campioni biologici dei nati arruolati e delle loro mamme (circa 34.000 campioni, al dicembre 2012).

È continuata la attività su privacy ed etica, con particolare attenzione al problema del *biobanking* di campioni per la ricerca in epidemiologia genetica.

*Reparto Farmacoepidemiologia*

Sono state condotte attività sulla farmaco-utilizzazione con analisi sia nazionali (Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci, OSMED), sia regionali (in collaborazione con le regioni Lazio e Umbria), con l'obiettivo generale di promuovere l'appropriatezza della prescrizione farmaceutica e di migliorare le conoscenze relative al profilo di beneficio/rischio dei farmaci.

È proseguita l'attività di sviluppo di programma di gestione integrata per le malattie croniche.

È proseguita l'attività di sorveglianza attiva sulla sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria.

È stata riorganizzata l'attività di vigilanza sulle sospette reazioni avverse associate all'uso di prodotti della medicina naturale avviando un Sistema nazionale di sorveglianza.

È stato concluso uno studio eziologico formale multicentrico (con circa 150 centri in sette regioni italiane) per valutare la possibile associazione tra vaccinazione antinfluenzale stagionale (campagne 2010-2011 e 2011-2012) e sindrome di *Guillain-Barré*.

Sono state sviluppate diverse attività nel settore delle malattie neurologiche con particolare riguardo alle demenze. In particolare sono state sviluppate le attività relative al progetto "ALzheimer COoperative Valuation in Europe" (ALCOVE).

Il Reparto ha organizzato sei corsi di formazione e quattro convegni in ISS; il personale è stato inoltre coinvolto come docente o relatore in oltre 50 corsi e convegni.

*Reparto Epidemiologia delle malattie infettive*

Le attività svolte hanno incluso le seguenti aree:

- coordinamento di sistemi nazionali di sorveglianza speciale e sperimentale, delle attività di sorveglianza epidemiologica integrata dell'influenza, della sorveglianza sindromica basata sugli accessi ai Pronto Soccorso e partecipazione a reti di sorveglianza europee con invio dei dati nazionali all'ECDC;
- supporto alle autorità sanitarie locali per la realizzazione di indagini di eventi epidemici, sviluppo di un Sistema di Allerta Rapido (SAR) per informazioni tempestive sui rischi infettivi per la sanità pubblica e partecipazione al gruppo internazionale *Global Health Security Action Group – Early Alerting and Reporting* (GHSAG-EAR) per lo sviluppo di una piattaforma sovranazionale per l'allerta precoce;
- conduzione di studi epidemiologici e indagini conoscitive a livello nazionale e internazionali con particolare riguardo alle malattie prevenibili da vaccino (valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, copertura vaccinale per HPV, studio Valore, progetto europeo HProImmune, progetto europeo VENICE) e costruzione di un modello di raccolta delle coperture vaccinali a livello europeo (EVACO);
- studi epidemiologici con particolare riguardo alle sindromi influenzali (efficacia vaccinale e valutazione della sicurezza ed efficacia della vaccino pandemico in donne gravide - studio EVIS);
- partecipazione a un progetto europeo per valutare l'introduzione di misure di contenimento e mitigazione costo-efficaci per l'influenza nella UE (Fluresp);
- sviluppo di modelli matematici per valutare la diffusione di alcune malattie infettive e l'impatto di interventi di prevenzione ed elaborazione di una metodologia per stimare l'impatto delle malattie infettive nella UE (progetto europeo BoCD);
- attività per la salute di popolazioni immigrate: sorveglianza sindromica nei centri di prima accoglienza, valutazione dello spettro clinico dell'HIV e aderenza, efficacia e tollerabilità della terapia HAART e promozione dell'accesso alle vaccinazioni (PROMOVAX);
- coordinamento della rete di esperti in vaccinologia di 29 Paesi europei (VENICE 2) e della Rete di Epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei 27 paesi dell'area del Mediterraneo e dei Balcani (EPISOUTH);

- attività di formazione, tra cui corsi universitarie e corsi internazionali, corsi di formazione per gli operatori sanitari e dell'SSN, sito di addestramento nell'ambito del programma europeo EPIET e di tirocinio a livello nazionale;
- contributi tecnici alla stesura di piani, rapporti, circolari e linee guida nazionali e internazionali e risposte a richieste di pareri da parte del Ministero della Salute e delle ASL e a interrogazioni parlamentari.

*Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)*

Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa. Analisi e valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2009.

La raccolta dati è stata eseguita attraverso il sito web del Registro Nazionale, www.iss.it/rpma, attraverso l'area riservata per i centri autorizzati e registrati. Inoltre le procedure di raccolta, analisi, audit e monitoraggio sono state valutate positivamente dal prof. Karl Nygren, ex chairman dell'*European IVF Monitoring Consortium* (EIM), il registro europeo della PMA. Preparazione entro il 28 Febbraio della relazione al Ministro della Salute. Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2011. Riunione con esperti nazionali sulla tematica dell'infertilità maschile. Avviamento, gestione e monitoraggio dei seguenti progetti di ricerca:

- Strategie sinergiche per la diffusione della cultura della preservazione della fertilità nei pazienti oncologici: approccio integrato tra medicina della riproduzione e istituzioni.
- Criticità e risultati della coltura *in vitro* fino allo stadio di blastocisti in Italia.
- Progetto Salute e benessere dei giovani.

*Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti*

Le attività di ricerca del Reparto sono state dedicate nel corso dell'anno alle seguenti tematiche:

- Alcol

  Il Reparto sede ufficiale della WHO CC (WHO *Collaborating Centre Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-Related Health Problems*) e dell'ONA (Osservatorio Nazionale Alcol-CNESPS) ha realizzato come leader e in partnership con ricercatori e istituzioni nazionali, europee e internazionali numerose attività di ricerca, prevenzione e promozione della salute atte a contrastare l'uso dannoso e rischioso di alcol e a contribuire alla programmazione degli interventi e delle politiche socio-sanitarie.

  In attuazione della Legge 125/2001 l'ONA ha organizzato in collaborazione con il Ministero della Salute, la Società Italiana di Alcologia (SIA), l'Associazione Italiana dei Club Alcologici Territoriali (AICAT) ed EUROCARE Italia il convegno annuale Alcohol Prevention Day dedicato alla prevenzione algologica. Durante il convegno e nel corso dell'anno il Centro Servizi Documentazione Alcohol (CSDA) anche tramite la pagina web dedicata alla tematica www.epicentro.iss.it/alcol ha dato ampia diffusione del materiale informativo.

  Sempre in collaborazione con il Ministero è stata ideata una campagna di comunicazione rivolta ai giovani sull'uso dannoso e rischioso di alcol. La campagna è stata promossa utilizzando i mezzi di comunicazione di massa (radio, internet e stampa) più in uso tra i giovani.

  Nel 2012 sono terminate le attività del progetto MIA-PNAS dedicate al monitoraggio dell'impatto dell'alcol sulla salute in Italia in supporto all'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute e come negli anni passati, i report con i dati italiani aggiornati e raffrontati con quelli europei sono stati trasmessi al Ministro della Salute ai

fini della Relazione al Parlamento. Nel corso dell'anno è stato avviato il monitoraggio e il raffronto dei dati dell'impatto dell'alcol anche a livello regionale.
Per contribuire al contrasto delle patologie e problematiche alcolcorrelate con i corsi IPIB è proseguita la formazione di operatori sanitari per l'integrazione nella loro pratica quotidiana della identificazione precoce e dell'intervento breve (IPIB) e sono state messe in atto strategie innovative che, svolte in collaborazione con il DPA e il Moige (Onlus Genitori), hanno permesso di diffondere nelle scuole elementari a bambini, genitori e docenti, attraverso il Progetto "Elementare ma non troppo", le informazioni del danno provocato dall'uso di alcol, cannabis e sostanze psicoattive.
Nelle attività di ricerca a livello europeo e internazionale, l'ONA ha completato come partner associato le attività del progetto AMPHORA (*Alcohol Measures for Public Health Research Alliance* - VII Programma Quadro) condividendo e traducendo il "Manifesto" per la prevenzione alcolcorrelata in Europa, proseguito le attività dell'ODHIN (*Optimizing Delivery of Health Care Interventions* - VII Programma Quadro), e attivato il nuovo progetto BISTAIRS (Good practice on brief interventions - Public Health programme 2008-2013). Inoltre l'ONA è attivo nel gruppo di lavoro CNAPA, nelle commissioni e nei meeting della WHO di Ginevra e Copenhagen e collabora al progetto europeo ALICE-RAP (*Addiction and Life Styles in contemporary Europe reframing addiction project*).

- Invecchiamento
  Nel corso del 2012 il Reparto è stato ufficialmente riconosciuto tra i nodi di eccellenza della rete internazionale di ricerca sull'invecchiamento *Global Ageing Research Network* (GARN) promossa da *International Association of Gentology and Geriatrics* (IAGG) e WHO. Numerose sono state le iniziative promosse in occasione dell'Anno Europeo dell'Invecchiamento Attivo e della Solidarietà tra Generazioni e della Giornata Mondiale della Salute WHO dedicata a invecchiamento e salute. Le attività scientifiche sull'invecchiamento sono state orientate principalmente alle seguenti tematiche: alcol e anziani (analisi e disseminazione dei risultati conclusivi del progetto Europeo VINTAGE-*Good Health into older Age*); variazione dei sintomi depressivi e mortalità (analisi dell'associazione tra mortalità e miglioramento/peggioramento della sintomatologia depressiva nella coorte di anziani dell'*Italian Longitudinal Study on Aging-ILSA*); deterioramento cognitivo (avvio attività RF2009 *Impact of neurological aging and cognitive impairment on hospitalization and mortality in an Italian elderly general population cohort* che integra lo studio della coorte di anziani dell' IPREA, *Italian Project on Epidemiology of Alzheimer's disease*); progetto *European Research Area in Ageing* (ERA-AGE2) (prosecuzione dello scambio di informazioni e di best practice tra i programmi di ricerca europei sull'invecchiamento).
- Indicatori di salute
  Nel 2012 sono terminati i progetti "Strumenti flessibili basati sull'evidenza per la determinazione delle priorità sanitarie" e alla "Validazione europea indicatori LEA e confronto con dati europei" afferenti al SIVeAS.
  Nell'ambito delle progettualità del MIA-PNAS si sono affrontate le esigenze di sviluppo degli indicatori per il monitoraggio dei consumi alcolici regionali e nazionali nell'ambito del Piano Nazionale Alcol e salute e del Piano nazionale di Prevenzione.
  Si è concluso il progetto europeo "*Joint Action for ECHIM – European Community Health Indicators Monitoring*" dedicato al monitoraggio degli indicatori in Europa e negli Stati membri e allo sviluppo di nuovi indicatori di salute pubblicati sui siti web europei.
- Sorveglianza nazionale delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni
  Nel corso del 2012 sono state svolte le seguenti attività: nell'ambito del Sistema Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SIN-

SEPI), completamento dell'analisi descrittiva dell'insieme della casistica esposta nel 2009, avvio dell'analisi della casistica esposta nel 2010 e avvio della revisione e classificazione dei casi di esposizione verificatisi nel 2011; nell'ambito del progetto dedicato agli incidenti domestici, impostazione e implementazione del piano di lavoro per la caratterizzazione degli incidenti domestici da agenti chimici in Italia; nell'ambito del SIN-SIAB, classificazione e analisi dei casi di intossicazione da pesticidi-biocidi verificatisi nel 2007-2009 e avvio della revisione e classificazione dei casi di intossicazione verificatesi nel 2010; nell'ambito del SIN-SIAP, avvio della revisione e classificazione dei casi di intossicazione da pesticidi-fitosanitari verificatisi nel periodo 2007-2009, impostazione di un nuovo piano di lavoro per la sorveglianza di questa tipologia di evento e inserimento di questa progettualità nel Piano d'Azione Nazionale dedicato a questa problematica; messa a punto di un protocollo di intesa per la rilevazione e analisi dei casi di errore terapeutico e reazione avversa da parte dei Centri Anti Veleni (CAV) nazionali e regionali inseriti nel progetto FarViCAV, avvio delle attività di rilevazione, integrazione e analisi preliminare dei dati raccolti nel corso dei primi sei mesi di attività del progetto; implementazione del progetto EU ASHTIII, con specifico riferimento alla messa a punto di un sistema di rilevazione e analisi dei casi di intossicazione da pesticidi condivisibile dagli Stati membri.

*Ufficio di Statistica*

Si occupa di:

- *Mortalità*. Aggiornamento con dati i più recenti (2009) della Banca Dati della Mortalità in Italia; analisi con produzione di report.
- *Ambiente e salute*. Descrizione del profilo di salute dei residenti nei siti inquinati di Interesse Nazionale (UOP nel Progetto CCM Sorveglianza Epidemiologica di Popolazioni Residenti in Siti Inquinati) o caratterizzati da forte pressione ambientale, quali: Taranto, Campania, Centrali Nucleari, PISQ Salto di Quirra, Vado Ligure, attraverso l'analisi di dati correnti (popolazioni, mortalità, ricoveri).
- *Fenomeno suicidario*. Studi basati su dati correnti, in collaborazione con NESMOS (Unità Operativa Complessa di Psichiatria, Centro Studio e Prevenzione dei Disturbi dell'Umore e del Suicidio, Università Sapienza).
- Studi sulle stime di occorrenza di patologie basate sull'utilizzo dei dati correnti (in particolare Schede di Dimissione Ospedaliera, SDO).
- *Epidemiologia dei tumori*. Progetto PNE-2: contributo alla definizione degli algoritmi per l'identificazione dei pazienti oncologici tramite SDO, alla definizione degli indicatori di *outcome* e alla valutazione dei primi risultati; studi sui tumori rari basati sull'analisi delle cause multiple di morte.
- *Progetto PASSI*. Attività di coordinamento del Gruppo di lavoro dedicato nel CNESPS e del Gruppo tecnico della sorveglianza in collaborazione con la Direzione del Centro.
- Istituzione del Registro nazionale artroprotesi, includendo altre articolazioni (es. spalla, gomito, caviglia); valutazione dell'esito degli interventi di protesi di anca e ginocchio mediante misura della qualità della vita.
- *Collaborazioni internazionali*. Progetto TRIPLE-S (*Syndromic Surveillance Survey*) dove l'Ufficio di Statistica è leader del *WP Inventory of the Existing Syndromic Surveillance System in Europe*: acquisizione e analisi di dettagliate informazioni relative a sorveglianze sindromiche nei Paesi Membri; contributo a: coordinamento del Progetto, contenuti del sito web e stesura di linee guida; organizzata presso l'ISS la site visit in Italia di una delegazione europea di ricercatori (marzo 2012). Progetto europeo *New methodological tools for policy and programme evaluation regarding drugs*: studio di

indicatori dell'impatto dell'uso di droghe basati su dati sanitari correnti, in collaborazione con l'Università di Tor Vergata. Progetto *EUropean HOspital Benchmarking by Outcomes in acute coronary syndrome Processes* (EURHOBOP): coordinamento del WP2 (*dissemination*).

- *Attività istituzionale.* svolte analisi statistico-epidemiologiche rapide in risposta a quesiti estemporanei di Sanità Pubblica rivolti da soggetti istituzionali (quali Ministero della Salute, Parlamento, Regioni).
- *Attività in ambito SISTAN.* coordinamento della produzione statistica dell'ISS, con particolare riferimento ai lavori statistici ISS inseriti/da inserire nel Programma Statistico Nazionale: proposti e inseriti cinque nuovi lavori statistici che portano il totale dell'ISS a 27 (di cui tre afferenti direttamente all'Uds); partecipazione in rappresentanza dell'ISS ai Circoli di Qualità Sanità e Salute e Ambiente e Territorio.

*Reparto Salute mentale*

La maggior parte delle attività si sono svolte nell'ambito dei seguenti progetti:

- Progetto "Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum".
- Progetto "Valutazione dei pazienti ricoverati negli ospedali psichiatrici giudiziari finalizzata a proposte di modifiche di assetti organizzativi e di processo".
- Programma "Sviluppo e produzione di indicatori di processo per le strutture residenziali e di ricovero in salute mentale".
- Programma "Definizione e diffusione di un programma ad elevato standard metodologico e sviluppo di strumenti omogenei per la rilevazione della qualità percepita nei Servizi di Salute Mentale".
- Progetto "Il monitoraggio della qualità dell'assistenza in RSA: validazione di un set integrato e multidimensionale di indicatori *quality* ed *equity* oriented ad elevata fattibilità di rilevazione e trasferibilità di sistema".
- Programma di intervento di promozione della salute mentale nelle scuole superiori nell'ambito di Guadagnare Salute.

*Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva*

Le attività si sono svolte nell'ambito delle seguenti aree di ricerca:

- Sorveglianza di popolazione:
  - coordinamento del progetto "Sovrappeso e obesità nei bambini: il sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE" e svolgimento della terza raccolta dati;
  - diffusione dei risultati dello studio di approfondimento sulle abitudini alimentari e altri fattori che possono contribuire a favorire l'obesità nei bambini, in collaborazione con l'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN);
  - diffusione dei risultati dello studio HBSC Italia 2010, stili di vita e salute dei giovani in età scolare; presentazione dei risultati dello studio GYTS, indagine nazionale su giovani e fumo;
  - avvio delle attività del progetto "Sorveglianza della mortalità materna: progetto pilota in Regioni del Nord, Centro e Sud Italia" in collaborazione con sette Regioni italiane.
- Nascita:
  - diffusione dei risultati del progetto "Il percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi";
  - diffusione dei risultati del progetto "Sorveglianza outcome neonatali nei nati pretermine" realizzato in collaborazione con la Società Italiana di Neonatologia;
  - diffusione dei risultati del progetto "Studio delle cause di mortalità e morbosità materna grave e messa a punto di modelli di sorveglianza della mortalità materna";

- partecipazione al Gruppo di Lavoro del Ministero della Salute per la predisposizione di "Linee di indirizzo per la promozione e il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e la riduzione del taglio cesareo".

– Salute riproduttiva:
  - coordinamento e gestione del Sistema di sorveglianza sull'Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) in Italia per la raccolta dati del 2010-11 per la relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento;
  - raccolta dati e stesura dell'elaborato di servizio per il Ministero della Salute sulle IVG effettuate con mifepristone e prostaglandine, anni 2010-11;
  - avvio delle attività del progetto "Analisi del consumo di farmaci in gravidanza e valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nella Regione Lazio" in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale Lazio;
  - partecipazione alla definizione di un set di indicatori di salute riproduttiva e di un modello per la valutazione di eventuali effetti avversi attribuibili ad un impianto di incenerimento dei rifiuti solidi urbani in procinto di essere attivato nell'ambito di una convenzione tra l'ISS e il Comune di Verona.

– Salute donne immigrate: svolgimento delle attività conclusive previste dalla UO all'interno del progetto "Prevenzione IVG donne straniere".

– Progetti europei: partecipazione al Progetto della WHO/ Regione Europea "European Childhood Obesity Surveillance Initiative".

# Descrizione dei Reparti

## Reparto Epidemiologia clinica e linee guida

Il Reparto sviluppa studi e attività di formazione e di sorveglianza volte a migliorare le conoscenze in campo biomedico. Le attività riguardano la conduzione di studi clinico-epidemiologici, di trial terapeutici e preventivi e il coordinamento di studi multicentrici. In particolare il Reparto si occupa di studi epidemiologici sulle malattie del fegato, di origine virale e non, di alcune neoplasie di origine non epatica, come quelle ematologiche; di studi sulla storia naturale e i meccanicismi patogenetici delle infezioni virali epatiche; di trasferimento delle conoscenze epidemiologiche nella medicina di base attraverso l'intensa collaborazione con le associazioni mediche di categoria; di elaborazione e disseminazione e divulgazione di linee guida basate sull'*Evidence Based Medicine* ed *Evidence Based Prevention*, quali strumenti di sintesi necessari ad indirizzare le decisioni e i comportamenti degli operatori relativamente alla qualità dell'assistenza; di gestione di sistemi di sorveglianza problem oriented su alcune patologie di pertinenza; di formazione in epidemiologia di base e clinica e in metodologia delle revisioni sistematiche; di aspetti etici della ricerca clinica ed epidemiologica; di stesura e pubblicazione di manuali di epidemiologia di base e clinica per gli operatori sanitari e gli studenti universitari.

*Progetti di ricerca sull'epatite virale acuta*

Tra i progetti vi sono:

– Storia naturale dell'epatite C: ruolo della variabilità virale e della risposta immune.

- Studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 19 anni dalla somministrazione: reclutamento popolazione, raccolta dati e campioni biologici e analisi preliminare dei dati.
- Studio sulle caratteristiche cliniche e virologiche delle nuove infezioni da HBV in Italia.
- Studio del ruolo di HCV e HBV nelle emolinfopatie: associazioni con *outcome* ed esito terapia; miRNA come marcatori di prognosi (progetto oncologia).
- Studio d'incidenza dell'infezione da HCV tra i tossicodipendenti afferenti ai SerT. Raccolta campioni e dati.

*Attività di ricerca attinente alla prevalenza di patologie metaboliche e cardiovascolari*

- Progetto CAMELIA (*CArdiovascular risks, MEtabolic syndrome, LIver and Autoimmune disease*). Studio di un campione casuale di giovani e adulti (circa 5000) tra i 18 e i 75 anni, dei comuni di Cittanova (RC) e Abbiategrasso.

*Studi su aspetti etici della ricerca*

- Studi di applicabilità della normativa italiana alla protezione di dati personali per uso scientifico

*Sistema Nazionale per le Linee Guida (SNLG)*

L'elaborazione di linee guida, documenti di revisione rapida e consensus conference prevede, analogamente a progetti di ricerca, le seguenti fasi di svilupp definizione dei quesiti clinici, definizione delle strategie di ricerca, screening degli studi reperiti dalle strategie di ricerca, valutazione degli studi, formulazione delle raccomandazioni, stesura del documento, referaggio esterno, stampa, pubblicazione e diffusione.

Di seguito, è riportato l'elenco di consensus conference e linee guida in corso con lo stato di avanzamento.

- Linee guida
  - Diagnosi e terapia della malattia di Parkinson (valutazione della letteratura e presentazione dei risultati).
  - Il trattamento della psoriasi nell'adulto (valutazione della letteratura, aggiornamento della ricerca bibliografica e successiva valutazione degli studi selezionati).

Sempre nell'ambito delle attività del Sistema Nazionale per le Linee Guida sono stati stipulati accordi di collaborazione finalizzati alla produzione di Linee Guida e documenti basati sull'evidenza scientifica con:

- L'azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer (Firenze).
- L'Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiana (ADOI).
- La Lega Italiana per la lotta contro la malattia di Parkinson, le Sindromi Extrapiramidali e le Demenze (LIMPE).
- Associazione Italiana Parkinsoniani (AIP).

*Competenze sviluppate*

Le competenze sviluppate sono:

- Esperienza specifica nella prevenzione e nell'epidemiologia clinica delle malattie virali epatiche.
- Esperienza didattica nella consultazione delle fonti informative scientifiche online, uso della letteratura scientifica, sua valutazione ed estrazione dei dati in essa contenuti da applicare nel processo di elaborazione delle linee guida.
- Elaborazioni di revisioni sistematiche, linee guida e organizzazione di conferenze di consenso su argomenti prioritari per la sanità pubblica.
- Progettazione e conduzione di *trial* clinici.

- Esperienza didattica in Epidemiologia generale, epidemiologia clinica ed etica della ricerca.
- Stesura e pubblicazioni di manuali per la didattica.
- Esperienza di condivisione con le principali agenzie di salute pubblica europee ed extraeuropee in tema di sviluppo di metodi per l'elaborazione di linee guida.

## Reparto Epidemiologia dei tumori

Il Reparto è impegnato in studi descrittivi e analitici, di carattere sia nazionale che internazionale, nell'ambito dell'Epidemiologia dei Tumori. L'attività di ricerca è strutturata nei seguenti filoni principali:

- sviluppo e applicazione di modelli statistici per lo studio della diffusione dei tumori e del relativo carico sanitario; studio degli andamenti temporali degli indicatori epidemiologici (incidenza, prevalenza, mortalità), su base nazionale e regionale anche in relazione all'implementazione di programmi di screening oncologici;
- studi sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici in collaborazione con Registri Tumori di Popolazione nazionali e internazionali;
- *studi eziologici su esposizione a potenziali oncogeni ambientali;*
- valutazione dell'esposizione;
- valutazione degli errori in epidemiologia osservazionale;
- revisioni delle evidenze scientifiche (rassegne e meta-analisi);
- interpretazione delle evidenze epidemiologiche;
- comunicazione delle evidenze scientifiche.

*Competenze sviluppate*

Le competenze sviluppate sono:

- i sistemi informativi sanitari;
- l'epidemiologia descrittiva e analitica dei tumori;
- metodi statistici e demografici per lo studio della diffusione delle malattie croniche,
- *metodi statistici di analisi della sopravvivenza;*
- conduzione di progetti e gruppi di lavoro internazionali;
- progettazione e pianificazione di studi panel, caso-controllo e di coorte;
- metodi di valutazione dell'esposizione, con particolare riferimento a campi elettromagnetici (ELF e RF), a benzene e ad altri inquinanti atmosferici;
- metodi di stima della presenza di bias e del loro impatto in epidemiologia osservazionale;
- *metodi e tecniche di divulgazione e comunicazione scientifica.*

*Attività in corso e principali risultati/ricadute*

Le attività in corso sono:

- Studi di sopravvivenza per tumore su base di popolazione. Il Reparto gestisce la Banca Dati centralizzata dello studio EUROCARE e è responsabile delle relative analisi statistiche. Lo studio è frutto della collaborazione di una rete di 93 Registri Tumori dislocati in 22 Paesi europei e costituisce la più vasta Banca Dati internazionale sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici (13,5 milioni di diagnosi nel periodo 1978-2002). Oltre a fornire evidenze su livelli, andamenti temporali, variabilità geografica (tra Paesi e interna ai Paesi) della prognosi per tumore, la Banca Dati EUROCARE consente di analizzare neoplasie rare (studio RARECARE che si propone di definire da un punto di vista formale i tumori rari e di calcolare i principali indicatori epidemiologici per queste malattie in Europa) o specifiche (studio HAEMACARE che si propone di studiare le neoplasie del sistema emolinfopoietico in Europa secondo classificazioni aggiornate). Lo

studio è inoltre inglobato nel progetto CONCORD che espande la comparazione fuori dai confini europei includendo Algeria, Stati Uniti, Brasile, Canada, Giappone e Australia.

- Stima e proiezione di incidenza, mortalità e prevalenza dei tumori. Il Reparto è impegnato nella produzione sistematica di statistiche descrittive dei principali indicatori di controllo del cancro a livello regionale e nazionale. Incidenza, prevalenza e mortalità con proiezioni a breve/medio termine per le neoplasie più diffuse e/o oggetto di programmi di screening (quali mammella, cervice uterina, colon-retto, stomaco, polmone, melanoma della pelle, prostata) vengono periodicamente aggiornate utilizzando la metodologia MIAMOD/PIAMOD. Le stime sono diffuse tramite pubblicazioni scientifiche e interrogabili online sul sito www.tumori.net. La stessa metodologia è stata applicata per il tumore della mammella e per il complesso di tutti i tumori negli Stati Uniti, a livello nazionale e per stato federale nell'ambito della convenzione ISS/NIH.
- Rete di sorveglianza epidemiologica sul cancro in Italia. La sorveglianza epidemiologica dei tumori in sanità pubblica si basa sulla sistematica raccolta di dati da parte dei Registri tumori di popolazione. Uno specifico settore di attività del Reparto concorre al potenziamento della capacità informativa dei Registri, alla standardizzazione e al coordinamento dei dati raccolti. Questa attività è svolta in stretta collaborazione con l'AIRTum (Associazione Italiana Registri Tumore) e, più recentemente, con la rete degli IRCCS oncologici aderente ad ACC.
- Sviluppo di metodi e software per la stima di indicatori epidemiologici. Sviluppo di software *ad hoc* per il calcolo della prevalenza per tumore su base di popolazione: software PREVAL (prevalenza osservata) e COMPREV (prevalenza completa, ovvero corretta per durata limitata dell'osservazione). I due software sono stati integrati nei pacchetti statistici SEER*Stat e COMPREV, sviluppati e distribuiti dal *National Cancer Institute* (NCI) Statunitense. Software per la stima e la proiezione di mortalità e morbidità per tumore (MIAMOD/PIAMOD) disponibile on line.
- Studi sulla esposizione ambientale ad uranio impoverito. Il Reparto è stato impegnato nell'analisi statistica dei dati dello studio SIGNUM che, attraverso la misura di parametri biologici e fisici in campioni biologici (urina, sangue e capelli) prelevati da una coorte di militari del contingente italiano in missione in IRAQ, si pone l'obiettivo di valutare l'eventuale esposizione ad uranio impoverito e ad altri xeno-elementi. Il Reparto è inoltre impegnato nella valutazione di un possibile eccesso di mortalità delle coorti di militari impegnati nel teatro operativo dei Balcani.
- Studi di epidemiologia analitica. Questa area di ricerca, negli ultimi anni, si è articolata in due linee relative agli eventuali effetti cancerogeni dell'esposizione a bassi livelli di benzene e di campi elettromagnetici (a radiofrequenza (RF) e a frequenza estremamente bassa (ELF). In particolare, sono state svolte le seguenti attività:
  - direzione scientifica del contributo italiano al Progetto Interphone (studi caso-controllo su uso del cellulare e incidenza di glioma, meningioma e neurinoma del nervo acustico; studio caso-caso su uso del cellulare e distanza della neoplasia dalla sede della sorgente di esposizione a RF; studi di validazione delle storie d'uso del cellulare da intervista con dati di traffico; studio di stima del bias di partecipazione; studio dei determinanti della potenza emessa dai cellulari durante l'uso per chiamate vocali).
  - direzione scientifica dello studio pilota su esposizione personale a benzene e leucemia infantile.
  - direzione scientifica del progetto *Transexpo Feasibility in Italy* (fasc. 11US/4-Italia-Usa) – studio di fattibilità di un'indagine internazionale di coorte su bambini residenti in edifici nei quali sono collocati trasformatori elettrici MT/BT.

- collaborazione al progetto COSMIC.
- monitoraggio, sintesi e divulgazione delle evidenze scientifiche sui rischi da esposizione a campi ELF e RF.
- partecipazione alle attività del Comitato Scientifico dell'ICEmB (Centro Interuniversitario Interazioni tra Campi Elettromagnetici e Biosistemi, http://www.icemb.org/).

## Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari

Il Reparto segue diversi filoni di attività sintetizzabili come segue: Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari e Valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari.

*Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari*

Attività di ricerca eziologica e di valutazione del rischio nella popolazione italiana adulta, di sorveglianza, di formazione, di prevenzione a livello comunitario e individuale, di promozione della salute; gestione della banca dei campioni biologici del CNESPS, inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e nel BBMRI e nel nodo italiano del BBMRI.

Le attività sono:

– *Attività di ricerca eziologica*: attraverso la gestione della banca dati del Progetto CUORE-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari, caratterizzata da studi longitudinali (MONICA-Latina, MONICA-Friuli e MONICA-Brianza, MATISS, ATENA, FINE, OEC-1998 e Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey*, OEC/HES-2008) di popolazione italiana adulta e follow-up per mortalità totale, per causa specifica e per eventi cardio-cerebrovascolari non fatali; la banca dati, composta da 45.659 soggetti esaminati tra il 1983 e il 2012 è arricchita dalla banca di campioni biologici raccolti a partire dal 1987 (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine delle 24h). Questi dati permettono di: i) stimare l'incidenza di malattie cardiocerebrovascolari, incluse le forme meno gravi quali fibrillazione atriale, *angina pectoris*, insufficienza cardiaca, ipertrofia ventricolare sinistra, TIA e di altre patologie cronico-degenerative quali diabete, obesità, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica, malattia renale cronica; ii) valutare il ruolo predittivo dei classici fattori di rischio (età, sesso, pressione arteriosa, colesterolemia totale e HDL, glicemia, abitudine al fumo, familiarità per eventi cardiovascolari in età giovane) nei confronti delle malattie cardiocerebrovascolari, delle malattie legate all'invecchiamento, dei disturbi cognitivi e della disabilità; stimare l'associazione dei fattori di rischio cardiovascolare con i tumori; iii) stimare attraverso studi prospettici o caso-controllo annidati nella coorte, con l'utilizzo della banca di campioni biologici, l'associazione con nuovi fattori di rischio (fibrinogenemia, microalbuminuria, trigliceridemia, filtrato glomerulare, emoglobina glicata, fattori infiammatori, funzionalità polmonare, esposizione a fumo passivo); iv) partecipare a studi di genetica dei fattori di rischio e delle malattie cardiocerebrovascolari; v) stimare lo sviluppo di malattie cardiocerebrovascolari e cronico-degenerative nella popolazione generale con profilo di rischio favorevole (basso rischio: persone esenti da malattie cardiovascolare e diabete senza abitudine al fumo, con pressione arteriosa <120/80 mmHg, colesterolemia <200mg/dL, indice di massa corporea <25 kg/m$^2$ senza l'ausilio di terapie farmacologiche specifiche), valutando l'aspettativa di vita, gli anni di vita guadagnati rispetto al resto della popolazione, il costo e la qualità di vita in età avanzata; vi) attraverso l'utilizzo della

banca dati del Progetto CUORE e la realizzazione di funzioni di rischio, specifiche per età e sesso, appropriate per la popolazione italiana vengono aggiornate le carte del rischio e il punteggio individuale per la predizione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in uomini e donne, non diabetici e diabetici; questi strumenti sono applicati nella pratica clinica per la stratificazione del rischio a dieci anni.

- *Attività di sorveglianza*: viene realizzata attraverso: i) il coordinamento dei registri di popolazione per la valutazione dei tassi di attacco, delle complicanze a breve e a lungo termine e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari con lettura centralizzata degli ECG secondo il codice Minnesota e validazione degli eventi con l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati internazionali (MONICA-WHO ed ESC/ACC) per la costruzione dei valori predittivi positivi al fine di stimare tassi di attacco e letalità confrontabili a livello nazionale e internazionale; ii) applicazione di modelli (MIAMOD e IMPACT) per lo studio e la valutazione dei trends di incidenza, prevalenza e mortalità coronarica e cerebrovascolare attraverso l'utilizzo di diverse fonti di informazione (mortalità, schede di dimissione ospedaliera studi longitudinali, registri di popolazione, OEC/HES, *trial* clinici di prevenzione secondaria); iii) conduzione di HES con l'esame diretto di campioni di popolazione rappresentativi della popolazione adulta italiana arruolati in tutte le regioni per la valutazione dello stato di salute, della distribuzione dei fattori di rischio, della prevalenza delle condizioni a rischio, delle malattie cronico degenerative, della disabilità, della capacità cognitiva, della percezione dello stato di salute; iv) con la collaborazione di altri reparti, che hanno esaminato campioni di popolazione adulta (Reparto di Salute delle popolazioni: IPREA, ILSA; Reparto di Epidemiologia clinica: CAMELIA; Reparto di Epidemiologia genetica: TWINS) e di altri gruppi di ricerca (Regione Molise, MOLI-SANI) studio dei *trend* temporali dello stato di salute della popolazione adulta italiana con particolare riferimento allo svantaggio socio-economico e relative conseguenze sullo stato di salute; v) valutazione dell'efficacia di campagne di prevenzione comunitaria attraverso la raccolta di indicatori obiettivi per valutare alcune abitudini e stili di vita (escrezione del sodio e del potassio nelle urine delle 24 ore, abitudine al fumo, cotininemia, monossido di carbonio, nutrienti); v) sorveglianza del rischio cardiovascolare in prevenzione primaria stimato nella popolazione generale attraverso la raccolta dei dati con il software cuore.exe da parte dei medici di medicina generale, specialisti (cardiologi, medici del lavoro, diabetologi), centri trasfusionali (Osservatorio del Rischio Cardiovascolare) e farmacisti; v) stesura del capitolo sulle malattie cardiovascolari e sulla prevenzione cardiovascolare per la relazione sullo stato sanitario del paese; vi) collaborazione con l'ISTAT per la valutazione della performance fisica e la validazione di misure autoriportate nella *Health Interview Survey* (HIS) attraverso i dati raccolti nella OEC/HES; vii) collaborazione con lo studio PASSI per la completezza di informazioni autoriportate nell'ambito delle patologie cardiovascolari, dei fattori di rischio e degli stili di vita; viii) realizzazione del Programma Statistico Nazionale dell'ISTAT che include gli studi HES e il Registro Nazionale degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari.
- *Formazione*: include l'organizzazione di corsi di formazione a livello nazionale del personale medico e paramedico su procedure e metodologie standardizzate per screening ; l'addestramento di personale medico e paramedico coinvolto nella HES, per l'esecuzione di misure e di esami da condurre nella popolazione generale adulta per la valutazione dello stato di salute, seguendo metodologie standardizzate da impiegare negli studi epidemiologici; la responsabilità del piano nazionale di formazione dei medici di medicina generale per uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare e del

punteggio individuale nella pratica clinica; l'organizzazione di corsi per trasfusionisti, associazioni dei donatori di sangue, medici del lavoro, farmacisti, sull'uso e applicazione della carta del rischio nei donatori di sangue; l'organizzazione di corsi a livello nazionale e internazionale (EURO-MED) per operatori dei registri di popolazione per la sorveglianza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, comprendenti la applicazione del software di appaiamento dei file di mortalità e dimissione ospedaliera per l'identificazione degli eventi correnti, la validazione degli eventi anche attraverso la lettura di elettrocardiogrammi secondo il codice Minnesota, la costruzione dei tassi di attacco e di letalità secondo le raccomandazioni del progetto EUROCISS; l'organizzazione di corsi per la prevenzione secondaria dell'ictus. Il piano nazionale di formazione degli MMG comprende anche la raccolta di dati che confluiscono nell'Osservatorio del Rischio Cardiovascolare, nonchè la organizzazione di workshop regionali degli operatori che partecipano al Progetto CUORE per la discussione dei dati raccolti e l'implementazione della prevenzione a livello comunitario e individuale. I piani di formazione sono supportati da testi specificamente prodotti e scaricabili dal sito www.cuore.iss.it.

- *Prevenzione e promozione della salute*: il Progetto CUORE fa parte del progetto Guadagnare Salute del Ministero della Salute, contribuisce alla preparazione e alla disseminazione di materiale divulgativo e video per la riduzione e il mantenimento dei fattori di rischio a livello favorevole attraverso sani stili di vita (alimentazione, per una diffusione della dieta mediterranea aggiornata al XXI secolo e per la riduzione della assunzione di sale, una regolare attività fisica e l'abolizione del fumo); partecipa al programma MINISAL-GIRCI e coordina il Progetto MENO SALE PIÙ SALUTE per la riduzione del sale aggiunto nella alimentazione; per quest'ultimo programma valuta la eliminazione del sodio, del potassio e dello iodio nelle urine delle 24 ore nelle persone esaminate e partecipa alla realizzazione dell'intervento di prevenzione comunitaria finalizzato alla riduzione del consumo di sale e al suo monitoraggio a livello di popolazione per creare le basi per una strategia nazionale.
- *Attività internazionale*: a livello internazionale partecipa nell'ambito dell'Health Monitoring Programme della DG-SANCO alla stesura di raccomandazioni degli indicatori per il monitoraggio delle malattie cardiocerebrovascolari in Europa (EUROCISS, EUHSID, EUGLOREH, FEHES, PARENT), alla definizione di procedure e metodologie per la validazione degli eventi, allo studio delle malattie cardiocerebrovascolari nei migranti (MEHO), allo studio sui trends di mortalità per malattie cardiocerebrovascolari nei diversi paesi europei e alla valutazione dell'impatto sulla mortalità coronarica di scenari futuri in relazione a diverse opzioni di politica sanitaria (IMPACT-EURO HEART II); nell'ambito dei progetti MONICA, MORGAM, BIOMARCARE e FINE partecipa allo studio sul ruolo dei fattori di rischio nella predizione degli eventi cardiocerebrovascolari fornendo i dati italiani, la competenza per l'analisi dei dati e contribuendo alla stesura degli articoli; nell'ambito del progetto *Emerging Risk Factors Collaboration* (ERFC) partecipa a metanalisi per la valutazione del ruolo dei lipidi (colesterolo totale, HDL, trigliceridemia, LDL), dei fattori della infiammazione, del fibrinogeno, della glicemia a digiuno, del BMI, del sovrappeso e obesità nello sviluppo delle malattie cardiocerebrovascolari e della mortalità totale e specifica per causa; partecipa alla formazione in ambito europeo per l'uso e l'applicazione di modelli di valutazione dei *trend* della mortalità. Fa parte della *Joint Action* per la HES italiana attraverso l'esame e la raccolta di dati e campioni biologici per la realizzazione di un sistema di sorveglianza europeo. Coordina lo studio sul ruolo della

glicemia, della disglicemia e della emoglobina glicata nella valutazione del rischio cardiovascolare nell'ambito dell'accordo Italia-USA dell'ISS.

*Valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari*

Attività di valutazione degli esiti di interventi sanitari su dati routinari a livello nazionale; organizzazione e coordinamento di studi osservazionali di valutazione degli esiti su specifiche procedure diagnostico-terapeutiche o su specifici interventi sanitari con raccolta di dati clinici *ad hoc*.

In particolare l'attività è rivolta alla:

- Creazione, gestione e valutazione di Registri di patologia per la valutazione di esito a breve, medio e lungo termine di procedure diagnostico terapeutiche nell'ambito delle patologie cardiovascolari.
- Coordinamento dello Studio OBSERVANT, svolto in collaborazione con Ministero della Salute, AGENAS, Regioni, FIC, SICCH, SICI-GISE e ITACTA nei Laboratori di Emodinamica e nella Cardiochirurgie distribuite sull'intero territorio nazionale. Lo studio mira alla valutazione comparativa di efficacia di procedure (AVR, TAVI e terapia medica) utilizzate nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa e alla produzione di uno score di rischio pre-intervento specifico per la popolazione affetta da questa patologia. -Coordinamento dello studio TAVI versus traditional approaches in treating severe symptomatic aortic stenosis per valutare l'efficacia del nuovo trattamento terapeutico TAVI in confronto ai trattamenti tradizionali per la cura dei pazienti SASS ad alto rischio pre-operatorio. Il progetto è nato come spin off del più ampio Progetto OBSERVANT e è finanziato dal Ministero della Salute in quanto vincitore del Bando di Ricerca Finalizzata "C Giovani Ricercatori 2009.
- Collaborazione allo studio "Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement", coordinato dalla Regione E. Romagna, per la valutazione della qualità della vita dei pazienti trattati con TAVI e AVR.
- Collaborazione con la Società Scientifica GICR-IACPR per studi di valutazione della gestione di pazienti dopo ricovero per evento acuto cardiovascolare.
- Collaborazione con AGENAS per lo svolgimento delle attività previste nel Piano Nazionale Esiti finalizzate alla produzione sistematica di indicatori di esito a livello nazionale e alla sperimentazione dell'uso di sistemi informativi regionali per la creazione di nuovi indicatori in specifiche aree di interesse (tumori e diabete).
- Organizzazione e conduzione di corsi di formazione a livello nazionale per operatori dell'SSN sulla valutazione comparativa degli esiti, sull'utilizzo epidemiologico degli archivi sanitari elettronici correnti e sull'uso dei package statistici.
- Coordinamento di un studio di valutazione degli esiti a lungo termine (10 anni) dopo intervento di BYPASS aortocoronarico isolato.
- Avvio della collaborazione con il Reparto "Epidemiologia dei Tumori" per la realizzazione del progetto CCM 2012 "I pazienti lungo sopravviventi per neoplasie in età pediatrica e adolescenziale".
- Avvio della collaborazione con il Dipartimento di scienze cardiologiche e con il Dipartimento di scienze neurologiche dell'Università La Sapienza di Roma per valutare la fattibilità di uno studio osservazionale sull'appropriatezza del trattamento del Forame Ovale Pervio.

*Competenze sviluppate*

Esperienza specifica nella epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari attraverso la sorveglianza, la valutazione del rischio, lo studio dei *trend* delle malattie, dei fattori di rischio e delle condizioni a rischio, la valutazione di campagne di prevenzione a livello comunitario e individuale. In questo ambito sono state sviluppate esperienze specifiche nella progettazione e conduzione di studi epidemiologici longitudinali, del follow-up delle popolazioni per la verifica dello stato in vita, per la raccolta della mortalità specifica per causa e degli eventi non fatali, coronarici e cerebrovascolari, per la validazione degli eventi con l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati confrontabili a livello internazionale quali la lettura degli ECG secondo il codice Minnesota, la codifica dei certificati di morte, la revisione delle cartelle cliniche; esperienze specifiche sono state sviluppate nella progettazione, conduzione, formazione del personale e controlli di qualità per la HES, incluse le problematiche relative al consenso del follow-up longitudinale e alla conservazione dei campioni biologici; esperienza specifica è stata sviluppata nella raccolta, nello stoccaggio e nella conservazione di campioni di materiale biologico a bassa temperatura (-196°C, -80°C e -30°C) secondo il tipo di materiale da conservare (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine) e nella archiviazione e mappatura dei campioni nella biobanca; esperienza specifica è stata sviluppata per l'appaiamento di varie fonti di informazione, nella costruzione di banche dati, nei relativi controlli di qualità, nella elaborazione e analisi di dati, in particolare nello sviluppo di modelli di predizione del rischio coronarico e cerebrovascolare e di valutazione degli andamenti temporali di incidenza e prevalenza; esperienza specifica è stata sviluppata nella formazione dei medici di medicina generale, dei trasfusionisti, dei medici del lavoro e dei farmacisti per l'uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare, per la prevenzione secondaria dell'ictus e sulla epidemiologia e la prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari, sulla applicazione di modelli di valutazione dei trends della mortalità.

Il gruppo che si occupa di valutazione osservazionale di esiti di interventi sanitari ha sviluppato: esperienza specifica nella valutazione comparativa degli esiti di interventi sanitari attraverso l'uso sia di dati routinari che di dati clinici raccolti *ad hoc*; esperienze specifiche nella progettazione e conduzione di studi osservazionali multicentrici, nel follow-up delle popolazioni per la verifica dello stato in vita attraverso l'analisi dei dati amministrativi; esperienza specifica nelle procedure di *record linkage* interni alla stessa fonte e tra fonti di dati diversi; esperienza specifica nell'uso delle metodologie statistiche di *risk/propensity adjustment* per la stima di indicatori di esito; esperienza nella costruzione di funzioni di rischio pre-procedurali per specifiche categorie di pazienti; esperienza nella sperimentazione e nella valutazione di applicabilità di metodologie innovative per il calcolo di indicatori di esito; esperienza specifica nella costruzione di consensi informati per studi osservazionali prospettici e nella richiesta di approvazione da parte dei comitati etici delle strutture ospedaliere; esperienza specifica nella formazione di operatori sanitari in ambito di valutazione comparativa degli esiti; esperienza specifica nella progettazione, gestione e conduzione di studi osservazionali prospettici di valutazione degli esiti, in particolare nell'ambito di interventi o procedure cardio-vascolari.

*Attività in corso*

- Sorveglianza delle malattie cardiocerebrovascolari arteriosclerotiche attraverso i registri di popolazione distribuiti a nord, centro e sud del paese con raccolta e validazione di dati, lettura centralizzata degli ECG, elaborazione di stime di occorrenza e letalità degli eventi nella popolazione adulta italiana.
- Screening di popolazione (HES) per la misura dei fattori di rischio (assetto lipidico e metabolico, pressione arteriosa, misure antropometriche), degli stili di vita (attività fisica, alimentazione, alcool, consumo di sodio e potassio, abitudine al fumo, esposizione a fumo passivo), delle condizioni a rischio (obesità, diabete, sindrome metabolica,

ipertensione arteriosa, dislipidemia, insufficienza renale), inclusivi di raccolta, stoccaggio e conservazione di campioni biologici.
- Studi per l'integrazione dei dati sulla auto percezione dello stato di salute e del rischio cardiovascolare autoriferiti con lo studio PASSI.
- Studi per la validazione di misure della Health Interview Survey condotta dall'ISTAT attraverso i dati della OEC/HES.
- Sorveglianza dell'uso e applicazione della valutazione degli strumenti di valutazione del rischio cardiovascolare nella popolazione italiana attraverso la raccolta dei dati dell'Osservatorio del Rischio Cardiovascolare con il software cuore.exe e i software della medicina generale.
- Studio di modelli di valutazione del declino della mortalità nazionale sulle malattie ischemiche del cuore e ictus identificando la parte attribuibile alle procedure terapeutiche in prevenzione secondaria, ai trattamenti in prevenzione primaria e ai cambiamenti dello stile di vita.
- Follow-up degli studi di coorte appartenenti al Progetto CUORE per la mortalità totale e specifica per causa, validazione degli eventi fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari, attraverso la raccolta delle cartelle cliniche, la applicazione dei criteri diagnostici standardizzati, inclusa la lettura degli ECG secondo il codice Minnesota.
- Studio del ruolo predittivo dei classici e dei nuovi fattori di rischio nei riguardi delle malattie cardiocerebrovascolari.
- Studio del ruolo predittivo dei fattori di rischio e delle malattie cardiocerebrovascolari nello sviluppo di malattie legate all'invecchiamento (disturbi cognitivi e disabilità).
- Aggiornamento della carta del rischio e del software di calcolo del punteggio individuale con lo studio dell'inserimento di nuovi fattori di rischio (indice di massa corporea, frequenza cardiaca e familiarità, glicemia a digiuno, filtrato glomerulare).
- Partecipazione a studi europei sulla genetica delle malattie cardiocerebrovascolari.
- Partecipazione a metanalisi per valutare il ruolo di fattori di rischio emergenti per lo sviluppo di malattie cardiocerebrovascolari.
- Studi predittivi di fattori di rischio cardiovascolare (obesità, fumo e alimentazione) nei confronti dei tumori.
- Realizzazione del piano di formazione degli MMG e altri operatori sanitari per la valutazione del rischio cardiovascolare e del piano di formazione degli MMG per la prevenzione secondaria dell'ictus.
- Costruzione di data base degli studi longitudinali condotti in altri reparti del CNESPS e nella Regione Molise per l'analisi dei dati relativa alla valutazione del trend temporale dello stato di salute con particolare riguardo allo svantaggio socio-economico e relativi effetti sullo stato di salute.
- Mantenimento e controllo di qualità della banca di campioni biologici.
- Gestione del registro di patologia (OBSERVANT) per la valutazione comparativa di efficacia a breve, medio e lungo termine delle procedure utilizzate nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa (AVR, TAVI e terapia medica); chiusura follow-up tramite contatto diretto con i centri partecipanti.
- Redazione e pubblicazione del report finale del Programma PROGRESSI contenente il calcolo di indicatori di esito per struttura e per ASL di residenza. Diffusione dei risultati tramite il sito web dedicato http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx).
- Conduzione di studi di valutazione della gestione di pazienti dopo ricovero per evento acuto cardiovascolare.
- Definizione e implementazione di procedure di record linkage tra schede di dimissione ospedaliera (SDO) e Registri di patologia per la valutazione degli esiti.

- Sperimentazione dell'uso di sistemi informativi regionali per la creazione di nuovi indicatori in specifiche aree di interesse (tumori e diabete).
- Costruzione di funzioni di rischio pre-procedurali per specifiche categorie di pazienti.
- Sperimentazione di metodologie statistiche innovative per il calcolo di indicatori di esito.
- Definizione e misurazione di indicatori di esito per la valutazione di nuove tecnologie introdotte nell'SSN in assenza di prove di efficacia.
- Formazione di operatori dell'SSN sulla valutazione comparativa degli esiti, sull'uilizzo epidemiologico degli archivi sanitari elettronici correnti e sull'uso dei *package* statistici.
- Avvio delle attività preliminari relative al progetto *TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients* vincitore del bando per Giovani Ricercatori 2009.
- Analisi della letteratura esistente e studio di fattibilità per un progetto di valutazione di efficacia del trattamento del FOP.
- Stesura di articoli scientifici su esiti a breve termine dopo intervento di BYPASS isolato in specifiche sottopolazioni.
- Acquisizione e centralizzazione delle SDO corredate di informazione sullo stato in vita proveniente da Anagrafe tributaria e procedure di linkage con registri clinici di patologia.

*Principali risultati/ricadute*

- Sviluppo di funzioni per la valutazione del rischio cardiocerebrovascolare nella popolazione italiana attraverso studi longitudinali di popolazione generale;
- Carta del rischio e software di calcolo del punteggio individuale per la valutazione del rischio cardio-cerebrovascolare globale assoluto, basata su indicatori fisiologici, biochimici e sugli stili di vita.
- Stima degli anni di vita guadagnati con il mantenimento del profilo di rischio favorevole o con la riduzione di fattori di rischio attraverso il miglioramento degli stili di vita, identificati attraverso studi longitudinali di popolazione generale.
- Manuale di formazione per gli MMG su uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare.
- Manuale di formazione degli MMG su prevenzione delle complicanze dell'ictus.
- Programma cuore.exe per la valutazione e archiviazione dei dati sul rischio cardiocerebrovascolare da raccogliere nella pratica clinica (disponibile sul sito www.cuore.iss.it e scaricabile gratuitamente) con la possibilità di integrazione nei principali software di gestione di cartella clinica della medicina generale.
- Osservatorio del Rischio Cardiovascolare attraverso il sito http://cuore-iss.cineca.it per la sorveglianza del rischio cardiovascolare attraverso gli MMG.
- Sito www.cuore.iss.it, con la disponibilità dei dati raccolti per regione, per macroarea geografica e per l'intero territorio nazionale sui fattori di rischio e sulle condizioni a rischio attraverso l'esame diretto di campioni di popolazione e di informazioni derivate dall'appaiamento di dati provenienti da fonti routinarie validate nell'ambito delle malattie cardio-cerebrovascolari, (occorrenza, incidenza, prevalenza e letalità) nella popolazione adulta.
- Software per l'appaiamento di file di mortalità, dimissione ospedaliera, identificazione degli eventi correnti, per l'applicazione dei valori predittivi positivi e per il calcolo del tasso di attacco per eventi coronarici e cerebrovascolari per l'utilizzo a livello nazionale e internazionale (versione in italiano e in inglese).
- Manuale delle operazioni per la conduzione di HES, realizzato in collaborazione con gli altri paesi dell'UE (in italiano e in inglese, disponibile sul sito www.cuore.iss.it).
- Materiali di divulgazione (opuscoli e video) per la prevenzione primaria attraverso gli stili di vita.

- Disponibilità di campioni biologici collezionati e conservati nella banca biologica.
- Software per la archiviazione e la localizzazione dei campioni biologici.
- Pubblicazioni con peer review e partecipazioni a congressi nazionali e internazionali.
- Produzione sistematica d'indicatori di esito per struttura e per ASL di residenza da SDO nazionali.
- Nuovi indicatori di esito in specifiche aree d'interesse da sistemi informativi disponibili solo in alcuni SSR.
- Modelli di *risk/propensity adjustment*, specifici per ciascun indicatore considerato
- Nuove metodologie statistiche per l'analisi dati nell'ambito della valutazione comparativa degli esiti.
- Stima di funzioni di rischio pre-procedurali per specifiche categorie di pazienti.
- Sito http://bpac.iss.it dove sono riportati i risultati dello studio BPAC.
- Sito http://www.iss.it/site/outcome/BPAC2/ dedicato alla raccolta dati e alla diffusione dei risultati dello studio Mattone Outcome – BYPASS.
- Sito http://www.outcomeresearch.it/ a cui afferiscono tutti gli studi coordinati dal gruppo responsabile dell'area valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari.
- Sito http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx per la diffusione di documenti e risultati che riguardano indicatori di esito calcolati nell'ambito del programma PROGRESSI.
- Sito http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/ dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OBSERVANT.

## Reparto Epidemiologia delle malattie infettive

L'obiettivo del Reparto è produrre evidenze scientifiche di supporto alle azioni di sanità pubblica per il controllo e la prevenzione delle malattie infettive sia a livello nazionale che internazionale. Le sue attività, in accordo con le indicazioni della CE, dell'ECDC e della WHO, hanno una ricaduta sull'SSN.

Il Reparto è impegnato anche su attività di formazione nazionale e internazionale nel settore dell'epidemiologia delle malattie infettive per fornire un supporto e un aggiornamento costante agli operatori del settore.

Nel Reparto vengono condotte attività che rispondono alle componenti che caratterizzano l'intero Centro: epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute.

*Competenze sviluppate*

- *Epidemiologia.* Conduzione di studi descrittivi e analitici sulla frequenza di alcune malattie infettive e i loro determinanti. Conduzione di indagini di campo in occasione di epidemie su richiesta delle autorità sanitarie locali o regionali competenti, del Ministero della Salute, o di organismi internazionali. Conduzione di studi epidemiologici analitici sui vaccini e le vaccinazioni (inclusi trial clinici). Sviluppo di modelli matematici sulla diffusione di alcune malattie infettive e l'impatto di interventi di prevenzione.
- *Sorveglianza.* Costruzione e gestione di sistemi di sorveglianza sperimentali o routinari basati sia sull'intera popolazione che sulla collaborazione di reti di medici sentinella o di laboratori di microbiologia. I sistemi di raccolta dati sono basati su flussi cartacei o su sistemi di raccolta dati via Web. Partecipazione alle attività di sorveglianza speciale in caso di eventi di massa ed emergenze sanitarie.
- *Promozione della salute.* Diffusione dei risultati delle attività mediante siti Web rivolti sia agli operatori sanitari che al pubblico. Collaborazione alla redazione di documenti strategici nazionali come il Piano nazionale vaccini, il Piano di eliminazione del morbillo

e della rosolia congenita e il Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale. Partecipazione alla stesura della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese.

*Attività e progetti nazionali*

- Coordinamento di sistemi nazionali di sorveglianza per:
  - legionellosi;
  - malattie batteriche invasive da meningococco, Hib, pneumococco;
  - rosolia in gravidanza e rosolia congenita;
- Coordinamento dello sorveglianze speciali
  - morbillo;
  - malattie trasmesse da vettori (West Nile virus, Chikungunya e Dengue nell'uomo).
- Coordinamento del sistema informativo sperimentale per la resistenza agli antibiotici (AR-ISS) e del network di laboratori di microbiologia per la rilevazione e monitoraggio della resistenza agli antibiotici (MICRONET);
- Coordinamento delle attività di monitoraggio e sorveglianza epidemiologica integrata della influenza:
  - sistema di sorveglianza sentinella delle sindromi influenzali (INFLUNET);
  - sistema informativo per il monitoraggio delle coperture vaccinali nelle categorie per le quali è raccomandata;
  - sorveglianza speciale delle forme gravi e complicate, dei decessi e delle ospedalizzazioni;
  - valutazione del numero di accessi al Pronto Soccorso e relativi ricoveri settimanali per le malattie respiratorie acute attraverso una rete sentinella di Pronto Soccorsi distribuiti sul territorio nazionale.
- Sperimentazione di un sistema di sorveglianza sindromica basata sugli accessi ai Pronto Soccorso.
- Coordinamento di un sistema di sorveglianza sindromica per gli immigrati avviata nei centri di prima accoglienza a seguito della crisi del 2011 dei paesi del Mediterraneo.
- Gestione di una piattaforma web per le notifiche delle malattie infettive (SIMIWEB) utilizzata in sei regioni italiane.
- Supporto alle autorità sanitarie regionali e locali nella realizzazione di indagini di campo di epidemie (ad esempio per: legionellosi, Chikungunya e micobatteriosi atipica).
- Sviluppo di un Sistema di Allerta Rapido (SAR) che produce informazioni tempestive su rischi infettivi per la sanità pubblica con una nuova componente attiva di screening sistematico di notizie, attinte da media, e una componente passiva basata sui sistemi esistenti di sorveglianza speciale e sindromica.
- Raccolta di dati e valutazione di aspetti nazionali che possano facilitare/interferire con il nuovo Regolamento Sanitario Internazionale-IHR-2005.
- Ricognizione periodica delle decisioni regionali in merito alle strategie vaccinali per l'HPV (coorti oggetto di offerta attiva, modalità di invito, vaccino utilizzato e modalità di approvvigionamento, delibere e documenti regionali) e monitoraggio semestrale dei dati di copertura per la vaccinazione HPV per dose, coorte di nascita e Regione.
- Indagine conoscitiva sugli aspetti comunicativi e organizzativi delle campagne regionali di vaccinazione per HPV e sui motivi di mancata vaccinazione per produrre un documento tecnico e un pacchetto formativo sulla conduzione di campagne vaccinali per HPV (Studio VALORE).
- Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita.
- Sviluppo di modelli matematici sulla diffusione del morbillo nella popolazione italiana e valutazione delle diverse misure di controllo adottabili.

- Valutazione dell'efficacia in Italia del vaccino antinfluenzale mediante uno studio caso-controllo e uno studio con il metodo di screening nell'ambito di un progetto europeo (I-MOVE - *Influenza Vaccine Effectiveness study*).
- Valutazione della sicurezza e degli effetti a lungo termine del vaccino influenzale pandemico in una coorte di gravide vaccinate nel II e III trimestre attraverso l'utilizzo dei dati (record linkage) di alcuni flussi correnti delle regioni (Studio EVIS).
- Partecipazione ad uno studio pilota sugli eventi avversi comuni dopo vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica (SVEVAYOUNG 2011-2012).
- Partecipazione ad un progetto multicentrico per valutare lo spettro clinico dell'HIV e aderenza, efficacia e tollerabilità della terapia HAART tra gli immigrati in Italia.
- Conduzione di uno studio sull'epidemiologia della resistenza di *Klebsiella pneumoniae* ai carbapenemi e di uno studio clinico sui fattori di rischio per mortalità da *K.pneumoniae*.
- Mantenimento di una banca biologica di sieri provenienti dalle popolazione italiana e ugandese, con relativa banca di dati anonimi.

*Attività e progetti internazionali*

- Coordinamento della Rete di Epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei 27 paesi dell'area del Mediterraneo e dei Balcani (progetto europeo EPISOUTH plus).
- Coordinamento della rete di esperti in vaccinologia in 29 paesi Europei per lo scambio di informazioni sui programmi vaccinali europei e conduzione di indagini (progetto europeo VENICE 2).
- Costruzione di un modello di raccolta dati di coperture vaccinali nazionali a livello Europeo (progetto europeo EVACO).
- Partecipazione ad un progetto per la promozione dell'accesso alle vaccinazioni delle popolazioni migranti in Europa, tramite la stesura di linee guida e raccomandazioni (progetto europeo PROMOVAX).
- Partecipazione ad un progetto per definire piani di lavoro e linee guida per l'introduzione di misure di contenimento e mitigazione costo-efficaci per l'influenza nella UE (progetto europeo Fluresp).
- Partecipazione ad un progetto per stimare la copertura vaccinale fra gli operatori sanitari in Europa, indagare gli ostacoli alla vaccinazione e individuare le migliori pratiche per migliorare l'adesione alle vaccinazioni in questa categoria (progetto europeo HProImmune).
- Partecipazione ad un progetto per l'elaborazione di una metodologia per stimare l'impatto delle malattie infettive nell'Unione Europea e nei paesi EEA/EFTA (progetto europeo BoCD- Burden of Communicable Diseases).
- Partecipazione al gruppo di lavoro internazionale denominato *Global Health Security Action Group on EArly warning and Response* (GHSAG-EAR) nel quadro della *Global Health Security Initiative* (GHSI) teso a rafforzare la preparazione e la risposta a minacce terroristiche (Chimiche, Biologiche e Radio-Nucleari - CBRN) attraverso lo sviluppo di una piattaforma sovranazionale per l'allerta rapido.
- Partecipazione al gruppo di lavoro internazionale denominato WHO *Informal Network for Mathematical Modelling for Pandemic Influenza* H1N1 2009 coordinato dalla WHO per valutare l'impatto della pandemia influenzale del 2009 e fornire analisi per guidare le decisioni di sanità pubblica attraverso l'applicazione dei modelli matematici ai dati di sorveglianza epidemiologica e virologica.
- Partecipazione a reti di sorveglianza europee coordinate dall'ECDC:
  - antibiotico-resistenza (EARS-net);
  - malattie batteriche invasive da meningococco e *Haemophilus influenzae* (IBD);

- legionellosi associata ai viaggi (ELDSNet);
- influenza stagionale (EISN).

– Invio annuale dei dati nazionali di sorveglianza all'ECDC per la produzione del Rapporto Annuale Epidemiologico.

*Attività di formazione*

– Corsi di formazione in epidemiologia delle malattie infettive, biostatistica, software per l'analisi dei dati per gli operatori sanitari e dell'SSN.
– Partecipazione in qualità di esperti a corsi organizzati dalle Regioni, dalle ASL, dalle Università e dall'ECDC.
– Sede di selezione e addestramento nell'ambito del programma europeo di formazione in Epidemiologia di campo (*The European Programme for Intervention Epidemiology Training* EPIET).
– Sede di tirocinio per borsisti, specializzandi e persone coinvolte in particolari programmi di addestramento, sia nazionali che internazionali.

*Contributi tecnico-scientifici*

Il Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive fornisce regolarmente contributi tecnico-scientifici nell'ambito della epidemiologia delle malattie infettive. In particolare:

– Contributi tecnici alla stesura del Piano Nazionale di Prevenzione, Piano Nazionale Vaccini, Piano Nazionale per l'Eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, Relazione sullo Stato Sanitario del Paese, rapporti, circolari, linee guida e piani strategici a livello nazionale e risposte a interrogazioni parlamentari.
– Contributi e risposte a richiesta di pareri su argomenti inerenti la prevenzione e il controllo delle malattie infettive per il Ministero della Salute, le Regioni e le ASL.
– Contributi tecnici alla stesura e revisione di linee guida, documenti strategici e rapporti sulle malattie infettive per l'ECDC e per agenzie delle Nazioni Unite.
– Contributi per la preparazione e revisione di testi sulle malattie infettive per la redazione del Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a del CNESPS Epicentro (http://www.epicentro.iss.it/).
– Contributi per la revisione e valutazione di articoli e progetti in ambito nazionale e internazionale.

## Reparto Epidemiologia genetica

Il Reparto svolge attività di ricerca volte a migliorare la comprensione delle cause e dei meccanismi alla base delle malattie complesse a media ed elevata incidenza nella popolazione generale, stimando il ruolo che fattori genetici, ambientali e comportamentali giocano nella loro insorgenza.

I settori di ricerca in cui il Reparto è coinvolto riguardano le patologie immuno-mediate, cerebro cardiovascolari, l'invecchiamento, la salute mentale e quella riproduttiva, svolgendo quindi una azione trasversale all'interno del CNESPS.

Il Reparto gestisce il Registro Nazionale Gemelli (www.iss.it/gemelli) che conta sulla partecipazione di circa 25.000 gemelli, con dati epidemiologici e relativa banca biologica.

Il Reparto è coinvolto nella gestione del Registro Nazionale Ipotiroidismo Congenito e degli studi correlati (tiroide e pesticidi, tiroide e gravidanza, tiroide e gemelli) e del Registro Italiano Fibrosi Cistica.

Il Reparto è inoltre impegnato nella formazione degli operatori dell'SSN e di enti di ricerca (epidemiologi, statistici, biologi molecolari, bioinformatici, matematici e statistici) nel settore dell'epidemiologia genetica e dell'etica nella ricerca scientifica.

*Competenze sviluppate*

Le competenze sviluppate sono:

- Progettazione e conduzione di indagini epidemiologiche (anche di campo) su popolazione generale e gemellare.
- Gestione di database relazionali per dati epidemiologici, clinici e genetici, inclusa gestione con piattaforme dedicate.
- Modellistica per la stima della componente genetica (ereditabilità) e delle sue interazioni con la componente ambientale in studi eziologici.
- Know-how per la raccolta, il processamento e il biobanking di materiale biologico in studi epidemiologici e per i relativi aspetti etico-legali.
- Analisi dei protocolli di studio dalla prospettiva etico-legale, per la messa a punto degli strumenti informativi e di consenso per i partecipanti e per i Comitati Etici.

## Reparto Farmacoepidemiologia

Il Reparto è impegnato nello studio dell'uso dei farmaci nella popolazione al fine di acquisire conoscenze relative al profilo beneficio-rischio dei farmaci e generare informazioni che possono essere utilizzate come base di riferimento per i processi decisionali in sanità pubblica. Dopo l'immissione in commercio, un farmaco è soggetto a un uso allargato sia in termini quantitativi che qualitativi. Per questo, è importante continuare la valutazione del profilo beneficio-rischio dei farmaci nella pratica clinica corrente nella quale i pazienti trattati rappresentano la popolazione realmente esposta e le condizioni di utilizzo sono quelle aderenti alla realtà prescrittiva.

Gli studi post-marketing consentono di valutare sia la efficacia clinica effettivamente osservata nelle popolazioni generali sia il profilo di sicurezza nella pratica medica.

Gli strumenti necessari a questa attività comprendono:

- la conduzione di studi descrittivi sull'uso dei farmaci;
- la conduzione di studi epidemiologici osservazionali e sperimentali;
- la predisposizione di reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi;
- il coinvolgimento attivo delle Regioni attraverso attività collaborative nell'ambito della formazione, della farmacovigilanza, della farmaco utilizzazione e della applicazione di modelli innovativi di strategie assistenziali.

*Competenze sviluppate*

Il Reparto ha acquisito, grazie ad una attività pluriennale, esperienze specifiche sulle questioni relative alla definizione del rapporto beneficio/rischio dei farmaci, sviluppando e coordinando studi descrittivi ed eziologici su temi di rilevanza nazionale e internazionale. I risultati degli studi hanno, in alcuni casi, condotto ad azioni regolatorie in merito alla modifica delle indicazioni terapeutiche e alla sospensione della commercializzazione dei farmaci.

Sono state altresì sviluppate attività di supporto a diversi organismi quali: l'AIFA, gli Assessorati alla Sanità delle Regioni Umbria e Lazio e il Ministero della Salute. Inoltre, il personale del Reparto ha preso parte all'attività di commissioni nazionali e internazionali.

Il Reparto organizza diverse iniziative di formazione e seminari in ISS e il suo personale è inoltre coinvolto come docente o relatore in numerosi corsi e seminari organizzati da enti esterni.

*Attività in corso con i principali risultati/ricadute*

- Farmaco-utilizzazione, appropriatezza d'uso dei farmaci e farmacovigilanza
  - Rapporto Osmed 2011
    Nel corso del workshop "Analisi della prescrizione farmaceutica in Italia", che si è svolto il 5 luglio 2012, è stato presentato il Rapporto Nazionale sull'Uso dei farmaci

in Italia nel 2011. Nel rapporto 2011 sono stati analizzati i dati di prescrizione farmaceutica territoriale con particolare riferimento alla variabilità regionale, alle principali categorie terapeutiche a maggior prescrizione, all'erogazione dei farmaci all'interno delle strutture pubbliche e all'acquisto privato da parte dei cittadini. È stata ulteriormente articolata l'analisi degli atteggiamenti prescrittivi della Medicina Generale relativamente allo sviluppo di indicatori di appropriatezza per alcune problematiche cliniche di rilievo. La disponibilità di una serie storica di dati di prescrizione ha consentito di introdurre nelle analisi una dimensione temporale, sempre più solida, utile a fotografare la dinamica della prescrizione farmaceutica in diversi aspetti quali, per citare un esempio, l'efficacia degli interventi informativi da parte delle Autorità regolatorie quando, per alcuni trattamenti, occorre che i medici adottino delle cautele d'uso. Dal 2 al 4 luglio 2012 si è svolto il VII corso su "Strumenti e metodi per l'analisi delle prescrizioni farmaceutiche". Il corso, che ha visto la partecipazione di 30 operatori dell'SSN, è prevalentemente di carattere operativo e è finalizzato a utilizzare gli strumenti e i metodi dell'epidemiologia per analizzare e descrivere l'uso dei farmaci in modo da favorire iniziative locali per il miglioramento della pratica clinica corrente.

- Regione Umbria
  Nel corso del 2012 sono stati analizzati i dati di prescrizione farmaceutica 2011 e è in corso la pubblicazione del Rapporto ISTISAN. Il rapporto è suddiviso in tre sezioni principali. La prima è dedicata alla presentazione della qualità e completezza dei dati di prescrizione, delle metodologie utilizzate nelle analisi, e a illustrare i principali provvedimenti regolatori adottati a livello regionale. La seconda sezione entra nel merito delle principali caratteristiche della prescrizione in Umbria, in termini di spesa, quantità prescritte e caratteristiche degli utilizzatori, sia a livello aggregato, che per categoria terapeutica e per principio attivo. Nella terza sezione vengono presentati gli approfondimenti per le 15 principali categorie terapeutiche a maggior prescrizione nella popolazione. Il principale utilizzo del rapporto è all'interno delle attività di promozione dell'appropriatezza prescrittiva condotte a livello regionale, di ASL e di distretto. A partire dall'analisi della variabilità, e dalle discrepanze fra caratteristiche della prescrizione osservata e livelli attesi in base alla frequenza delle patologie, possono essere individuate le aree di potenziale miglioramento per avviare interventi di audit. I dati di prescrizione della Regione Umbria sono stati anche analizzati all'interno dell'approfondimento condotto sulla prescrizione farmaceutica nella popolazione immigrata. Obiettivi generali dello studio sono stati quelli di fornire un inquadramento del fenomeno prescrittivo, di mettere in evidenza potenziali problemi di accesso e di fornire uno strumento per interventi di miglioramento della pratica clinica. È stato inoltre fornito un contributo all'analisi della variabilità nell'uso degli antibiotici nella popolazione pediatrica italiana. I risultati dello studio sono stati oggetto di una pubblicazione internazionale.

- ASL di Salerno
  Le attività svolte nel corso del 2012 nell'ambito della convenzione tra ISS e ASL di Salerno hanno riguardato: la stesura del Rapporto sull'analisi dei dati prescrizione farmaceutica 2010, pubblicato all'interno della serie Rapporti ISTISAN dell'ISS (Rapporto ISTISAN 12/34); la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci respiratori nella popolazione pediatrica a supporto di un intervento di audit rivolto ai pediatri di libera scelta. Lo scopo del rapporto è stato quello di fornire agli operatori sanitari che si occupano di farmaci le analisi di contesto della prescrizione a livello di

ASL e di distretto. Come per tutti gli altri interventi sanitari, la promozione dell'uso appropriato dei farmaci diventa centrale in un contesto di scarsità di risorse economiche, se si intende garantire a tutti i cittadini una maggiore equità nell'accesso alle cure. Nel corso del 2012 è stato condotto un approfondimento sulla prescrizione dei farmaci antiasmatici all'interno della popolazione pediatrica, attraverso un confronto fra le raccomandazioni delle linee guida e le modalità di trattamento rilevate attraverso i dati di prescrizione. I risultati di questa attività sono stati presentati nel corso di un incontro svoltosi a gennaio 2012 con i pediatri di libera scelta della ASL. Dall'incontro è stata avviata un'attività di audit che è tuttora in corso.

- Farmaci e migranti
  Promuovere l'appropriatezza in ambito clinico e favorire l'accesso tempestivo di tutti i cittadini alle prestazioni efficaci sono gli obiettivi di un servizio sanitario che, in un periodo di risorse economiche limitate, persegua l'universalità nella soddisfazione dei bisogni di salute. Una particolare attenzione va riservata alle popolazione cosiddette fragili, si pensi agli anziani con pluripatologie, per i maggiori rischi di inappropriatezza e di mancato accesso alle prestazioni efficaci. Anche la popolazione immigrata, sebbene più giovane di quella italiana, presenta evidenti elementi di fragilità, in ragione dei livelli di reddito, delle difficoltà di inserimento e della maggiore precarietà della rete di sostegno. Nel nostro Paese la presenza degli immigrati è aumentata in particolare nell'ultimo decennio. I dati dell'ISTAT indicano che nel 2011 i cittadini stranieri residenti (con regolare permesso di soggiorno) erano oltre 4,5 milioni, pari al 7,5% della popolazione, con una maggiore presenza nelle Regioni del Nord e del Centro (circa 87% del totale). Tenuto conto del maggiore tasso di natalità i bambini stranieri rappresentano il 13,9% del totale dei nati da residenti in Italia. È importante caratterizzare il profilo di salute di questa popolazione allo scopo di migliorare le politiche di offerta dei servizi. La disponibilità di flussi informativi ben consolidati sulle prescrizioni farmaceutiche può fornire indicazioni utili per descrivere le condizioni di salute e l'accesso alle prestazioni sanitarie, in un contesto, qual è quello territoriale, finora poco studiato in questa popolazione. Diverse istituzioni e società scientifiche (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera, Società Italiana di Medicina delle Migrazioni, Cineca, Consorzio Mario Negri Sud e ISS) hanno collaborato al progetto di un'analisi della prescrizione farmaceutica nella popolazione immigrata. A questo scopo è stata costituita una banca dati delle prescrizioni farmaceutiche, nella quale sono raccolti i dati relativi alla popolazione di 32 ASL italiane (le ASL afferenti al progetto ARNO coordinato dal Cineca e le ASL della Regione Umbria). La popolazione immigrata (residente nelle ASL selezionate) è stata identificata sulla base delle informazioni riguardanti la cittadinanza e il Paese di nascita (desunto dal codice fiscale) e, in particolare, sono stati identificati i cittadini di Paesi a Forte Pressione Migratoria (PFPM) nati all'estero o in Italia. Per ciascun assistibile di questa coorte è stato selezionato, in maniera casuale, un cittadino italiano appaiato per età, sesso e comune di residenza. Una prima analisi di queste informazioni è stata pubblicata all'interno del *Rapporto sull'uso dei farmaci* in Italia nel 2011 a cura dell'OsMed. Nel rapporto sono stati presentati i primi risultati riferiti a una popolazione di circa 600mila assistibili. Il 50% della popolazione immigrata e il 58% di quella italiana hanno ricevuto almeno una prescrizione nel corso dell'anno, con un'età mediana degli utilizzatori (35 anni) e un rapporto maschi/femmine (0,84) sovrapponibili. Nelle fascia d'età tra 15 e 65 anni le donne immigrate hanno un maggior consumo di farmaci rispetto agli uomini. Nei bambini la prevalenza d'uso è di circa il 60% per entrambe le coorti. I farmaci antibatterici sono la categoria

terapeutica con i maggiori livelli di esposizione (prevalenza d'uso, rispettivamente 33% e 38% negli immigrati e negli italiani). In categorie terapeutiche con un utilizzo cronico, come ad esempio i farmaci cardiovascolari, la prevalenza e l'intensità d'uso sono simili nelle due coorti (rispettivamente 7% negli immigrati e 8% negli italiani; 435 dosi per utilizzatore negli immigrati e 474 dosi negli italiani). Questi dati indicano che una volta identificato il problema, le modalità di prescrizione non risultano, come *auspicabile, influenzate dalla cittadinanza.*

- Uso dei farmaci e allattamento
  È stata attivata una collaborazione sull'uso dei FARmaci, Farmacovigilanza e gestione dell'ALLAttamento (FARFALLA). La collaborazione tra esperti dei diversi settori è nata dall'esigenza di promuovere, proteggere e sostenere l'allattamento al seno, secondo le indicazioni delle politiche nazionali e internazionali, anche in condizione di malattia materna. Allo stato attuale, esiste un bisogno emergente di informazioni affidabili, accessibili e individualizzate sull'uso dei farmaci durante il periodo dell'allattamento. La preparazione tecnico-scientifica dei professionisti sanitari su questo tema è carente, come dimostrano i dati provenienti dai Centri di Informazione sul Farmaco. L'inappropriatezza d'uso dei farmaci e di gestione dell'allattamento porta alla sospensione o interruzione ingiustificata dell'allattamento, a un trattamento farmacologico inadeguato, sub ottimale o alla rinuncia del trattamento da parte delle madri, che spesso preferiscono ricorrere all'automedicazione con prodotti ritenuti "naturali", percepiti come meno dannosi per il bambino. Nel mese di maggio è stato organizzato un workshop iniziale di coinvolgimento dei diversi esperti durante il quale sono stati condivisi i materiali da proporre nell'ambito di interventi di comunicazione e formazione sull'uso dei farmaci in allattamento. Il pacchetto formativo prodotto è stato validato durante un evento che ha visto la partecipazione multi professionale di pediatri di libera scelta, professionisti ospedalieri (ginecologi, ostetriche, pediatri, neonatologi), farmacisti, referenti della farmacovigilanza, professionisti dei consultori familiari, ostetriche, gruppi di sostegno da-mamma-a-mamma della Regione Lazio. L'intervento di comunicazione e formazione verrà replicato nel corso dell'anno 2013, valutandone i risultati in termini di modifiche delle conoscenze, atteggiamenti e pratiche sull'uso dei farmaci, farmacovigilanza e gestione dell'allattamento. Verrà successivamente reso disponibile nell'ambito della formazione dei professionisti (formazione ECM farmacovigilanza, uso dei farmaci e iniziative OMS/UNICEF Amiche dei Bambini).

– Studi epidemiologici

*Studio della possibile associazione tra la vaccinazione antinfluenzale stagionale e l'insorgenza della sindrome di Guillain-Barré* (*Guillain-Barré syndrome*, GBS).

Ad oggi, la principale preoccupazione sui vaccini antinfluenzali e in particolare quelli contenenti il ceppo H1N1, riguarda l'insorgenza di eventi avversi di natura neurologica come, ad esempio, la GBS. La GBS è caratterizzata da una poliradicoloneuropatia acuta infiammatoria e demielinizzante, talvolta preceduta da un'infezione di natura influenzale (influenza like illness [ILI]). Pertanto, la vaccinazione dovrebbe primariamente proteggere dalla GBS e ridurne l'incidenza. D'altra parte, i vaccini per l'H1N1 possono indurre lo sviluppo di anticorpi cross-reattivi anti-gangliosidi che sono associati all'insorgenza della GBS. Diversi studi hanno infatti mostrato un aumento del rischio successivo (entro 42 giorni) alla vaccinazione anti-influenzale che varia da sette (i.e. campagna vaccinale del 1976) fino a circa 1.5 (i.e. campagna vaccinale del 1992-4). Le limitazioni metodologiche

tipiche dei sistemi di segnalazione spontanea, in aggiunta alla constatazione che il ceppo H1N1 sarà incluso nei vaccini stagionali 2010, hanno indotto l'AIFA a stimolare la conduzione in Italia di uno studio eziologico formale con l'obiettivo di valutare la possibile associazione tra vaccinazione e GBS durante e dopo la campagna di vaccinazione il più precocemente possibile. Lo studio è stato condotto per due campagne vaccinali (2010-2011 e 2011-2012) in sette Regioni Italiane. Nei due anni sono stati complessivamente identificati 614 casi incidenti di GBS segnalati da 121 centri clinici neurologici. Per tutti questi casi sono state raccolte le informazioni di natura clinica e, tramite intervista, le informazioni relative ad esposizioni precedenti l'insorgenza dei sintomi di GBS che possono essere considerate fattori di rischio per la sindrome (inclusa la vaccinazione). Tutti i casi sono stati anche seguiti dopo la dimissione tramite un follow-up telefonico per valutarne la prognosi. L'analisi dei dati relativi al periodo 1° ottobre 2010 – 30 settembre 2011, integrati con le informazioni derivanti dalle SDO nelle Regioni partecipanti, hanno consentito di stimare l'incidenza annuale di GBS che è risultata essere pari a 1,84 per 100.000 (IC95%: 1,65 – 2,03). L'incidenza massima si ha nella fascia di età 65-79 anni (3,33 per 100.000) e ha un chiaro andamento stagionale con un picco nel mese di febbraio (0,31 per 100,000). È stata condotta l'analisi della possibile associazione tra GBS e vaccinazione influenzale considerando come periodo di riferimento nei due anni di studio il periodo 1° ottobre – 15 maggio di ciascuna delle due campagne vaccinali. L'analisi è stata condotta con due tipologie di studio: caso-controllo *matched* e *Self Controlled Case Series* (SCCS). I risultati mostrano una associazione tra vaccinazione antinfluenzale e insorgenza di GBS. Questa associazione si conferma sia per la campagna vaccinale 2010-2011 (analisi caso-controllo: OR=3,8 ; SCCS: RR=2,1) sia per la campagna 2011-2012 (SCCS: RR=1,8), sia infine analizzando cumulativamente i casi identificati nei due anni di studio (SCCS: RR=2,0).Il rischio relativo mostra inoltre un andamento crescente restringendo le finestre temporali di rischio da 42 giorni a 28 giorni e a 14 giorni rafforzando l'ipotesi di una relazione causale tra vaccinazione antinfluenzale e insorgenza della GBS. Sulla base di questi risultati il rischio attribuibile può essere stimato in circa tre casi per un milione di vaccinati.

*Studio Apache. Profilassi antibiotica in chirurgia elettiva pediatrica: promozione dell'appropriatezza d'uso.*

Lo studio Apache è uno studio prospettico multicentrico, con una valutazione effettuata pre e post attuazione di un programma di intervento per promuovere l'adesione alle raccomandazioni previste dalle Linee Guida (LG) sulla profilassi antibiotica perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica. Partecipano allo studio tre Ospedali pediatrici che effettuano un elevato volume annuale di interventi chirurgici, situati rispettivamente nel nord (Ospedale dei Bambini di Brescia), centro (IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma) e sud Italia (Ospedale Santobono, Napoli). La gestione e analisi dei dati è svolta dal Reparto di Farmacoepidemiologia dell'ISS. La frequenza e modalità d'uso della profilassi perioperatoria e l'eventuale insorgenza di infezioni della ferita chirurgica vengono rilevati per i pazienti che hanno effettuato interventi chirurgici in elezione. I metodi del Progetto prevedono le seguenti azioni: i) rilevazione prima dell'attuazione del programma della frequenza e modalità di utilizzo della profilassi antibiotica e delle conoscenze, atteggiamenti e pratiche dei professionisti (mediante studio *Knowledge, Attitude, Practice*; KAP); ii) rilevazione dei determinanti percepiti dell'appropriatezza e in appropriatezza prescrittiva, dal punto di vista degli operatori (mediante focus group secondo la metodologia della ricerca-azione); iii) formazione sulle raccomandazioni delle LG SIGN; c) audit locali

sull'implementazione delle raccomandazioni; iv) formazione sul campo sui temi identificati come prioritari durante gli audit. Al termine del periodo necessario per l'attuazione del programma, verrà condotta una rilevazione post della frequenza e modalità di utilizzo della profilassi antibiotica e una seconda rilevazione KAP. Le rilevazioni pre e post attuazione del programma saranno condotte con la stessa metodologia. Saranno inclusi nella rilevazione tutti i pazienti ricoverati che al momento della rilevazione hanno effettuato almeno un intervento chirurgico in elezione (incluso il posizionamento di CVC). Per ogni intervento vengono rilevate informazioni relative al tipo di intervento, durata, eventuale comorbidità, esecuzione della profilassi antibiotica, molecola utilizzata, durata del trattamento. Per ogni paziente arruolato viene valutata l'insorgenza di eventuali infezioni del sito chirurgico, secondo le definizioni dei CDC (Atlanta, USA). Le informazioni sulle caratteristiche del paziente e delle procedure effettuate vengono raccolte attraverso la revisione delle cartelle cliniche e, ove necessario, con un colloquio con il curante. Le informazioni sull'insorgenza di infezioni della ferita chirurgica vengono desunte dalla documentazione clinica di ricovero e ambulatoriale e/o con intervista telefonica a distanza di 30 giorni dall'intervento. Sarà quindi confrontata la frequenza degli esiti in studio prima e dopo l'attuazione del programma. In dettaglio, verrà svolta un'analisi multivariata che consideri come co-variate la localizzazione dell'intervento eseguito, la durata, il sesso e la fascia di età dei pazienti, la classe ASA, la presenza di comorbidità (si/no). Il mantenimento del risultato ottenuto verrà valutato a distanza di sei mesi dalla conduzione del programma. Per il calcolo della dimensione del campione, con riferimento al disegno di studio prescelto, si è considerata una prevalenza d'uso di cefalosporine di III e IV generazione stimata del 50% e si è ipotizzata una riduzione post-programma formativo del 15%, e un mantenimento di tale risultato all'osservazione di follow-up. Con una significatività del 5% e una potenza statistica dell'80%, è necessario campionare 836 interventi chirurgici prima del programma e 836 interventi dopo il programma formativo. Ulteriori 836 interventi verranno valutati durante il periodo di follow-up, a distanza di sei mesi dalla conduzione del programma formativo. Con tale numerosità campionaria, considerando un rischio di infezione pre-programma del 7,5% sarà possibile evidenziare statisticamente variazioni assolute di rischio non inferiori al 4,5%. Durante il 2012 sono state condotte le seguenti attività:

- organizzazione dello studio;
- stipula delle convenzioni con i Centri partecipanti (Ospedale dei Bambini di Brescia, Ospedale Santobono di Napoli, CNESPS dell'ISS);
- stesura dei questionari e delle Procedure Operative Standard per la raccolta dati;
- messa a punto della piattaforma web per l'inserimento dati, accessibile tramite codici identificati e password dalla pagina www.studioapache.it. Tale piattaforma consente l'esportazione dei dati per la successiva analisi;
- definizione del calendario per la raccolta dei dati pre-attuazione dell'intervento;
- valutazione pre-intervento;
- conduzione di Focus Group nei tre Ospedali partecipanti;
- svolgimento delle prime due settimane di raccolta dati sulle procedure e del follow-up dei pazienti a distanza di 30 giorni. Durante le prime due settimane di rilevazione pre-intervento sono stati arruolati in totale 462 pazienti, di cui 86 a Brescia, 220 a Roma e 156 a Napoli.

– Reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi

*Sicurezza dei farmaci in pediatria. Il Reparto coordina dal 1999 uno studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria. Lo studio è stato condotto fino al 2009 in quattro ospedali o dipartimenti pediatrici e dal 2011 è stato esteso a 11 ospedali/dipartimenti pediatrici.*

Nel corso degli anni sono stati condotti vari approfondimenti che hanno permesso di mettere in evidenza e/o confermare segnali di reazioni avverse ad alcuni farmaci.

La sorveglianza è proseguita nella stagioni influenzali successive con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza del vaccino antinfluenzale stagionale. La valutazione dell'efficacia del vaccino antinfluenzale stagionale nel prevenire eventi di ospedalizzazione per influenza è un argomento oggetto di dibattito in pediatria, in quanto poche sono le evidenze finora disponibili. Lo studio è relativo ai bambini di età compresa tra sei mesi compiuti e 18 anni che sono ricoverati tramite Pronto Soccorso per una infezione delle vie respiratorie compatibile con una sindrome influenzale (*Influenza Like Illness*, ILI), indipendentemente dalla precedente esposizione a farmaci e/o vaccini. I bambini con diagnosi di ILI sono stati sottoposti ad accertamento di laboratorio tramite test real time PCR finalizzato a distinguere gli episodi di ILI attribuibili ai ceppi virali contenuti nel vaccino rispetto agli altri. L'accertamento viene effettuato su tutti i bambini che accedono in PS e/o sono ricoverati con una diagnosi di ILI. L'effettuazione dei test e la raccolta dell'anamnesi del bambino arruolato viene effettuata durante l'epidemia influenzale. Durante la stagione 2011-2012 sono stati arruolati 225 bambini, di questi, 27 sono stati esclusi per mancato consenso all'inclusione nello studio o alla esecuzione del tampone orofaringeo. I rimanenti 171 bambini sono stati classificati come casi se erano risultati positivi al test per almeno un virus di quelli contenuti nel vaccino, o controlli se erano risultati negativi. In particolare, 55 sono risultati casi e 116 controlli. In 23 dei 55 casi era stato individuato esattamente uno dei virus contenuti nel vaccino, negli altri casi il virus era stato identificato come "A" o "A, non A/H1N1". Sette dei controlli sono risultati positivi per VRS, ma nella grande maggioranza (106/116) il risultato del test è risultato negativo per un qualsiasi virus influenzale. Tre dei 55 casi e dieci dei 116 controlli erano stati vaccinati nei mesi precedenti (tra Ottobre e Dicembre 2011). L'OR di avere l'influenza associata alla vaccinazione è risultato 0,6 (IC 95% 0.2-2.3). Questo risultato anche se non statisticamente significativo supporta l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale stagionale in pediatra. Uno dei limiti principali dello studio deriva dalla bassa di prevalenza di vaccinati nella popolazione pediatrica. Riteniamo di interesse i risultati dello studio per il suo possibile contributo a revisioni sistematiche o meta-analisi. Per l'organizzazione dello studio e per la discussione dei risultati sono state organizzate tre riunioni presso l'ISS e sono stati prodotti tre rapporti periodici, che sono stati inviati a tutti i centri partecipanti e all'Agenzia Italiana del Farmaco.

*SvevaYoung. Studio sulla valutazione degli eventi dopo vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica, stagione 2012-2013.*

La vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica viene fortemente raccomandata, tutti gli anni nei bambini appartenenti a categorie di rischio ben definite. Nonostante sia attivo il sistema di segnalazione spontanea organizzato dalla Farmacovigilanza Nazionale, l'utilizzo di vaccini anti-influenzali in età pediatrica non viene monitorato in modo sistematico per l'insorgenza di eventi avversi (es. febbre, convulsioni), né esistono valutazioni pre-registrazione che studino sistematicamente la frequenza di

eventi avversi su soggetti appartenenti ai gruppi target dell'offerta vaccinale. Inoltre, i vaccini disponibili sul mercato sono stati per molto tempo considerati equivalenti e la reattogenicità non è stata indagata in modo comparativo. Pertanto l'AIFA, durante la stagione 2011/12, in seguito alla segnalazione di un'aumentata frequenza di episodi febbrili in bambini immunizzati contro l'influenza stagionale con uno specifico vaccino, ha deciso di supportare una raccolta sistematica di dati sulla reattogenicità della somministrazione di vaccino anti-influenzale stagionale. Pertanto, durante la campagna vaccinale 2011/12 è stato condotto uno studio pilota, "Studio pilota sulla valutazione degli eventi comuni dopo vaccinazione antiinfluenzale in età pediatrica, 2011-2012", in alcune ASL di tre regioni italiane (Campania, Emilia-Romagna, Liguria), per valutare la fattibilità di uno studio osservazionale a livello nazionale sulla reattogenicità dei vaccini antinfluenzali in uso in età pediatrica (6 mesi – 60 mesi). Lo studio è stato coordinato dal Reparto di Farmacoepidemiologia in collaborazione con il Reparto di Malattie Infettive del CNESPS dell'ISS e è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS in data 30 novembre 2011. L'esiguo numero di soggetti vaccinati, dovuto all'avvio dello studio a campagna di vaccinazione iniziata e in alcuni casi in fase conclusiva, non ha consentito di ottenere una numerosità campionaria sufficiente per effettuare analisi stratificate (per gruppo di età, per gruppo target o per tipo di vaccino) o per ottenere dati utili per la valutazione della reattogenicità dei diversi vaccini antinfluenzali. Come inizialmente pianificato i risultati ottenuti hanno solo voluto mettere in evidenza la fattibilità dello studio al livello Nazionale. Infatti, l'esperienza maturata durante questa stagione ha permesso di mettere a punto sia la piattaforma web che il Protocollo operativo dello studio evidenziando le criticità e i punti di forza. Nella campagna vaccinale (2012/13) è stato previsto il coinvolgimento di più regioni per permettere l'arruolamento di un numero di soggetti sufficienti ad ottenere stime statisticamente significative. L'obiettivo della sorveglianza è per valutare la reattogenicità dei diversi vaccini antinfluenzali in uso nei bambini di età sei mesi – 60 mesi durante la campagna vaccinale 2012/13. Sono inclusi tutti i vaccini anti-influenzale somministrati ai bambini di età compresa fra sei e 60 mesi che si presentano nei servizi di vaccinazione delle ASL e presso gli studi dei pediatri di libera scelta delle Regioni che hanno aderito alla partecipazione allo studio, per eseguire la vaccinazione antinfluenzale. Ai genitori dei bambini viene richiesto il consenso informato per la partecipazione alla sorveglianza e per permettere di richiamare la famiglia dopo la vaccinazione. Lo studio è stato condotto in due fasi, la prima fase al momento della somministrazione del vaccino (raccolta del Consenso Informato; delle informazioni generali riguardanti il bambino; dell'anamnesi, con particolare riguardo alle condizioni di rischio che hanno portato alla vaccinazione antinfluenzale; e delle modalità di somministrazione del vaccino) e la seconda fase dopo almeno tre giorni dalla somministrazione (intervista telefonica o inserimento direttamente sulla piattaforma degli eventuali sintomi comparsi a distanza entro le 72 ore dalla vaccinazione). Il numero di eventi, con particolare riguardo agli eventi avversi severi, osservati nei tre giorni successivi la vaccinazione, per ogni vaccino, sia a livello regionale che nel complesso delle regioni partecipanti allo studio, sarà confrontato con un valore soglia. Sarà calcolata inoltre la frequenza degli eventi per tipologia di vaccino e per caratteristiche demografiche e categorie di rischio dei vaccinati. Durante il 2012 sono state condotte le seguenti attività:

- organizzazione dello studio;
- parere del Comitato Etico dell'Iss;

- stesura delle schede di rilevazione di registrazione dei dati e delle relative procedure operative standard;
- identificazione e nomina dei referenti delle Regioni partecipanti e dei relativi Distretti vaccinali e/o studi di pediatri di libera scelta;
- implementazione della piattaforma web utilizzata per lo studio pilota, accessibile tramite codici identificati e password dalla pagina www.svevayoung.it;
- predisposizione dei manuali per l'utilizzo della piattaforma sia da parte dei Centri che da parte dei genitori;
- accreditamento alla piattaforma degli utenti;
- distribuzione a tutti i Centri partecipanti del materiale necessario per la conduzione dello studio;
- raccolta dei dati di vaccianzione;
- durante i quattro mesi della campagna di vaccinazione antinfluenzale (ottobre 2012-gennaio 2013) sono stati inclusi e inseriti in piattaforma i dati di vaccinazone e i diari vaccinali di circa 1100 bambini di nove regioni.

*Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale.*

Il sistema di sorveglianza si basa sulla raccolta e valutazione di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione/somministrazione di:

- integratori alimentari;
- preparazioni galeniche a base di erbe;
- altri preparati a base di erbe non inclusi nei punti precedenti e altri preparati di origine naturale non vegetale (es. propoli, estratti di lumaca, ecc.).

Le segnalazioni sono raccolte in un unico centro di raccolta presso l'ISS al quale sono affidate anche le funzioni di coordinamento. Le segnalazioni sono registrate tramite una piattaforma informatica che serve alla condivisione delle segnalazioni e alle informazioni ad esse relative (schede tecniche dei prodotti, fotocopie delle etichette, anamnesi e follow-up clinico, ecc). Alla piattaforma possono accedere esclusivamente i componenti del Comitato di coordinamento e del Comitato scientifico con profili personalizzati. Collaborazione dell'Università di Verona (centro di farmacovigilanza della Regione) per codifica delle reazioni con MedDRA. Sulle reazioni gravi viene fatto un approfondimento. Viene richiesto un follow-up del paziente (AIFA); l'etichetta del prodotto (MinSal); la relazione clinica dal medico (AIFA). Sulla base della documentazione disponibile viene effettuata la valutazione dell'imputabilità (Comitato scientifico). Il risultato della valutazione viene riportato su una scheda apposita. Da aprile 2002 a dicembre 2012 sono pervenute 780 segnalazioni di sospette reazioni avverse a prodotti di sopra riportati. La percentuale di donne per le quali è pervenuta una segnalazione è stata 64%. L'età media dei soggetti che hanno sviluppato una sospetta reazione avversa è risultata di 43 anni (45 anni nelle donne e 39 anni negli uomini). Per quanto riguarda la distribuzione geografica il tasso di segnalazione (per 100.000 abitanti) più elevato si è osservato il Toscana, seguita dalla Lombardia, dal Veneto e dalla Emilia Romagna. Nei soli 2011 e 2012 sono pervenute 121 segnalazioni. Per quanto riguarda la gravità delle reazioni l'ospedalizzazione è stata riportata nel 51% delle schede; pericolo di vita nel 7%; sono stati segnalati quattro decessi. Nel 78% dei casi alla sospensione del prodotto è stato osservato un miglioramento dei sintomi, nell'8% alla ripresa dell'uso sono ricomparsi gli stessi sintomi. Per quanto riguarda il tipo di prodotti il 57% erano integratori, per lo più a base di piante medicinali, il 18% erano prodotti erboristici, 89 (10%) erano relative a medicinali omeopatici. Nel 38% dei report è stato riportato l'uso concomitante di farmaci convenzionali (31% degli uomini e 42% delle donne). Le segnalazioni sono

pervenute prevalentemente da medici ospedalieri (44%), seguiti da farmacisti (26%), MMG (16%), specialisti (6%), altri (per es. biologi) (6%), sette segnalazioni sono pervenute da pazienti. Questa attività è stata svolta nel 2012 attraverso:

- un corso tenuto in ISS, la cui prima edizione è stata nel 2006, su "Riconoscimento e segnalazione di reazioni avverse da prodotti di origine naturale", rivolto a medici e farmacisti
- la partecipazione a numerosi corsi (tra i quali master universitari) e convegni in cui sono stati presentati i risultati della sorveglianza
- la pubblicazione di alcuni articoli scientifici sull'argomento.

– Programmi di gestione integrata

*Sistema IGEA: un sistema per l'integrazione delle cure e dell'assistenza per le persone con malattie croniche*

In Italia, così come in tutti i Paesi occidentali, cresce il dibattito sull'adeguatezza del sistema sanitario ad affrontare, nel futuro prossimo, una riorganizzazione del proprio modello assistenziale in funzione di una domanda sanitaria, legata soprattutto alla diffusione delle malattie croniche, per la quale è necessario adattare i servizi e le prestazioni offerte ai reali bisogni dei cittadini. L'impatto globale delle malattie croniche, soprattutto malattie cardiovascolari, tumori, diabete e malattie respiratorie croniche è in continuo aumento e il forte effetto, soprattutto sulle popolazioni povere e socialmente svantaggiate tende, inoltre, ad aumentare il divario fra Paesi e fra persone all'interno dello stesso Paese. La WHO ha stimato in 35 milioni il numero totale delle morti dovute a malattie non trasmissibili nel 2005 e stima che tale numero possa aumentare del 17% nel periodo 2008-2018, e ha posto la prevenzione e il controllo delle malattie croniche al centro del suo piano di azione 2008-2013. Uno degli obiettivi del Piano strategico della WHO è il rafforzamento dell'assistenza sanitaria per le persone con malattie croniche attraverso la definizione di standard e linee guida, basate su prove di efficacia, e un riorientamento dei sistemi sanitari per consentire di rispondere alle esigenze di una gestione efficace ed efficiente delle malattie croniche. Sempre la WHO nel World Health Report del 2008, sottolinea il focus sproporzionato sull'assistenza ospedaliera come una delle cause di inefficienza e disequità dell'assistenza, e indica nell'integrazione e inclusività del sistema assistenziale, in particolare attraverso una riorganizzazione delle cure primarie, la via efficace ed efficiente per il miglioramento della qualità delle cure per le persone con malattie croniche. Queste persone, infatti, hanno bisogno anche di continuità di assistenza, follow-up sistematici più o meno intensi a seconda della gravità clinica, informazione e sostegno per raggiungere la massima autogestione possibile. Da ciò, l'esigenza di sperimentare nuove formule organizzative dell'assistenza basate sul concreto affermarsi di una gestione integrata, costruita sulla falsa riga di percorsi assistenziali condivisi che mettano in luce e valorizzino i contributi delle varie componenti e dei vari attori assistenziali lungo il continuum di cura del paziente. Il presupposto per il realizzarsi di questo importante progetto di governance è l'assunzione di un approccio sistemico e integrato che implichi un'azione coordinata tra tutte le componenti e tra tutti gli attori del sistema assistenziale, che, con responsabilità diverse, devono essere chiamati a sviluppare interventi mirati verso comuni obiettivi su un 'patto di cura' condiviso con il cittadino e i suoi eventuali caregiver.

Il *Disease Management* e il *Chronic Care Model*, e i principi di cui questi approcci sono portatori, sono ormai divenuti il quadro logico-concettuale di riferimento per

chiunque lavori nel campo della gestione delle patologie croniche e hanno rappresentato i cardini del progetto IGEA (www.epicemtro.iss.it/igea). Avviato nel 2006 dal CNESPS dell'ISS, su mandato del CCM, il progetto IGEA ha realizzato iniziative e interventi orientati a favorire il miglioramento dell'assistenza alle persone con diabete e alla prevenzione delle complicanze del diabete, tramite l'adozione di un modello di gestione integrata della malattia. In molte Regioni sono state o si stanno avviando attività relative ai percorsi di integrazione ospedale-territorio, relativi a patologie specifiche come il diabete e lo scompenso cardiaco o più in generale sulla cronicità, basati anche su modelli organizzativi emergenti nelle cure primarie, con fasi di attuazione diverse anche in relazione alle specificità delle realtà locali. Il progetto si propone di indagare il grado di esistenza e di sviluppo di modelli di gestione integrata ospedale-territorio e le caratteristiche fondanti delle esperienze che negli ultimi anni le Regioni hanno messo in opera su questo tema. L'analisi sistematica delle esperienze e delle attività correlate potrà fornire elementi di riflessione per adeguare le direttive d'indirizzo del settore e favorire lo sviluppo di modelli di servizi integrati, orientati alla maggiore efficienza, al miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria. La rete di operatori e di formatori che si è costituita nel corso del tempo intorno al Progetto IGEA potrà costituire un importante circuito per l'avvio delle attività ma anche per la disseminazione dei risultati del progetto. La possibilità di confronto e sostegno reciproco può consentire una più omogenea realizzazione di questo importante progetto di governance e, contemporaneamente, una valorizzazione delle peculiarità regionali. È in tale prospettiva che si intende sviluppare una fase di analisi tendente a valorizzare il sapere generato dalle esperienze concrete, nella prospettiva di individuare problematiche emerse e confrontare le relative soluzioni sperimentate e consolidate nei contesti regionali e locali per le diverse patologie, e a sostenere le Regioni meno impegnate sul tema. La creazione di comunità di pratica tra professionisti operanti su livelli diversi, potrà favorire l'emergere degli elementi comuni tra contesti diversi per area geografica e per patologia, con la costruzione condivisa di un modello generalizzato di gestione integrata ospedale territorio che sia, al contempo, sufficientemente flessibile da permettere un adattamento contestuale.

- Altri progetti

*Laboratorio dei Sistemi di Babele*

Il tema delle potenzialità derivanti dal processo di integrazione di fonti di dati correnti per progetti di sorveglianza sanitaria sta ricevendo una sempre maggiore attenzione, sia a livello nazionale sia a livello internazionale, mano a mano che gli strumenti a disposizione (sia informatici che concettuali) maturano. Questa situazione mette in luce la necessità che le diverse esperienze finora condotte a livello centrale, regionale e periferico siano rese comparabili, sviluppando una cultura che sia orientata alla costruzione di sistemi "intelligenti." Il Laboratorio dei Sistemi di Babele è nato con l'idea di riunire in una sorta di laboratorio di idee, persone con una significativa esperienza su questi temi anche in riferimento a precedenti importanti iniziative quali il progetto CCM ("Sviluppo di sistemi di sistemi di sorveglianza epidemiologica basati sull'utilizzo degli archivi elettronici sanitari in ambito di Sanità Pubblica: uno studio pilota in alcune ASL selezionate") e l'attività del gruppo di lavoro dell'AIE/SISMEC relativa all'utilizzo epidemiologico di archivi sanitari elettronici correnti allo scopo di favorire il confronto delle esperienze in atto nelle varie regioni e a livello nazionale che spesso hanno origini e sviluppi indipendenti pur coinvolgendo spesso gli stessi soggetti. Le dimensioni che vengono affrontate sono quelle della

qualità (in riferimento ai dati che alimentano questi sistemi), all'accessibilità che comporta una riflessione in merito all'architettura dei sistemi e agli aspetti dell'etica (non solo individuali ma anche di sistema) e alle modalità di utilizzo, vale a dire al complesso delle istruzioni-algoritmi al quale si ricorre per ottenere i risultati desiderati. Il Laboratorio Babele ha trovato una sua prima visibilità all'interno di Epicentro (http://www.epicentro.iss.it/babele/) e l'obiettivo è quello di mettere a disposizione le diverse esperienze già maturate di coloro che stanno progettando e costruendo sistemi di monitoraggio epidemiologico basati su archivi sanitari elettronici correnti. Uno dei prodotti al quale si sta lavorando, è la progettazione di un repository nel quale trovare, con un formato di documentazione standardizzato tale da permetterne la riproducibilità, sia gli algoritmi utilizzati in esperienze concrete sia la letteratura di validazione ad essi relativa.

*Progetto ALCOVE (ALzheimer COoperative Valuation in Europe).*

La *joint action* ALCOVE promossa da diversi paesi europei prevede la valutazione critica degli studi epidemiologici finora condotti, l'identificazione delle migliori pratiche assistenziali rivolte ai pazienti con demenza che vivono a casa e nelle strutture per lungodegenti, condivisione a livello regionale degli standard nazionali e internazionali (raccomandazioni/linee guida) relative a tutte le aree di intervento del progetto (l'organizzazione, i requisiti informativi, la formazione degli operatori, la comunicazione ai cittadini, ecc).

Questo Reparto ha l'incarico di coordinare il workpage 4 del progetto. In particolare questo WP avrà il compito di valutare le evidenze epidemiologiche disponibile sulla frequenza della demenza e sull'organizzazione dei servizi dedicate.

*Il percorso assistenziale delle persone affette da demenza.*

L'obiettivo del progetto, finanziato dal Ministero della Salute, che si inserisce nel contesto della Joint Action europea (ALCOVE) sulla demenza, è l'identificazione delle migliori pratiche assistenziali rivolte ai pazienti con demenza che vivono a casa e nelle strutture per lungodegenti, nonché la condivisione a livello regionale di standard nazionali e internazionali (raccomandazioni e linee guida) relativi alle aree di intervento previste (l'organizzazione, i requisiti informativi, la formazione degli operatori, la comunicazione ai cittadini), anche partendo dalla valutazione critica degli studi epidemiologici finora condotti.

*Un approccio integrato per la individuazione di marcatori funzionali, biochimici e genetici di valore diagnostico e prognostico in persone anziane, molto anziane (centenari) e con deficit neurologico* (demenza, demenza di Alzheimer, Mild Cognitive Impairment).

In questo progetto, finanziato nell'ambito della Ricerca finalizzata del 2008, viene proposto un approccio integrato capace di valutare nel loro insieme i diversi domini interessati (aspetti clinici, epidemiologici, funzione cognitiva, capacità fisica, marcatori del metabolismo lipidico e dell'infiammazione, marcatori genetici ed epigenetici) al fine di giungere, attraverso l'uso di strumenti statistici avanzati, ad individuare indici di rischio da applicare sia alla popolazione generale che a sottogruppi con caratteristiche peculiari. È necessario utilizzare disegni di studio innovativi quali quelli che coinvolgono centenari, famiglie longeve, gemelli. Particolare attenzione verrà data in questo progetto alla componente infiammatoria e vascolare e alla componente epigenetica, fino ad oggi inesplorata, capace di mediare stimoli ambientali e tradurli in alterazioni a livello del DNA. Il progetto intende quindi rispondere a queste domande utilizzando un approccio multidisciplinare che

comprenda: i) un approccio epidemiologico (descrittivo, analitico, clinico) e di ricerca di base (genetico, epigenetico e biochimico-molecolare).

*Partecipazione al Piano Nazionale delle Linee Guida.*

- Linea Guida sulla diagnosi e trattamento nella malattia di Parkinson.
- Linea Guida sul trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti.

## Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva

Il Reparto ha come obiettivo principale la produzione di evidenze scientifiche di supporto alle azioni di sanità pubblica riguardanti la salute della donna, dei bambini e degli adolescenti, sia a livello nazionale che internazionale.

In questi anni il Reparto ha svolto attività su molti aspetti della salute materno-infantile, in particolare: percorso nascita, interruzione volontaria di gravidanza, contraccezione, infertilità, abortività spontanea, nati pretermine, prevenzione tumori femminili, procreazione medicalmente assistita, menopausa, mortalità materna, salute della popolazione immigrata, vaccinazioni, salute sessuale degli adolescenti e obesità infantile.

*Competenze sviluppate*

Le competenze sviluppate sono:

- Allestimento e gestione di sistemi di sorveglianza attiva.
- Realizzazione di indagini campionarie multicentriche e studi caso-controllo.
- Messa a punto, implementazione e valutazione di progetti operativi di promozione della salute.

*Attività in corso*

Le attività in corso sono:

- coordinamento del progetto "Sorveglianza della mortalità materna: progetto pilota in Regioni del Nord, Centro e Sud Italia" in sette Regioni italiane.
- Coordinamento del progetto "Analisi del consumo di farmaci in gravidanza e valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nella Regione Lazio" in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale Lazio.
- Coordinamento del progetto "Sovrappeso e obesità nei bambini: il sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE".
- Coordinamento del Sistema di sorveglianza "OKkio alla SALUTE" su sovrappeso e obesità nei bambini della scuola primaria e fattori di rischio associati.
- Coordinamento e gestione del Sistema di Sorveglianza epidemiologica dell'Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) e partecipazione alla stesura della relazione parlamentare del Ministro della Salute sull'applicazione della legge 194/78.
- Partecipazione al progetto europeo WHO: "*European Childhood Obesity Surveillance Initiative*".
- Realizzazione di indagini campionarie relative all'uso dell'acido folico in periodo periconcezionale, al fumo in gravidanza, all'allattamento al seno e all'uso della contraccezione nel post-partum.
- Partecipazione al Comitato Percorso Nascita Nazionale istituito dal Ministro della Salute con decreto del 12.04.2011 nell'ambito delle "Linee di indirizzo per la promozione e il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesareo.

*Principali risultati e ricadute*

Le attività, oltre ai risultati scientifici riportati nella letteratura nazionale e internazionale, hanno permesso di svolgere un ruolo significativo nella formulazione delle linee guida ministeriali per il miglioramento della salute materno-infantile e la riqualificazione dei consultori familiari, che hanno trovato una completa rappresentazione nel Progetto Obiettivo Materno Infantile (POMI).

Inoltre l'attività di sorveglianza epidemiologica sull'IVG ha permesso dal 1980 di fornire le analisi del fenomeno al ministero della salute e collaborare con loro alla predisposizione delle bozze delle relazioni annuali che i Ministri della Salute hanno presentato al Parlamento.

Dal 2008 è stato implementato il sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE che ha fornito per la prima volta in Italia dati, misurati con le stesse procedure da personale addestrato e per tutte le regioni italiane, su sovrappeso, obesità, abitudini alimentari e attività motoria dei bambini delle scuole primarie.

Altre attività di servizio riguardano:

- formazione sui metodi statistici (comprese le indagini campionarie) applicati in epidemiologia;
- formazione su modelli di promozione della salute;
- formulazione di pareri di esperti sulla salute riproduttiva e sulla salute degli immigrati;
- produzione di software per attività di sorveglianza e di gestione di programmi di promozione della salute.

## Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti

Il Reparto ha svolto nel 2012, in collaborazione con istituzioni nazionali e internazionali, numerose attività di ricerca riguardanti le seguenti aree: alcol, invecchiamento, indicatori di salute e sorveglianza nazionale delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni.

*Alcol*

Le attività svolte nell'ambito di quest'area comprendono la ricerca, la prevenzione e la promozione della salute e sono finalizzate alla programmazione e alle politiche socio-sanitarie nazionali, regionali, europee e internazionali atte a contrastare l'uso dannoso e rischioso di alcol. Le attività inerenti l'alcol sono svolte dall'Osservatorio Nazionale Alcol (ONA) del CNESPS e hanno ricevuto riconoscimenti nazionali dal Ministero della Salute e certificazioni internazionali da parte della *WHO Regional Screening Committee*, della *WHO Global Screening Committee* dell'*Head Quarter* di Ginevra e dalla Direzione Generale dell'Ufficio Europeo di Copenaghen. L'ONA garantisce pertanto a livello nazionale una ricerca qualificata e un confronto diretto e collaborativo con altre istituzioni europee e internazionali volte a realizzare iniziative di prevenzione e comunicazione sull'alcol. A partire dal 1998 l'ONA è stato riconosciuto quale organismo ufficiale dell'Istituto a cui è demandato il compito di svolgere attività di ricerca, prevenzione, promozione della salute, comunicazione, informazione, sensibilizzazione e formazione in materia di alcol e problematiche alcol-correlate per poter ridurre il carico di malattia, di disabilità e di mortalità evitabile derivante dall'uso inadeguato e dannoso di alcol. Dal 2001 l'ONA collabora e è sede ufficiale della WHO CC (*WHO Collaborating Centre Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-Related Health Problems)* (http://www.iss.it/chis/coms/cont.php?id=115&lang=1&tipo=19).

Con la WHO e per nomina del Ministero della Salute, l'ONA svolge un ruolo di raccordo e di focal point sulle problematiche alcol-correlate a livello nazionale, europeo e internazionale. Tutte le attività e tutti i risultati scientifici raggiunti vengono aggiornati e resi

disponibili sul sito dell'Istituto e sul portale Epicentro (http://www.epicentro.iss.it/alcol/). Nel 2005 il Ministero della Salute ha conferito ufficialmente all'ONA anche la responsabilità di realizzare e diffondere iniziative di comunicazione e sensibilizzazione sulle tematiche alcol-correlate in attuazione della Legge 125/2001. Gli stessi accordi stipulati e svolti in collaborazione con il Ministero permettono che si realizzi quanto disposto dalla Legge 125/2001 e in particolar modo dall'art. 3, dove si stabilisce di identificare e realizzare campagne sull'alcol da attuare e diffondere negli ambiti di aggregazione giovanile, nelle scuole, negli istituti di pena, nelle caserme, ecc.

Una sintesi delle attività realizzate e/o proseguite nel 2012 è la seguente:

- APD e CSDA- Iniziative di prevenzione e comunicazione sul consumo/abuso di alcol.
  Il progetto ha permesso la realizzazione dell'XI edizione dell'*Alcohol Prevention Day* (APD), tenutosi in Istituto il 12 aprile. Il convegno è stato un importante momento di collaborazione e confronto fra esperti che hanno diffuso e aggiornato i risultati delle ricerche e dei dati nazionali, europei e internazionali sul tema dell'uso dannoso e rischioso di alcol (le relazioni presentate sono disponibili alla pagina web (www.epicentro.iss.it/alcol/apd12.asp).
  Il progetto ha supportato anche le attività del Centro Servizi documentazione Alcol (CSDA) dedicate alla produzione e diffusione, a livello nazionale, di materiale divulgativo rivolto sia alla popolazione generale che a target specifici quali bambini, giovani, donne e anziani e diffuso in collaborazione con gli operatori dell'SSN che ne hanno fatto richiesta.
- Campagna ALCOL - Campagna di comunicazione sulla prevenzione del consumo e abuso di alcol nei giovani.
  In collaborazione con il Ministero nel periodo settembre-dicembre 2012 è stata realizzata la campagna di comunicazione sull'alcol dedicata ai giovani. I messaggi e i materiali informativi prodotti sono stati diffusi attraverso i mezzi di comunicazione di massa (quali radio, web e magazine distribuiti gratuitamente prima dei concerti) più utilizzati dai giovani.
- MIA-PNAS - Monitoraggio dell'impatto dell'alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute (CCM).
  A seguito di quanto approvato nel 2006 dal Comitato Scientifico permanente del CCM del Ministero della Salute e dal piano programmatico delle attività per il triennio 2006-2009, l'ONA ha continuato a svolgere il ruolo di assistenza tecnica attribuitogli dal CCM per favorire la realizzazione delle attività previste nel Piano Nazionale Alcol e Salute e anche per il 2012 le attività del progetto MIA-PNAS sono terminate, come di consueto, con i report contenenti l'aggiornamento e l'analisi dei dati dell'impatto dell'alcol in Italia e inviati al Ministro della Salute, per essere integrati nella Relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento come da Legge 125/2001.
- ALCOL in Italia e nelle Regioni – Valutazione epidemiologica del rischio sanitario e sociale dell'alcol in supporto al Piano Nazionale di Prevenzione e alla implementazione del Piano Nazionale Alcol e Salute (CCM).
  Sono iniziate le attività di ricerca del nuovo accordo 'Alcol in Italia e nelle Regioni' che intende valutare gli attuali sistemi di monitoraggio regionale e di reporting epidemiologico per giungere mediante l'analisi di differenti trend temporali a identificare i bisogni futuri, valutare nuove politiche da adottare e offrire la possibilità di raggiungere mediante interventi di prevenzione, formazione e comunicazione equanimità nella salute e adeguata assistenza sanitaria.

- Altre attività scientifiche sull'alcol sono state invece svolte in collaborazione con il Dipartimento Politiche Antidroga (DPA - Presidenza del Consiglio dei Ministri) che ha finanziato i seguenti progetti:
  - IPIB – Programma per l'identificazione precoce e per l'attuazione dell'intervento breve finalizzato alla prevenzione dell'abuso alcolico e del bere problematico.
    Nel corso del 2012 si sono svolti tre corsi di formazione accreditati ECM per operatori dell'SSN (medici e psicologi) sulle tematiche alcol-correlate per favorire l'integrazione nella loro pratica quotidiana delle tecniche di identificazione precoce e di intervento breve, finalizzate alla prevenzione del consumo rischioso e dannoso di alcol.
  - Elementare ma non troppo - Informazione, prevenzione e contrasto all'uso della cannabis, delle più diffuse sostanze psicoattive e dei fattori favorenti l'avvio al consumo. Campagna itinerante rivolta ai minori, ai genitori e ai docenti nelle scuole elementari italiane.
    Nel corso del 2012 sono stati realizzati due tour che hanno coinvolto in modo attivo un totale di 50 scuole elementari su territorio nazionale per informare e sensibilizzare i bambini (6-11 anni), gli insegnanti e le loro famiglie sui rischi connessi all'uso dell'alcol, cannabis e sostanze psicoattive. Durante gli incontri gli operatori hanno raccolto i dati necessari utilizzando appositi questionari che sono stati poi inviati all'Istituto per l'inserimento e l'analisi statistica.
- Osservatorio Nazionale Alcol
  L'ONA ha continuato a fornire expertise, competenze e contributi al Ministero della Salute, alle Regioni, alle ASL, alla CE, all'OCSE e alla WHO per iniziative di promozione della salute e ha partecipato a numerosi gruppi di lavoro di esperti e commissioni tecnico-scientifiche, tra cui la Consulta degli esperti e degli operatori sociali sulle tossicodipendenze, istituita dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri (DPR 309/90) e, a livello europeo, su nomina formale del Ministero della Salute, allo Standing Committee on Alcohol Policies and Action, CNAPA, Dir. Gen. V. Luxembourg e all'European Alcohol and Health Forum in Bruxelles.
  A livello europeo e internazionale, le iniziative e i protocolli di studio a livello europeo e internazionale sono stati rivolti a:
  - attività epidemiologiche, di prevenzione e di monitoraggio per un confronto fra indicatori nazionali, europei e internazionali (WHO Alcohol Control Database, WHO Global Alcohol Survey and status report ed ECHIM, European Community Health Indicators for Monitoring);
  - proseguimento della collaborazione con la rete internazionale INEBRIA (International Network on Brief Intervention for Alcohol & Other Drugs, 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 della WHO di Ginevra per il quale la WHO CC dell'Istituto ha collaborato nella fase piloga di sperimentazione e validazione internazionale.

  Sono proseguite le collaborazioni europee e internazionali e la partecipazione ai seguenti progetti di ricerca della CE:
  - 7th FP AMPHORA – *Alcohol Measures for Public Health Research Alliance* (http://www.amphoraproject.net/) il progetto è terminato nel 2012;
  - 7th FP ODHIN – *Optimizing delivery of health care interventions* (https://sites.google.com/site/odhinproject/);

- 7th FP ALICE RAP – *Addiction and Life Styles in contemporary Europe refreming addiction project* (http://www.alicerap.eu/);
- EC PHP EWA *European Workplace and Alcohol Project* (http://www.eurocare.org/eu_projects/ewa)

ed è stato avviato il nuovo progetto europeo:

- *Public Health Programme* 2008-1013 - BISTAIRS - *Good practice on Brief InterventionS in the Treatment of Alcohol use disorders In Relevant Setting.*
  Il progetto ha la finalità di identificare e diffondere le buone pratiche di 'intervento breve' sull'alcol negli stati dell'EU.

In tale contesto nel corso del 2012 l'ONA ha garantito il contributo scientifico nazionale ai seguenti eventi:

- *ODHIN 2nd General Partners' Meeting*, 14-15 febbraio, Barcellona, Spagna;
- *10th meeting of the Committee on National Alcohol Policy and Action*, 18-19 aprile, Lussemburgo;
- BISTAIRS *Kick-off meeting*, 14-15 maggio, Newcastle, UK;
- ALICE RAP *2nd General Partners' Meeting*, 15-18 maggio, Newcastle, UK;
- *38th Kettil Bruun Society Annual Meeting*, 4-8 giugno, Stavanger, Norvegia;
- *Committee on National Alcohol Policy and Action Work Meeting*, 12 settembre, Lussemburgo;
- *ODHIN WP5 & WP6 Meeting*, 26 settembre, Barcellona, Spagna;
- *9th Conference of INEBRIA*, 27-28 settembre, Barcellona, Spagna;
- *APN-Alcohol Policy Network Meeting*, 17 ottobre, Stoccolma, Svezia;
- *Berzelius Sysmposium 87 – the 5th European Alcohol Policy Conference "European Debate on evidence-based alcohol policy" final event of AMPHORA Project*, 18-19 ottobre, Stoccolma, Svezia;
- *High level meeting of the Committee on National Alcohol Policy and Action*, 31 ottobre, Bruxelles;
- *Global Health Forum*, 15 novembre, Washington, USA;
- *Workshop on Joint Action* 2013, 10-11 dicembre, Lussemburgo;
- *WHO Collaborating Centre for Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-related harm* – World Health Organization.

Il Reparto è sede ufficiale della WHO CC come da mandato governativo e la collaborazione con la *WHO Regional Office for Europe* è stata rinnovata sino al 2014.
Nel 2012 sono state svolte attività di consulenza e assistenza alla WHO *Regional Office for Europe* - Programma Alcol e Droga sul consumo di alcol, sui piani d'azione e sulle strategie di prevenzione in Europa. Altre attività di ricerca sono state dedicate all'implementazione della prevenzione dei problemi alcol correlati e delle relative patologie attraverso la formazione multidisciplinare e la promozione della salute, all'implementazione delle attività nazionali per l'identificazione precoce dell'uso dannoso di alcol, alla sensibilizzazione e le strategie di intervento per la riduzione del danno alcol correlato nella popolazione generale.
Sono state garantite le attività formali di traduzione, adattamento e pubblicazione delle principali documentazioni strategiche della WHO e è stato creato un network nazionale collaborativo con i Centri Alcologici Regionale della Toscana e della Liguria (http://apps.who.int/whocc/Detail.aspx?cc_ref=ITA-79&cc_code=ita).

*Invecchiamento*

Nel corso del 2012 il Reparto è stato ufficialmente riconosciuto tra i nodi di eccellenza della rete internazionale di ricerca sull'invecchiamento *Global Ageing Research Network* (GARN) promossa da *International Association of Gentology and Geriatrics* (IAGG) e sostenuta dalla

WHO (http://www.iagg.info/iagg-who/research-network) e in tale contesto ha portato il proprio contributo scientifico nazionale all'IAGG-*Advisory Board Meeting* che si è svolto a Barcellona il 24 luglio.

Inoltre, numerose sono state le iniziative scientifiche e di disseminazione messe in atto per recepire l'invito dell'UE che ha proclamato il 2012 "Anno europeo dell'invecchiamento attivo e della solidarietà tra generazioni", e della WHO che ha dedicato la Giornata Mondiale della Salute 2012 a "Invecchiamento e salute", tra cui presentazioni a conferenze e convegni, diffusione di comunicazioni via web, produzione di articoli scientifici, ecc.

Le attività di ricerca mirate all'invecchiamento e all'epidemiologia delle patologie cronico-degenerative e allo studio dei relativi fattori di rischio sono state sviluppate principalmente nei seguenti filoni di ricerca:

- Alcol e anziani: il progetto europeo VINTAGE – Good Health in to older Age
  È stata completata l'analisi e incrementata la disseminazione dei risultati del progetto Europeo VINTAGE - finanziato dalla CE nell'ambito del 2° Programma di Azione Comunitaria in materia di Sanità 2008-2013, coordinato dal Reparto e condotto da un network di sette istituti di ricerca Europei. Le attività del progetto sono state rivolte a colmare le lacune sull'impatto sociale e sanitario associato al consumo dannoso di alcol negli anziani:
  - o fornendo la base di evidenza sull'uso dannoso di alcol, attraverso la revisione sistematica della letteratura scientifica sull'argomento (369 documenti analizzati e 78 articoli presi in esame come rilevanti);
  - o raccogliendo esempi pratici e concreti di progetti, programmi e "buone pratiche" volte a prevenire o ridurre il consumo dannoso di alcol negli anziani, attraverso un'indagine ad hoc in tutti i Paesi Europei (309 esperti contattati in oltre 40 Paesi europei) e la revisione della letteratura grigia (21 siti web utilizzati come fonte di informazione e 96 pubblicazioni rilevanti individuate);
  - o diffondendo i risultati più rilevanti (raccolti in rapporti e database liberamente scaricabili e accessibili dal sito web del progetto) ad una mailing list di stakeholder composta da circa 700 professionisti coinvolti nelle tematiche dell'alcol o dell'invecchiamento a livello europeo, nazionale o locale (circa 40 Paesi rappresentati, oltre ad esperti a livello internazionale).
- Variazioni nella gravità dei sintomi depressivi e mortalità in una coorte di anziani italiani (*Italian Longitudinal Study on Aging*, ILSA).
  Analizzando i livelli di gravità dei sintomi depressivi registrati nel corso del tempo nella coorte di anziani ILSA (oltre 5000 soggetti seguiti per dieci anni al fine di fornire un quadro completo dell'evolversi dello stato di salute e di malattia), lo studio ha confermato che la gravità dei sintomi è significativamente associata a un incremento della mortalità, con un rischio sostanzialmente raddoppiato negli anziani con sintomi gravi. Ma il risultato più innovativo consiste nell'aver evidenziato non solo gli effetti negativi della persistenza e del peggioramento dei sintomi depressivi sulla mortalità degli anziani (incremento della mortalità di circa il 40%), ma soprattutto i benefici della remissione totale o parziale (riduzione del rischio proporzionale di morte pari a circa il 40%), suggerendo l'opportunità di potenziare le misure preventive, diagnostiche e terapeutiche da destinare al miglioramento di una condizione non irreversibile, così diffusa tra gli anziani, in cui ampi sarebbero i margini di intervento.
- RF 2009 (n. 287/2009-1539347) - *Impact of neurological aging and cognitive impairment on hospitalization and mortality in an Italian elderly general population cohort.*
  Nel corso dell'anno hanno preso l'avvio le attività previste nel progetto, che integra dinamicamente il precedente studio IPREA (Italian Project on Epidemiology of

Alzheimer's disease), a tutt'oggi l'unico progetto multicentrico longitudinale sulla demenza in fase preclinica condotto su una vasta coorte italiana di anziani (4785 soggetti di età 65-84).

Attraverso un disegno retrospettivo osservazionale il nuovo progetto si prefigge di fornire la base di evidenza per una migliore definizione della fase preclinica di demenza e una più approfondita caratterizzazione della sua eterogenea evoluzione. Per mezzo del record linkage dei soggetti partecipanti alla fase trasversale IPREA (n=2985) con gli archivi elettronici nazionali relativi a Cause di Morte (CM), Cause Multiple di Morte (CMM) e Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) sarà possibile confrontare la mortalità totale e per causa e i tassi di ospedalizzazione osservati nei circa dieci anni di follow-up nei diversi gruppi diagnostici IPREA.

A livello europeo le attività di ricerca sono state dedicate ai seguenti progetti:

- ERA-AGE 2 – *European Research Area in Ageing* (7th Programma Quadro)
  ERA-AGE2 è la continuazione del progetto ERA-AGE. Dedicato allo scambio di informazioni e di best practice dei programmi di ricerca europei sull'invecchiamento, ha la finalità coordinare i programmi di ricerca sull'invecchiamento dei paesi Europei e proseguire lo sviluppo, l'aggiornamento e l'implementazione del database europeo accessibile alla pagina web http://era-age.group.shef.ac.uk/explore-the-database.html.
  Il Reparto ha garantito il contributo scientifico nazionale al 10th ERA-AGE Forum Meeting: ERA-AGE from 2004 to 2020, che si è svolto a Bruxelles l'11 settembre 2012.
- FUTURAGE - Sono proseguite le attività di implementazione e disseminazione con la implementazione nazionale delle principali attività richiamate nella Road Map for Research on Ageing a cui il Reparto ha contribuito e che prevede un aggiornamento delle banche dati e un costante impegno nei meeting e nel coinvolgimento di ricercatori e stakeholder.

*Indicatori di salute*

Le attività di ricerca di questa area sono state dedicate all'individuazione e valutazione di indicatori di salute finalizzati ai sistemi di monitoraggio e alle modalità di attuazione di indagini e di azioni relative alla programmazione sanitaria nazionale, regionale ed europea per il miglioramento dello stato di salute della popolazione.

Le principali attività di ricerca finanziate dal Ministero della Salute e terminate nel corso del 2012 sono le seguenti:

- MIA-PNAS - Monitoraggio dell'impatto dell'alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute
  Nel progetto si è creato un pannel di indicatori per monitorare lo stato di salute della popolazione tenendo conto dello sviluppo degli indicatori per il monitoraggio dei consumi alcolici adottati in Italia e a livello internazionale.
- SIVeAS (Sistema Nazionale di Verifica e controllo dell'Assistenza Sanitaria) - Strumenti flessibili basati sull'evidenza per la determinazione delle priorità sanitarie.
  Il progetto terminato nel 2012, ha adattando alla realtà Italiana alcuni 'strumenti' messi a punto e utilizzati attualmente per la maggior parte degli Stati negli USA dal CDC di Atlanta come ausilio ai decision-makers nella scelta delle priorità sanitarie. Lo studio di prevalenza dei principali fattori di rischio e lo sviluppo e l'applicazione a livello nazionale del modello 'fattori di rischio' ha permesso di iniziare a predisporre un sito web per l'interrogazione a livello regionale utile per la determinazione delle priorità sanitarie.
- SIVeAS - Validazione europea indicatori LEA e confronto con dati europei.
  Il Progetto finalizzato alla verifica, attraverso una griglia di valutazione e idonei criteri prestabiliti degli indicatori LEA e al possibile confronto nazionale di quegli indicatori

legati alla qualità dell'assistenza e attualmente in uso a livello europeo (ECHIM) si è concluso nel 2012.

- Joint Action for ECHIM – *European Community Health Indicators Monitoring.*
  Nel 2012 si è concluso anche il progetto dedicato agli indicatori europei: Joint Action for ECHIM – European Community Health Indicators Monitoring (Commissione Europea – 2nd Programme of Community Action in the field of Health).
  Le attività della Joint Action for ECHIM condotte tramite un network di esperti nazionali ed europei, finalizzate a definire gli indicatori e creare una short list ECHI con indicatori che consentissero la confrontabilità europea, sono giunte al termine. I risultati dello studio e il report sono consultabili su web al sito http://www.echim.org/meetings.html. Nel report vengono illustrati gli obiettivi, l'organizzazione, le reti e le attività di comunicazione, oltre a tutti gli indicatori della short-list comprensivi di definizioni, utili per l'implementazione nazionale degli indicatori prodotti e utilizzati a livello europeo.
  Infine il Reparto ha garantito il contributo scientifico nazionale all'ECHIM Extended Core Group Meeting che si è svolto il 14-15 marzo a Lussemburgo.

*Sorveglianza nazionale delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni*

L'attività svolta dall'unità operativa che garantisce la pianificazione e il mantenimento di questa progettualità è dedicata, in primo luogo, al mantenimento del Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SIN-SEPI), operativo dal 2005 e inserito, a partire dal 2012, nel Piano Statistico Nazionale. Il SIN-SEPI acquisisce su base annua le informazioni relative a circa 46.000 nuovi casi umani di esposizione pericolosa ad agenti farmaceutici e non farmaceutici rilevate dai Centri Antiveleni (CAV) con procedure standard concordata nell'ambito dell'Accordo tra Stato Regioni e PPAA del 2008, concernente il funzionamento dei CAV. In particolare, l'unità operativa SIN-SEPI si avvale di una stretta collaborazione con il CAV di Milano, principale centro di riferimento nazionale, in grado di garantire la trasmissione sistematica dei dati. Presso l'ISS, le informazioni acquisite dal Sistema informativo sono sottoposte a sistematici controlli di qualità, procedure di classificazione e ad analisi descrittive, i cui risultati sono divulgati, in primo luogo, tramite Rapporti ISTISAN dedicati alle singole annualità esaminate. Attualmente, il data-base del SIN-SEPI comprende informazioni dettagliate su circa 500.000 casi di esposizione umana. Questa fonte informativa viene utilizzata per attività di sorveglianza e farmacovigilanza richieste agli Stati membri dalla normativa europea e per approfondimenti di indagine su problematiche emergenti segnalate a livello nazionale e/o internazionale. In particolare, il database del SIN-SEPI viene correntemente utilizzato per lo sviluppo e il mantenimento delle seguenti attività: sorveglianza degli incidenti domestici da agenti chimici, svolta nell'ambito dell'accordo tra Ministero della Salute-CCM e ISS per la sorveglianza degli incidenti domestici tramite una Unità Operativa dedicata; sorveglianza delle intossicazioni da pesticidi-fitosanitari (SIN-SIAP), attività svolta in riferimento alla Direttiva 128/2009/EC e al DL.vo 150 del 14 agosto 2012, con il quale viene stabilito che l'ISS è tenuto a trasmettere al MdS una relazione annuale relativa alle informazioni sui casi di intossicazione da fitosanitari "raccolte, classificate e analizzate" tramite il SIN-SIAP e che detta relazione venga utilizzata dal MdS, in accordo con il MPAAF e il MATTM, per la pianificazione di adeguati piani di controllo; sorveglianza delle intossicazioni acute da biocidi (SIN-SIAB), attività svolta in riferimento al Regolamento (UE) 528/2012 e attualmente oggetto di accordo tra MdS e ISS; sorveglianza degli errori terapeutici, uso intenzionale improprio e abuso del medicinale, attività svolta in riferimento alla Direttiva 2010/84/EU e a supporto del progetto AIFA dedicato alla Farmacovigilanza basata sul contributo dei CAV (progetto FarViCAV). Inoltre, l'unità operativa SIN-SEPI contribuisce in qualità di WP lead alla conduzione del progetto europeo ASHTIII (*Alerting,*

*Reporting and Surveillance System for Chemical Health Threats Phase III*), finalizzato al miglioramento delle procedure di allerta rapida e comunicazione di eventi che possono avere un potenziale impatto sulla sanità pubblica sia a livello nazionale che internazionale, a sostegno del sistema europeo RAS-CHEM (*Rapid Alert System for CHEMical Health Threats*).

Nel corso del 2012 l'unità operativa ha svolto le seguenti attività: nell'ambito del SIN-SEPI, completamento dell'analisi descrittiva dell'insieme della casistica esposta nel 2009, avvio dell'analisi della casistica esposta nel 2010 e avvio della revisione e classificazione dei casi di esposizione verificatisi nel 2011; nell'ambito del progetto dedicato agli incidenti domestici, impostazione e implementazione del piano di lavoro per la caratterizzazione degli incidenti domestici da agenti chimici in Italia; nell'ambito del SIN-SIAB, classificazione e analisi dei casi di intossicazione da pesticidi-biocidi verificatisi nel 2007-2009 e avvio della revisione e classificazione dei casi di intossicazione verificatesi nel 2010; nell'ambito del SIN-SIAP, avvio della revisione e classificazione dei casi di intossicazione da pesticidi-fitosanitari verificatisi nel periodo 2007-2009, impostazione di un nuovo piano di lavoro per la sorveglianza di questa tipologia di evento e inserimento di questa progettualità nel Piano d'Azione Nazionale dedicato a questa problematica; messa a punto di un protocollo di intesa per la rilevazione e analisi dei casi di errore terapeutico e reazione avversa da parte dei CAV nazionali e regionali inseriti nel progetto FarViCAV, avvio delle attività di rilevazione, integrazione e analisi preliminare dei dati raccolti nel corso dei primi sei mesi di attività del progetto; implementazione del progetto EU ASHTIII, con specifico riferimento alla messa a punto di un sistema di rilevazione e analisi dei casi di intossicazione da pesticidi condivisibile dagli Stati membri.

La programmazione delle attività che verranno svolte dall'unità operativa nel corso del 2013 prevede quanto segue: nell'ambito del SIN-SEPI, verranno completate le analisi descrittive dell'insieme della casistica esposta nel periodo 2010-11, saranno acquisiti i dati relativi ai casi di esposizione verificatisi nel 2012 e ne verrà avviata la revisione e classificazione; nell'ambito del progetto dedicato agli incidenti domestici, verranno analizzati gli incidenti domestici da agenti chimici verificatisi in Italia nel periodo 2007-2009 e verrà impostata la revisione e analisi dei casi di esposizione verificatesi nel triennio successivo, verrà effettuato un approfondimento di analisi sulle esposizioni pericolose a detergenti di uso domestico nei bambini; nell'ambito del SIN-SIAB, verrà completata la revisione, classificazione e analisi dei casi di esposizione a pesticidi-biocidi verificatesi nel 2010 e verrà avviata la revisione e classificazione dei casi esposti nel 2011; nell'ambito del SIN-SIAP, verrà conclusa la revisione, classificazione e analisi dei casi di intossicazione da pesticidi-fitosanitari verificatisi nel periodo 2007-2009 e verrà implementato il nuovo piano di lavoro per la sorveglianza di questa tipologia di evento nell'ambito del primo Piano d'Azione Nazionale; nell'ambito del progetto FarViCAV, verrà effettuata un'analisi degli errori terapeutici rilevati nel 2012 dai CAV che collaborano al progetto, a fini comparativi, verranno estratti dal data-base del SIN-SEPI e analizzati i casi di errore terapeutico verificatesi nel periodo 2007-2009 e verrà avviata la revisione e analisi dei casi verificatesi nel periodo 2010-2011; nell'ambito del progetto EU ASHTIII, verrà proposto e sottoposto a verifica un sistema standard per la classificazione armonizzata delle esposizioni a pesticidi (fitosanitari e biocidi) e verrà prodotto un primo rapporto comparitivo su selezionate tipologie di agenti rilevati dai sistemi attivi nei diversi Stati membri. Inoltre, viene prevista l'impostazione di due nuovi piani di lavoro: progettualità dedicata alla caratterizzazione e analisi dei casi di intossicazione da sostanze di abuso e droghe da strada; progettualità dedicata alla caratterizzazione e analisi dei casi di tentato suicidio con agenti chimici (farmaci e non farmaci).

## Reparto Salute mentale

*Missione*

Contribuire alla promozione e al miglioramento della salute mentale delle persone che soffrono di disturbi psichici, dei loro familiari e della popolazione mediante:

- ricerche scientifiche (studi eziologici, prognostici e di prevalenza);
- sperimentazione di interventi di prevenzione primaria e secondaria;
- valutazione dei servizi di salute mentale;
- promozione del miglioramento di qualità dei servizi di salute mentale.

*Competenze sviluppate*

Le competenze sviluppate sono state le seguenti:

- Ricerca: applicazione di un approccio epidemiologico globale ai disturbi mentali comprendente:
  - studi eziologici, prognostici e di prevalenza;
  - studi epidemiologici genetici;
  - studi sui rapporti tra salute mentale e salute fisica;
  - sviluppo e validazione di strumenti di valutazione standardizzata in campo psichiatrico;
  - ricerca applicata nei servizi di salute mentale;
  - studi sull'efficacia di interventi psicosociali nelle aree della prevenzione e trattamento.
- Attività per il miglioramento di qualità dei servizi di salute mentale:
  - aggiornamento e formazione del personale nell'ambito di convegni e dei progetti;
  - trasferimento di componenti e attività di un sistema di qualità (strumenti di valutazione degli esiti, indicatori, registri orientati agli esiti);
  - diffusione di programmi di promozione della salute mentale e di screening dei disturbi mentali.

*Attività di ricerca in corso e risultati*

Le attività di ricerca sono:

- Programma "Sviluppo e produzione di indicatori di processo per le strutture residenziali e di ricovero in salute mentale". Una prima fase del progetto è stata dedicata alla selezione, attraverso una valutazione standardizzata da parte di un gruppo di lavoro di esperti di un sistema di indicatori ritenuti di particolare interesse in termini di significatività e fattibilità tra oltre 200 indicatori sviluppati da organismi ed enti italiani e internazionali di particolare qualificazione e rilevanza. Il sistema di indicatori così definito, e denominato *PRocess Indicator System for Mental health* (PRISM), comprende 31 indicatori che riguardano diverse caratteristiche relative alle strutture di ricovero e residenziali. La rilevazione pilota del sistema di indicatori PRISM ha coinvolto 14 strutture psichiatriche residenziali e 16 strutture ricovero di Lombardia, Emilia-Romagna, Umbria, Abruzzo, Marche e Lazio. L'analisi dei dati raccolti nel corso della rilevazione pilota, in qualità degli indicatori, criticità emerse dall'analisi dei dati, fattibilità, e potenziale impatto della rilevazione ha condotto all'effettuazione di alcune modifiche al sistema da parte del gruppo di esperti, tra cui l'eliminazione di tre indicatori e l'estensione di tutti i rimanenti indicatori a entrambe le tipologie di struttura.
- Programma "Definizione e diffusione di un programma per la rilevazione della qualità percepita nei Servizi di Salute Mentale". Partendo dal *National Health Service (NHS) Mental Health Questionnaire 2008* e dall'*NHS Mental Health Inpatient Questionnaire 2009* del sistema sanitario nazionale inglese, sono stati sviluppati due questionari di

valutazione, destinati a utenti di Centri di Salute Mentale (CSM) e Servizi Psichiatrici di Diagnosi e Cura (SPDC) per la valutazione delle diverse dimensioni dell'assistenza. La versione definitiva dei questionari comprende 40 (CSM) e 33 (SPDC) domande, con un tempo di compilazione inferiore a 30 minuti. Gli strumenti sono stati poi applicati nella pratica dei servizi di quattro Dipartimenti di Salute Mentale e due Aziende Ospedaliere del nord, centro e sud Italia, somministrandoli con due distinte modalità di rilevazione: una postale (analogamente al sistema sanitario inglese) e una diretta (*vis à vis*). Nella rilevazione postale il questionario è stato inviato a 2360 pazienti; i pazienti che hanno rispedito il questionario compilato sono stati 1172 (50%). Nella rilevazione diretta sono stati compilati 1534 questionari con un tasso di rispondenza di oltre il 90%. Nel complesso, i risultati ottenuti mostrano che i pazienti sono stati, in generale, più soddisfatti delle qualità personali degli operatori (cortesia, rispetto) che non di altri aspetti dell'assistenza come gli esiti di salute, le informazioni sulla terapia e il coinvolgimento sia personale che dei familiari nel programma terapeutico. Nella fase di diffusione dei risultati e organizzazione degli strumenti di supporto utili all'implementazione del programma nei servizi sono state portate a termine le seguenti attività: a) realizzazione di report, presentazioni a convegno/conferenza/congresso, articoli scientifici, workshop finale di presentazione dei risultati delle rilevazioni; b) realizzazione di opuscolo guida per i servizi con raccomandazioni su procedure per l'implementazione del programma metodologico, corredato dagli strumenti di rilevazione e schede tecniche con scadenzario delle azioni.

- Prosecuzione dei lavori di promozione della salute mentale nelle scuole, nell'ambito del Progetto Guadaganare Salute. È stato effettuato il controllo di qualità dei dati e alcune analisi preliminari relative a uno studio controllato condotto nel 2011 per valutare l'impatto del programma di promozione della salute mentale nelle scuole "Definizione di obiettivi e soluzione di problemi". Questo studio ha previsto la partecipazione di 20 classi assegnate in modo casuale a due gruppi (sperimentale e di controllo). Sono stati somministrati a tutti gli studenti coinvolti strumenti per valutare in particolare il benessere psicologico e l'autoefficacia.
- Progetto "Il monitoraggio della qualità dell'assistenza in residenze sanitarie assistenziali (RSA)". Sono proseguiti i lavori del progetto finanziato dal programma CCM 2010 (Ministero della Salute) per identificare e rilevare un insieme di indicatori di processo e di esito per il monitoraggio della qualità dei servizi forniti agli anziani ospiti delle Residenze Socio Assistenziali (RSA). Nel progetto sono state coinvolte 15 RSA della Fondazione e del Consorzio San Raffaele Pisana con, in tutto, circa 900 pl. Nel 2012, il sistema di indicatori definito è stato testato nell'ambito di una rilevazione pilota coordinata direttamente sul campo da due ricercatori del Reparto, da un ricercatore della direzione scientifica del San Raffaele Pisana e da un rappresentante dell'ufficio del personale centrale San Raffaele Pisana-Consorzio San Raffaele che hanno avuto un incontro in ciascuna RSA con gli operatori socio-sanitari responsabili del progetto presso la RSA (il coordinatore sanitario della RSA, il coordinatore infermieristico o capo-sala, l'assistente sociale). Alcune proposte di integrazione o modifica da parte degli operatori delle RSA coinvolti nella rilevazione pilota hanno comportato alcune revisioni degli indicatori proposti. La fase successiva ha riguardato il calcolo delle stime degli indicatori e la valutazione di impatto del sistema di indicatori nella pratica assistenziale delle strutture coinvolte.
- Progetto "Un approccio epidemiologico ai disturbi dello spettro autistico". Il Reparto collabora con il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze alla costruzione di

una scheda per il censimento delle strutture per il trattamento dei disturbi dello spettro autistico e la rilevazione di alcuni loro importanti aspetti strutturali e di processo.

- Programma Straordinario Ricerca Oncologica: Valutazione della salute mentale in pazienti oncologici a lunga sopravvivenza. Il compito dell'UO affidata al Reparto Salute Mentale è stato quello di contribuire a fornire una descrizione dettagliata dello stato/bisogni di salute mentale e di qualità della vita dei pazienti oncologici che sopravvivono alla malattia da almeno 5 anni. In tale direzione è stata avviata la collaborazione con le UO cliniche degli IRCCS di Aviano e Bari e con l'Istituto Nazionale Tumori di Napoli, con le quali è stata selezionata una batteria condivisa di strumenti standardizzati e validati per la valutazione di una serie di variabili di interesse in salute mentale, tra cui la sintomatologia depressiva, la sintomatologia ansiosa, le strategie e le modalità per gestire e fronteggiare lo stress, il livello di sostegno sociale percepito, la crescita post-traumatica, le dimensioni della qualità della vita. Sono stati raccolti dati su circa 450 pazienti. Il Reparto ha condotto su questi dati uno studio specifico finalizzato a individuare e descrivere gruppi tipologici di sopravviventi al cancro. Un altro studio più recente ha ulteriormente messo in evidenza come i soggetti sopravviventi al cancro presentino condizioni di salute fisica e mentale significativamente peggiori del campione normativo italiano, e come uno stato di salute più carente sia associato a una peggiore condizione psicologica, più che ad altre variabili socio demografiche e cliniche.
- Studi sui determinanti genetici e ambientali di aspetti di personalità e psicopatologia. È in corso uno studio in collaborazione con il Reparto di Epidemiologia Genetica, CNESPS, ISS, che ha come obiettivo stimare la componente genetica e ambientale di endofenotipi dell'autismo nella popolazione.Studi sugli aspetti psicosociali di patologie somatiche.
- Studi sugli aspetti psicosociali di patologie somatiche. È in corso uno studio epidemiologico, condotto presso tutti gli IRCCS di Neurologia e Psichiatria italiani nell'ambito delle attività della rete di ricerca sull'epilessia costituita tra l'ISS e tali IRCCS, che caratterizzerà la popolazione a essi afferente in termini di aspetti clinici epilettologici e psichiatrici, qualità della vita, carico familiare. Sono attualmente già stati arruolati circa 400 pazienti.
- Progetto Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione *post partum*. Il Progetto si pone come obiettivi: i) la verifica della fattibilità e della efficacia nella pratica dei servizi italiani dell'intervento psicologico di provata efficacia basato sul lavoro clinico e la ricerca condotti presso l'*Infant Clinic of the Parent-Infant Research Institute, Austin & Repatriation Medical Centre di Melbourne*, Australia; ii) la messa a punto di modalità di sensibilizzazione e informazione per le donne a rischio di depressione post partum (DPP) e per i loro familiari sulla importanza del disturbo in questione e sull'opportunità di un intervento precoce; iii) la definizione di modalità di screening praticabili e accettabili nella realtà italiana per individuare le donne affette da DPP. Per la realizzazione degli obiettivi sono state coinvolte tre Unità Operative (U.O.), a Treviso, Campobasso e Bergamo. In collaborazione con le U.O. è stato realizzato il materiale informativo di sensibilizzazione al problema della DPP, in particolare: un poster pubblicitario di invito alla partecipazione allo studio per le diverse U.O.; un opuscolo da distribuire alle donne nei corsi di preparazione al parto e nei reparti di ostetricia e ginecologia dal titolo 'Come prevenire la depressione *post partum* e sentirsi nuovamente se stesse'. Sono stati messi a punto gli strumenti per lo screening e la valutazione di efficacia del programma. Per lo screening della DPP è stato stabilito di somministrare: i l'Edinburgh Postnatal Depression Scale; ii) una scheda sui fattori di rischio pisco-sociali, denominata Modulo di Base; iii) la Scala sull'Orientamento Positivo. Alle donne positive allo screening, al fine di garantire maggiore accuratezza, oltre al colloquio clinico, è stato

stabilito di somministrare i seguenti strumenti: i) *Mini International Neuropsychiatry Interview* (M.I.N.I. PLUS); ii) *Beck Depression Inventory* (BDI-II); iii) *State-Trait Anxiety Inventory* (S.T.A.I); iv) *Short Form Health Survey* (SF-36); v) *Psychological Well-being Scales* (PWB). Un corso di formazione di due giorni, rivolto agli operatori delle U.O. è stato dedicato al programma di intervento psicologico e all'addestramento all'uso degli strumenti di valutazione. È in corso la II fase del progetto che riguarda la somministrazione del questionario di screening e degli altri strumenti di valutazione su citati nel caso di positività allo screening. La somministrazione dello screening sta riguardando una popolazione consecutiva non selezionata di puerpere che alla fine del progetto dovrebbero essere complessivamente almeno 750.

- Progetto: Valutazione dei pazienti ricoverati negli ospedali psichiatrici giudiziari (OPG) finalizzata a proposte di modifiche degli assetti organizzativi e di processo. Il progetto, avviato nel marzo 2012, ha l'obiettivo principale di realizzare un registro psichiatrico web-based orientato clinicamente, in grado di fornire informazioni affidabili sulle caratteristiche cliniche e psicosociali e sui bisogni della popolazione ricoverata negli OPG mediante l'impiego di strumenti standardizzati per la valutazione periodica della natura e gravità dei disturbi mentali in atto e del loro decorso. In vista del definitivo superamento degli OPG, la disponibilità di queste informazioni potrà probabilmente dare un contributo alla complessa pianificazione degli interventi per i circa 1200 pazienti attualmente ricoverati in OPG. Gli OPG di Castiglione delle Stiviere (MN), Reggio Emilia, Montelupo Fiorentino (FI), Aversa (CE) e Napoli e il DSM della ASP di Messina per l'OPG di Barcellona Pozzo di Gotto (ME) partecipano al progetto in qualità di U.O. La valutazione dei pazienti, definita dal comitato scientifico del progetto composto da un gruppo di esperti nazionali e condivisa con 16 referenti regionali in materia di OPG intervenuti a un incontro tecnico dedicato, prevede al baseline: i) diagnosi psichiatrica di asse I secondo il DSM-IV TR tramite SCID-I RV, ii) diagnosi di disturbo di personalità tramite SIDP-IV, iii) valutazione di gravità psicopatologica e clinica e del funzionamento psicosociale tramite BPRS e GAF, iv) valutazione cognitiva tramite MMSE e Matrici di Raven, v) valutazione dei bisogni tramite CANFOR-R; al follow-up a sei mesi, una seconda somministrazione di BPRS, GAF e CANFOR. Una scheda *ad hoc* per la raccolta dei dati sociodemografici, relativi all'anamnesi psichiatrica e medica, alla rete familiare e sociale, ai contatti con i servizi psichiatrici dell'area di provenienza e agli interventi riabilitativi effettuati, sarà somministrata a ciascun paziente alla valutazione iniziale e al follow-up. Nei primi mesi di attività è stata realizzata la formazione degli operatori delle U.O. alla somministrazione degli strumenti standardizzati previsti dal progetto e è stata avviata la messa a punto di un software web-based per la trasmissione dei dati dalle U.O. al centro di coordinamento dell'ISS, attualmente in fase avanzata di elaborazione. L'avvio della fase pilota del progetto, che prevede la valutazione di alcuni pazienti per ciascuna U.O. per l'individuazione e segnalazione di eventuali criticità, è stato fissato per il 15 febbraio 2013.

## Ufficio di Statistica

*Gestione attività*

Le attività dell'Ufficio consistono nel contribuire alla conoscenza dello stato di salute delle popolazioni, in primo luogo attraverso l'analisi statistico epidemiologica di dati demografici e sanitari provenienti da flussi correnti: mortalità, popolazioni e SDO. In questo ambito, l'Ufficio partecipa a collaborazioni internazionali.

Le principali attività riguardano:

- Mortalità e sorveglianze
  Aggiornamento della Banca Dati sulla Mortalità per Causa in Italia, avvalendosi dei dati di popolazione e dei dati di mortalità più recenti messi a disposizione dall'ISTAT; studi descrittivi che danno luogo a report e altre pubblicazioni sulla mortalità generale e specifica, ai vari livelli territoriali.
- Indicatori di salute
  Partecipazione con WP specifici e nel Gruppo di Coordinamento ad Indagini sullo Stato di Salute delle popolazioni in Europa.
- Epidemiologia ambientale
  Descrizione del profilo di salute dei residenti in aree a forte pressione ambientale utilizzando flussi correnti; studi su patologie correlate a particolari esposizioni ambientali (quali le patologie asbesto-correlate); studi basati su dati raccolti da strutture che operano localmente, quali osservatori epidemiologici regionali, comunali o di particolari territori
- Altri studi statistico-epidemiologici su argomenti di rilevo per la sanità pubblica.
  - Studi di valorizzazione/validazione dei flussi correnti di dati, quali le SDO, a fini di ricerca in sanità pubblica; fra questi, studi su tumori, studi sul fenomeno suicidario.
  - Studi su procedure diagnostiche e terapeutiche
  - Progettazione e realizzazione del Registro Italiano ArtroProtesi (Anca, Ginocchio); partecipazione a studi europei e nazionali per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche.

Il personale del Reparto collabora a studi svolti in ambito del CNESPS quali il Progetto PASSI.

Poiché l'Ufficio, oltre che essere un Reparto del CNESPS, è anche l'Ufficio di Statistica dell'ISS, in quanto tale cura tutti gli adempimenti, previsti per legge, di interazione tra ISS e Sistema Statistico Nazionale (SISTAN), di cui l'Istituto fa parte.

L'Ufficio è anche chiamato a dare risposte in tempi brevi a quesiti estemporanei riguardanti la mortalità e la morbidità, rivolti da soggetti istituzionali (es. Interrogazioni Parlamentari, Audizioni di Ministri/Sottosegretari al Parlamento, ecc.).

*Competenze sviluppate*

Le competenze sviluppate sono:

- Esperienza specifica nell'analisi statistico-epidemiologica della mortalità (comprese le cause multiple di morte); record-linkage tra fonti diverse di dati riguardanti la stessa patologia.
- Sviluppo di metodi per ottenere stime di occorrenza di patologie basate sull'utilizzo dei dati correnti (in particolare SDO) per patologie per le quali non esistano altre fonti informative a copertura nazionale (es. tumori rari; diabete mellito di tipo 1 nei bambini).
- Conduzione di studi epidemiologici descittivi in aree con pressione ambientale, che si avvalgano della collaborazione di strutture sanitarie che operano sui territori.
- Esperienza specifica di progettazione e realizzazione di Registri Nazionali su temi rilevanti di Sanità Pubblica che si avvalgono di flussi correnti, integrati da informazioni *ad hoc*.
- Conduzione di progetti e network internazionali.
- Approfondimenti sulla normativa e le esperienze dei paesi europei sulla tutela della privacy e aspetti etici nella conduzione di HES.
- Conoscenza delle caratteristiche normative e tecnico scientifiche attinenti al Sistema Statistico Nazionale e al Programma Statistico Nazionale.

*Attività in corso con i principali risultati/ricadute*

Attività in corso sono:

- Mortalità
  L'Ufficio elabora, per metterli a disposizione della comunità scientifica e degli operatori di Sanità Pubblica, sotto forma di report cartacei, disponibili anche su web, i dati di mortalità ufficiale più recenti messi a disposizione dall'ISTAT (attualmente, per effetto di una normativa europea, i dati debbono essere rilasciati dall'ISTAT entro 24 mesi dal periodo di riferimento; ovvero, nel corso dell'anno 20xx sono resi disponibili i dati relativi alla mortalità avvenuta nell'anno 20xx-2).
- Salute e ambiente
  Descrizione del profilo di salute dei residenti in aree a forte pressione ambientale (titolarità di una Azione Centrale CCM) quali: Siti inquinati di Interesse Nazionale (SIN), Taranto, PISQ Salto di Quirra (Sardegna), Prov. Lecce, Val d'Agri (Basilicata) attraverso l'analisi di mortalità, ricoveri e altri dati sanitari. Studio delle patologie asbesto-correlate (UOP in Prog. CCM coordinato dall'Area di Ricerca ISPESL/INAIL); studio del rischio riproduttivo in aree inquinate (UOP in Prog. CCM coordinato da IFC del CNR). Progetto OMS: *Analysis of the health profiles of populations living in the five contaminated sites in Sicily.*

- Epidemiologia dei tumori
  Progetto PNE-2: utilizzazione delle SDO per la definizione di indicatori per la centralizzazione degli interventi chirurgici in pazienti oncologici al fine di individuare centri territoriali di riferimento per il trattamento della patologia tumorale. Studi sui tumori rari basati sull'analisi delle cause multiple di morte, in collaborazione con il Dip. Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomopatologiche (Università Sapienza).
- Progetto PASSI
  Attività di coordinamento del Gruppo di lavoro dedicato nel CNESPS e del Gruppo tecnico della sorveglianza in collaborazione con la Direzione del Centro.
- Altri studi statistico-epidemiologici su argomenti di rilevo per la sanità pubblica
  Studi sul fenomeno suicidario in Italia (in collaborazione con il Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso (NESMOS) - UOC di Psichiatria, Centro per lo studio e la prevenzione del suicidio, con sede presso la Facoltà di Medicina e Psicologia, presso l'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, in particolare sulle variazioni spazio-temporali, sul fenomeno dei "masked suicides", su suicidio e stato civile, e sul suicidio tra gli adolescenti.
- Studi su procedure diagnostiche e terapeutiche
  - Registro Italiano delle Artroprotesi: sperimentazione della raccolta dati per l'anca, basata sull'utilizzo di flussi correnti integrati da informazioni aggiuntive relative allo stato di salute del paziente e al dispositivo medico in varie Regioni; avvio della realizzazione della scheda raccolta dati per il ginocchio. Per ulteriori informazioni, vedere il sito http://www.iss.it/riap/.
  - Partecipazione a studi europei per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche: Progetto EUROTRACS (EUROpean Treatment & Reduction of Acute Coronary Syndromes cost analysis): coordinamento del WP2 (dissemination).
- Attività SISTAN
  - Coordinamento della partecipazione dell'ISS alle varie indagini in ambito del Sistema Statistico Nazionale (quali quelle sulla Ricerca e Sviluppo, sull'acquisto dei Beni e Servizi e altre; nel 2012 l'Ufficio ha coordinato la partecipazione dell'ISS al Censimento delle Istituzioni Pubbliche).

- Coordinamento dei contributi dell'ISS al Programma Statistico Nazionale, che si articola attualmente in 27 "lavori statistici"; tre lavori statistici afferiscono direttamente all'Ufficio di Statistica; il PSN è oggetto della Relazione Annuale al Parlamento della Commissione per la Garanzia dell'Informazione Statistica.
- Partecipazione in rappresentanza dell'ISS ai "Circoli di Qualità" Sanità e Salute e Ambiente e Territorio, che vagliano tutti i lavori statistici proposti dai vari Enti SISTAN per entrare a far parte del Programma Statistico Nazionale; per la prima volta un lavoro statistico dell'ISS (proposto dall'Ufficio di Statistica nel 2012) entrerà a far parte del PSN nel settore Ambiente e Territorio: si tratta dello studio SENTIERI.

Per ulteriori informazioni, vedere il sito www.sistan.it.

- Collaborazione alla stesura della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese (RSSP) Predisposizione di capitoli della RSSP su argomenti pertinenti alle attività dell'Ufficio (quali, mortalità impatto delle malattie, suicidi, malattie muscolo-scheletriche.
- Altre collaborazioni internazionali:
  - L'Ufficio partecipa inoltre al Progetto TRIPLE-S-AGE (*Syndromic Surveillance Survey, Assessment towards Guidelines for Europe*); la "Sorveglianza Sindromica" è un sistema di raccolta ed elaborazione di informazioni in grado di dare un'allerta tempestiva rispetto a minacce di sanità pubblica (es. pandemie). Il Progetto si propone di descrivere le caratteristiche dei Sistemi di Sorveglianza Sindromica già esistenti in Europa, di farne una valutazione critica e trarne spunto per proporre modelli da adottare a livello europeo. Nel Progetto l'Ufficio ha la responsabilità del WP *Inventory of the Existing Syndromic Surveillance System in Europe* che attraverso la preparazione di un questionario apposito, l'identificazione delle persone/strutture referenti nei vari Paesi Europei e l'elaborazione dei questionari costruisce un inventario dei sistemi esistenti. Il progetto è stato avviato nel corso del 2010 e è in fase di conclusione.
  - Progetto *EU New methodological tools for policy and programme evaluation regarding drugs*: studio di indicatori dell'impatto dell'uso di droghe basati su dati sanitari correnti in collaborazione con l'Università di Tor Vergata. Il Progetto è stato avviato nel 2011 e è in via di conclusione.

## Centro operativo del Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita (RPMA)

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

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

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

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

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

# CENTRO NAZIONALE DELLE SOSTANZE CHIMICHE

Il Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC) è il punto di riferimento del sistema nazionale per la gestione delle "sostanze chimiche", le miscele e gli articoli. Con le sue elevate e specifiche competenze rappresenta l'interfaccia italiana con l'Agenzia Europea per le Sostanze chimiche (ECHA) per tutti gli aspetti connessi alla salute umana. Il CSC fornisce il supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute, quale Autorità competente *Registration, Evaluation and Authorization of CHemicals* (REACH) e *Classification, Labelling, Packaging* (CLP), alle Regioni e Province Autonome e alla rete nazionale dei laboratori di controllo per quanto riguarda il Regolamento (CE) 1907/2006 (REACH) sulla registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze e il Regolamento (CE) 1272/2008 (CLP) sulla classificazione di pericolo, etichettatura e imballaggio delle sostanze e miscele compresi i biocidi, i presidi medico chirurgici e i fitosanitari; inoltre, partecipa allo sviluppo di nuovi programmi di ricerca in collaborazione con l'ECHA e altri centri di eccellenza nazionali ed europei e collabora con le regioni e PA per la predisposizione del Piano di Controllo annuale nell'ambito del sistema di vigilanza. Con particolare riferimento al Regolamento CLP e ai Preparati pericolosi, il CSC svolge un ruolo chiave a livello nazionale per la classificazione di sostanze e miscele e per il supporto ai Centri Antiveleni per la gestione delle emergenze.

Il Centro è stato appositamente istituito nel 2007 nell'ambito delle strutture dell'ISS sulla base dall'art. 5 bis della Legge del 6.4.2007, n. 46 con lo scopo di adempiere agli impegni internazionali previsti dalla regolamentazione europea, al fine di garantire il supporto tecnico-scientifico necessario all'Autorità competente per l'identificazione dei pericoli, la stima dell'esposizione umana, la caratterizzazione e valutazione del rischio chimico per la salute umana correlato ai prodotti chimici sia ad uso industriale che diretti al consumatore; in tale ambito ha un ruolo definito dall'Accordo Conferenza Stato – Regioni nel supportate le Autorità competenti per implementare e coordinare la rete dei laboratori di controllo. Con Decreto del Ministero della Salute sono stati stabiliti i compiti, il piano di attività e le risorse finanziarie.

L'attività del CSC è finalizzata a garantire che i rischi derivanti dalla produzione e l'uso di sostanze, di preparati pericolosi e non e di articoli siano adeguatamente controllati e che le sostanze estremamente preoccupanti siano gradualmente sostituite da alternative idonee, che i test su animali siano ridotti al minimo e sostituiti con l'utilizzo di metodi alternativi, assicurando il buon funzionamento del mercato interno dell'UE. Le ricadute delle valutazioni e delle proposte di misure di gestione dei rischi, dalle autorizzazioni alle restrizioni d'uso, interessano le imprese, i consumatori e le autorità nazionali ed europee.

Altre attività di particolare rilievo sono rappresentate dalla partecipazione dei suoi esperti ai diversi Comitati dell'ECHA, quali il Risk Assessment Committee, il Member States Committee, il FORUM per l'armonizzazione delle procedure di vigilanza e il Comitato delle Autorità competenti degli Stati Membri (CARACAL), il Biocides Product Committee (BPC), i comitati OCSE, in particolare, il Cooperative Chemicals Assessment Meeting (COCAM) e la Task Force on Exposure Assessment (TFEA) e nell'ambito della valutazione del rischio nella filiera alimentare la partecipazione al Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare.

Nel ruolo di interfaccia dell'ECHA interviene in diversi processi quali la formulazione di proposte di inserimento di sostanze prioritarie da candidare per il "Piano di azione a rotazione Comunitario (CoRAP)", il coordinamento delle attività per la selezione delle sostanze potenzialmente identificabili come sostanze estremamente pericolose (*Substance of Very High Concern*, SVHC) da valutare a livello europeo e, su incarico specifico dell'Autorità competente REACH, gestisce le attività di valutazione delle sostanze assegnate all'Italia nell'ambito del

CORAP; le valutazioni riguardano l'identificazione dei pericoli per la salute umana e per i vari comparti ambientali, la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente e, in collaborazione con ISPRA, la valutazione dell'esposizione ambientale mediante l'uso di modelli predittivi; gestisce, in accordo con l'Autorità competente e con le Regioni e PA, il sistema informativo integrato per la gestione dei dati (sistema REACH-IT) e garantisce lo scambio di informazioni con l'ECHA sulle sostanze prodotte o importate nel territorio nazionale; inoltre elabora pareri su sostanze prodotte o importate per scopi di ricerca e sviluppo e definisce le informazioni supplementari da richiedere alle imprese per le sostanze in fase di valutazione. Altri compiti prevedono la formulazione di proposte al Comitato Tecnico di Coordinamento, istituito in attuazione alla Legge n.46/2007, in merito a iniziative per l'informazione del pubblico sui rischi chimici, alle sostanze da candidare per le autorizzazioni (allegato XIV REACH) o per le procedure di restrizione (allegato XVII REACH) e alle proposte di classificazione armonizzata predisponendo i relativi fascicoli. Partecipa con propri esperti ai Comitati Tecnici e agli Organi dell'ECHA, alle attività di informazione e formazione in materia REACH e CLP, fornisce supporto tecnico–scientifico alle attività dell'Help Desk nazionale REACH, svolta dal Ministero dello Sviluppo Economico. In attuazione all'Accordo Stato Regioni e PA del 2009 fornisce supporto tecnico-scientifico alle strutture competenti per le attività di controllo e alla rete dei laboratori, predisponendo il Protocollo tecnico di campionamento e analisi e i criteri per l'implementazione dei Sistemi di gestione per la qualità dei laboratori di controllo; partecipa alla rete per lo sviluppo e validazione di metodi alternativi ai test con animali da raccomandare ai centri di saggio per le attività di ricerca. Il CSC gestisce inoltre le attività relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema introdotto dal Regolamento CLP, assicurando il funzionamento dell'Help Desk nazionale CLP e valuta il pericolo relativamente ai prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale. Altri interventi del Centro riguardano le attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione e le attività OECD e ONU sulla valutazione del pericolo e sulla classificazione armonizzata e l'etichettatura per le sostanze. Il CSC ha inoltre il compito di gestire e aggiornare diversi archivi/sistemi informatici: i) Inventario Nazionale Sostanze Chimiche; ii) Archivio Preparati Pericolosi; iii) Banche Dati delle Sostanze Chimiche; iv) Banca dati dei Cancerogeni; v) Banca dati dei Sensibilizzanti; vi) Banca dati delle Bonifiche; vii) sistema informatico "conversione *Globally Harmonized System*". In attuazione ad altre disposizioni nazionali ed europee e a convenzioni stipulate con il Ministero della Salute, il CSC svolge attività di valutazione delle sostanze attive biocide, dei prodotti biocidi, dei Presidi Medico Chirurgici (PMC); è inoltre coinvolto nella gestione tecnico-scientifica della fase di transizione dai PMC ai biocidi e nella valutazione delle sostanze attive antiparassitarie per gli aspetti di classificazione di pericolo, anche attraverso la partecipazione alla Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari (CCPF). Nell'ambito delle attività sopradescritte il CSC partecipa alle attività comunitarie e alle attività dell'OECD sui biocidi.

Altre attività coinvolgono il CSC nelle verifiche ispettive BPL e negli audit in materia di sistemi di gestione per la qualità ISO 17025, nel coordinamento dell'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici in commercio e su problematiche legate alle sostanze, preparati pericolosi e non e articoli anche nell'ambito del sistema RAPEX e nella vigilanza. Partecipa inoltre alle attività correlate alla Convenzione di Rotterdam.

Per le attività previste dal Regolamento REACH, al CSC sono assegnate annualmente le risorse di cui all'art. 5-bis della Legge 6 aprile 2007 n. 46, stabilite specificatamente dal DM del 22 novembre 2007 in 1.200.000€ /anno a decorrere dal 2009.

# Resoconto attività 2012

Nel 2012 il CSC ha svolto attività di coordinamento per la valutazione tecnico-scientifica delle Draft Decisions dell'ECHA (riguardanti 30 Compliance Check e 92 Testing Proposal), la selezione e predisposizione di dossier tecnico-scientifici per l'identificazione di SVHC, la gestione delle attività di valutazione nell'ambito del Piano d'azione a rotazione comunitario (*Community Rolling Action Plan*, CoRAP) con la collaborazione di ISPRA, valutando nel 2012 le tre sostanze assegnate all'Italia; ha inoltre coordinato le attività del Gruppo di Lavoro "Attività di valutazione e supporto ai Comitati dell'ECHA" del Comitato Tecnico di Coordinamento (CtC).

Il CSC ha continuato a supportare l'Autorità Competente REACH e l'Agenzia ECHA partecipando ai comitati dell'ECHA per l'applicazione dei regolamenti REACH e CLP quali: i) Risk Assessment Committee (ECHA); ii) FORUM per l'armonizzazione delle procedure di controllo; iii) Comitato delle Autorità Competenti degli Stati Membri (CARACAL); iv) Comitato per la definizione e l'aggiornamento del sistema globale armonizzato (GHS); v) comitati OCSE e ONU sulla valutazione del pericolo, classificazione armonizzata ed etichettatura per le sostanze chimiche; vi) Cooperative Chemicals Assessment Meeting (COCAM); vii) Task Force on Exposure Assessment (TFEA); viii) Biocides Product Committee (BPC) e ix) Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare nell'ambito della valutazione del rischio nella filiera alimentare.

*Attività tecnico-scientifica per le Autorità di controllo centrale e regionali*

In attuazione all'art. 10 dell'allegato all'Accordo Conferenza Stato-Regioni 2009 per l'armonizzazione delle attività di controllo e su richiesta delle Regioni e PA, il CSC ha predisposto il primo Piano di campionamento e prove per le attività di controllo REACH-CLP implementando il sistema nazionale della rete dei laboratori di controllo ufficiale e dei centri di eccellenza interregionali o nazionali. Il Piano ha definito i criteri di campionamento, le sotanze, le miscele, i materiali e i criteri per il controllo, la selezione dei metodi di prova e loro validazione, i requisiti di conformità alle restrizioni previste dal Regolamento REACH. Il Piano rappresenta il primo modello organizzativo in sede europea.

*Attività di ricerca*

Nell'ambito di Convenzioni con altri Enti di ricerca e con il Ministero della Salute, le attività di ricerca sono state focalizzate verso lo studio dell'efficacia/efficienza diagnostica dei bioindicatori, valutate tramite confronto casi/controlli, differenze di genere e dell'efficacia/efficienza clinica dei bioindicatori per il monitoraggio del paziente in trattamento; la validazione di procedure diagnostiche rapide per la valutazione dello stress ossidativo e la comparazione delle nuove procedure con il metodo di riferimento HPLC-UV tramite determinazioni in plasma, siero e sangue intero prelevati da campioni di controllo e pazienti alcolisti, la determinazione di sostanze volatili in gas cromatografia/spazio di testa (HS/GC) con particolare riguardo all'etanolo su prodotti commerciali non destinati ad uso alimentare per la valutazione del pericolo legato alla possibilità di uso improprio del prodotto stesso, lo studio di un metodo analitico per la misura degli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA) negli oli diluenti utilizzati nella fabbricazione dei pneumatici e battistrada per rigenerazione, lo sviluppo e implementazione di metodi validati e/o alternativi per la determinazione delle caratteristiche fisico-chimiche e della potenziale attività geno/tossicologica di nanomateriali fabbricati, importati e utilizzati in quanto tali o come componenti di articoli e miscele, lo studio dei profili ormonali delle sostanze ad effetto anabolizzante nell'ambito della filiera produttiva degli

alimenti di origine animale e lo sviluppo e la validazione di metodi di analisi innovativi e sulla loro applicazione sia ai fini della ricerca di nuovi *marker* di trattamento.

*Attività di supporto tecnico-scientifico, informazione/formazione e audit nel settore dell'accreditamento*

Nell'ambito della convenzione tra ISS e Organismo nazionale di Accreditamento (ACCREDIA), il CSC ha svolto attività di informazione/formazione per i laboratori di prova accreditati che operano nel settore delle prove e nell'ambito alimentari della sicurezza alimentare e per gli ispettori dell'Ente, relativamente ai rischi emergenti e alle recenti disposizioni in materia di sicurezza alimentare, alla norma ISO 17025. In particolare, congiuntamente con ACCREDIA, il CSC ha organizzato due eventi formativi per ispettori e per laboratori di prova per l'individuazione della presenza di Trichinella nelle carni e per garantire l'aggiornamento delle conoscenze in materia di rischi biologici, chimici e fisici, sicurezza e salute dei lavoratori. Sono state elaborate linee guida per supportare i laboratori nell'applicazione dei requisiti della norma 17025, con particolare riferimento alla scelta dei metodi di prova, validazione dei metodi, interpretazione del risultato di misura associato l'incertezza e ai criteri per valutare l'equivalenza dei metodi. È stata inoltre esplicata attività di audit per l'accreditamento dei laboratori di prova. Il CSC ha continuato nell'attività di *audit* per ACCREDIA svolgendo verifiche per accreditamenti e sorveglianze per i laboratori di prova UNI CEI EN ISO/IEC 17025 e ha partecipato all'attività di accreditamento nell'ambito del Comitato Settoriale di accreditamento e del Comitato per l'attività di accreditamento di ACCREDIA.

*Buona pratica di laboratorio (BPL)*

Il CSC ha dato supporto all'unità di monitoraggio per la BPL istituita presso il Ministero della Salute (DL.vo n. 50 del 02.03.2007). Sono state svolte 12 verifiche ispettive di BPL presso i Centri di saggio certificati dal Ministero della Salute. Altre verifiche hanno riguardato la conformità della classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo i due sistemi (DSD e CLP) e anche nell'ambito del sistema RAPEX relativo ai prodotti chimici e agli articoli in commercio che rientrano nel campo di applicazione del codice del consumo (DL.vo. 6 settembre 2005, n. 206). L'Help Desk nazionale CLP ha proseguito la sua attività di supporto alle aziende interessate per l'attuazione del CLP rispondendo a circa 130 quesiti.

# Descrizione dei Reparti

## Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio

Le principali attività del Reparto sono:

- svolge attività di interfaccia con l'Agenzia europea ECHA per la gestione dei dati per registrazioni, autorizzazioni e restrizioni;
- svolge attività di consulenza alle imprese per quanto riguarda il contenuto dei dossier di registrazione, l'individuazione del rappresentante unico, le esenzioni dall'obbligo di registrazione, la registrazione degli intermedi, le questioni procedurali, la condivisione dei dati, la pre-registrazione;
- partecipa alle attività di sviluppo e gestione del sistema REACH-IT;
- gestisce la fase di transizione dall'attuale procedura di Notifica per le nuove sostanze chimiche alla registrazione prevista da REACH;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione;

- partecipa con propri esperti alle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA per gli aspetti di valutazione del rischio per la salute umana;
- effettua la valutazione delle richieste di esenzione per ricerca e sviluppo;
- per le sostanze la cui valutazione è affidata all'Italia effettua la valutazione dell'esposizione umana, collaborando con APAT per la valutazione dell'esposizione umana attraverso l'ambiente;
- *per le sostanze la cui valutazione è affidata all'Italia, effettua con* APAT *la valutazione* dell'esposizione ambientale;
- per le sostanze assegnate all'Italia, effettua la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente;
- crea e gestisce gli sviluppi di un sistema informativo con le Regioni;
- contribuisce a definire proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- stabilisce, per gli aspetti di competenza rapporti diretti e operativi con l'ECHA;
- fornisce, per gli aspetti di competenza supporto tecnico-scientifico alle attività di Help Desk nazionale;
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni.

Attività correlate sono:
- valutazione dell'esposizione umana e ambientale per le sostanze attive biocide;
- caratterizzazione del rischio per le sostanze attive biocide;
- partecipazione, per gli aspetti di competenza, alle attività legate alla Convenzione di Rotterdam;
- partecipazione alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006.

## Reparto Metodologie di valutazione e qualità dei laboratori

Le principali attività del Reparto sono:
- sviluppo di linee guida per supportare i processi di accreditamento dei laboratori di prova operanti in conformità alla normativa volontaria, ai principi della BPL per l'attuazione del Regolamento REACH in materia di sostanze chimiche;
- elaborazione di procedure, sviluppo di metodi di prova, linee guida in materia di sistemi di gestione per la qualità, approcci metodologici innovativi, validazione dei metodi, stima dell''incertezza di misura, riferibilità delle misure e controllo di qualità interno ed esterno;
- formazione in materia di sistemi di gestione per la qualità di laboratori operanti ai fini della salute umana, sicurezza alimentare, controllo delle sostanze chimiche secondo le norme e le disposizioni legislative vigenti.

## Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele

Le principali attività del Reparto sono:
- gestione delle problematiche relative ai preparati e le miscele nei confronti del Regolamento REACH;
- valutazione della qualità delle schede di sicurezza di preparati e miscele nell'ambito delle informazioni da scambiare lungo la catena di approvvigionamento;
- consulenza sugli obblighi specifici e valutazione dei rapporti sulla sicurezza chimica (CSR) elaborati dagli utilizzatori a valle;

- consulenza e valutazione critica sulle esenzioni dall'obbligo di registrazione per sostanze presenti in prodotti fitosanitari e biocidi;
- contributo per la definizione di proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- stabilisce rapporti diretti e operativi con l'ECHA per gli aspetti di competenza.
- partecipa alle attività dei Comitati Tecnici dell'Agenzia Europea sulle Sostanze Chimiche (ECHA), in particolare per sostanze fitosanitarie e biocidi con propri esperti, per gli aspetti di competenza,;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione.
- fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di *Help Desk* nazionale per gli aspetti di competenza:.
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni.

Attività correlate sono:
- gestione delle problematiche relative alla classificazione di pericolo dei preparati e delle miscele secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema GHS;
- gestione delle attività e sviluppo dell'Archivio Preparati Pericolosi;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati biocidi;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati antiparassitari;
- partecipazione alle attività OECD sui biocidi;
- partecipazione alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006;
- partecipazione all'attività ispettiva prevista dalla Direttiva 93/42/CEE per i DM per l'Organismo Notificato 0373;
- partecipazione all'attività ispettiva prevista dalla Direttiva 93/42/CEE per i DM per l'Organismo Notificato 0373 alla valutazione dei fascicoli tecnici dei DM;
- attività di segretariato tecnico-scientifico per i preparati biocidi;
- attività di valutazione nel campo dei prodotti fitosanitari, principalmente nel campo della classificazione di pericolo, e anche attraverso la partecipazione diretta alle attività della Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari;
- parere sulle richieste di autorizzazione dei preparati biocidi;
- parere sulle richieste di registrazione dei Presidi Medico Chirurgici insetticidi, insetto repellenti e disinfestanti, e gestisce per gli aspetti di competenza dell'Istituto la fase di transizione da PMC a biocidi, anche attraverso la partecipazione diretta alle attività della Commissione Consultiva biocidi e a diversi tavoli di lavoro sulla materia;
- pareri sulla pericolosità dei preparati destinati al commercio.

## Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche

Le principali attività del Reparto sono:
- partecipa alla formulazione delle proposte di inserimento delle sostanze prioritarie nel Piano di Azione a Rotazione;
- partecipa alle attività dei Comitati Tecnici dell'Agenzia europea ECHA per gli aspetti di valutazione del pericolo per la salute umana con propri esperti;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione;
- partecipa ai lavori di commissioni istituite dal Ministero del Lavoro per la individuazione di valori limite di esposizione professionale ad agenti chimici e alla stesura di linee-guida e documenti per l'applicazione della valutazione del rischio negli ambienti di lavoro con un proprio esperto;

- partecipa ai lavori del network dell'agenzia *European Agency for Safety and Health at Work* (EU-OSHA) con propri esperti;
- partecipa alle attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione;
- effettua la valutazione del pericolo per la salute umana delle sostanze assegnate all'Italia;
- effettua la valutazione del pericolo per l'ambiente delle sostanze assegnate all'Italia in collaborazione con APAT;
- esamina la valutazione del pericolo per la salute umana effettuata dagli altri Stati membri;
- esamina la valutazione del pericolo per l'ambiente effettuata dagli altri Stati membri;
- definisce le informazioni supplementari riguardanti il pericolo per la salute umana da richiedere alle imprese per le sostanze oggetto di valutazione, per le sostanze affidate all'Italia;
- definisce per le sostanze affidate all'Italia, le informazioni supplementari riguardanti il pericolo per l'ambiente da richiedere alle imprese per le sostanze oggetto di valutazione in collaborazione con APAT;
- definisce le proposte di classificazione armonizzata per la salute umana;
- contribuisce a definire proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni;
- prepara i dossier Allegato VX per la classificazione armonizzata di sostanze nuove e per la revisione di sostanze già incluse nel Regolamento CLP;
- assicura il supporto tecnico-scientifico, per gli aspetti relativi alla valutazione del pericolo per la salute umana, ai rappresentanti nazionali nei vari comitati tecnici dell'ECHA;
- stabilisce rapporti diretti e operativi con l'ECHA per gli aspetti di competenza;
- gestisce i collegamenti alla piattaforma REACH IT dell'ECHA e alla piattaforma RIPE per consentire lo scambio dei documenti e delle informazioni con l'Agenzia europea supportando il collegamento delle amministrazioni e delle Regioni;
- fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di *Help Desk* CLP nazionale per gli aspetti di competenza e partecipa con propri esperti ai lavori del gruppo *Helpnet* – piattaforma ECHA degli helpdesk nazionali;
- fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di controllo e vigilanza, alle attività di sviluppo dei laboratori di saggio e alle attività di ricerca finalizzate alla individuazione di metodi alternativi ai test che richiedono l'uso di animali vertebrati;
- gestisce, per gli aspetti tecnico-scientifici, la problematica delle sostanze pericolose contenute negli articoli;
- effettua la valutazione della qualità delle schede di sicurezza sulle sostanze chimiche;
- esplica attività sperimentale mirata allo studio dell'alcolismo, in particolare dello stress ossidativo negli alcolisti cronici e alla validazione di procedure diagnostiche rapide.

Attività correlate sono:

- gestione delle problematiche relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema GHS;
- gestione delle attività dell'Inventario Nazionale Sostanze chimiche;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati delle Sostanze Chimiche;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Cancerogeni;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Sensibilizzanti;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Bonifiche;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca sulle Restrizioni;
- valutazione del pericolo di prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale;

- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive biocide;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive antiparassitarie;
- partecipazione alle attività ispettive BPL;
- partecipazione alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006;
- coordinamento dell'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche.

# CENTRO NAZIONALE PER LA RICERCA E LA VALUTAZIONE DEI PRODOTTI IMMUNOBIOLOGICI

Il Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei prodotti Immunobiologici (CRIVIB) è stato istituito dal CdA dell'ISS il 17 luglio 2007 per rendere autonome le attività istituzionali relative al settore dei Farmaci (Prodotti) Immunobiologici. La missione principale del CRIVIB riguarda la Valutazione e il Controllo analitico dei Farmaci Immunobiologici, inclusi i Biotecnologici, e la sorveglianza della loro qualità in ambito nazionale e internazionale; tali attività sono espletate sulla base di normative nazionali, e su specifico mandato dell'AIFA o di altri organismi internazionali.

Il Centro esegue i controlli analitici per il *batch release* su ogni lotto destinato alla commercializzazione di farmaci biologici quali immunoglobuline, vaccini batterici e virali ed effettua inoltre il controllo analitico, relativo ai marcatori virologici, dei *pool* di plasma utilizzati per la produzione di emoderivati (incluso albumine, fattori della coagulazione, ecc.).

Valuta anche le reazioni avverse e partecipa al controllo dei farmaci immunobiologici nell'ambito della sorveglianza *post-marketing* a livello nazionale ed europeo. Per tale motivo, il Centro opera nell'ambito di un Sistema di Assicurazione della Qualità, conforme alle Norme ISO 17025 per i laboratori di taratura e di prova e è oggetto di ispezioni da parte di autorità europee (EDQM) e internazionali (WHO). Gli esperti del CRIVIB partecipano alle attività di organismi nazionali e internazionali quali: Ministero della Salute, AIFA, CCM, EMA, EDQM (Farmacopea Europea, OMCL Network), WHO, CDC, ecc. Il Centro partecipa e/o gestisce studi nazionali e internazionali di standardizzazione di metodi, di reagenti e di preparazione di sostanze di riferimento, nonché tests di proficiency e Controlli di Qualità esterni.

Inoltre, il CRIVIB svolge attività di ricerca specifica e finalizzata al settore del controllo, valutazione e standardizzazione dei farmaci immunobiologici, (quali sieri, vaccini, allergeni, immunoglobuline e anticorpi monoclonali, medicinali biotecnologici) con particolare attenzione allo sviluppo di tecniche per valutarne accuratamente la qualità. Il CRIVIB, infine, si occupa della sorveglianza di alcune malattie infettive, quali ad esempio la poliomielite, le Paralisi Flaccide Acute (PFA) e le gastroenteriti da Rotavirus.

Il CRIVIB coordina lo svolgimento per quanto concerne il personale dell'Istituto, dell'attività ispettiva alle Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci e di API per il rispetto delle norme delle GMP. Il CRIVIB è organizzato in tre Reparti, una Unità Scientifica (suddivisa in tre Sezioni) alle dirette dipendenze del Direttore del Centro, e una Unità di Assicurazione di Qualità.

Più in dettaglio, il Reparto Prodotti Biologici svolge attività atte a garantire la qualità e la sicurezza di prodotti quali le immunoglobuline e le proteine e peptidi ricombinanti ad uso terapeutico. Il Reparto Vaccini Batterici svolge la sua attività per garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini batterici, utilizzati per la prevenzione delle patologie infettive. Il Reparto Vaccini Virali, infine, ha il compito di valutare la qualità e la sicurezza dei vaccini antipolio sia vivi che inattivati, di effettuare la sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini e di verificare l'efficacia delle vaccinazioni anche attraverso il monitoraggio dei casi di PFA.

In riferimento all'Unità Scientifica, la Sezione Allergeni e Biotecnologici valuta i dossier di registrazione relativi a Estratti Allergenici e Allergeni ricombinanti, Anticorpi Monoclonali e altri prodotti biotecnologici e partecipa alla gestione della Banca Dati delle Sostanze Chimiche Sensibilizzanti (BDS), in collaborazione con il Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC). La Sezione Influenza esegue attività di controlli analitici di Vaccini Influenzali sia stagionali che, pandemici.

La sezione Vaccini per l'Epatite si occupa della valutazione dei vaccini per l'epatite A e B in commercio e della valutazione dei dossier di Autorizzazione di nuovi vaccini per l'epatite.

Tutti i Reparti e le Unità menzionate svolgono anche qualificata attività di ricerca nell'ambito della loro missione. L'unità che si occupa di vaccini antinfluenzali ha avviato una attività di ricerca nell'ambito degli studi sui correlati sierologici della protezione dei vaccini, argomento di grande rilevanza internazionale. Parallelamente, l'unità che si occupa di vaccini antiepatite ha avviato la messa a punto di nuovi metodi per la determinazione della potenza del vaccino per epatite A. Il Reparto che si occupa di emoderivati svolge attività di ricerca in collaborazione con il Centro Nazionale Sangue (CNS) relativo alla qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica per prodotti ad uso trasfusionale. Il gruppo coinvolto nella valutazione dei vaccini virali ha svolto numerosi progetti di ricerca relativi alla attività sulle PFA e sui Rotavirus, e ha inoltre messo a punto metodi per la determinazione *in vitro* del contenuto di antigeni virali in preparazioni vaccinali. Per quanto riguarda i vaccini batterici è stato sviluppato un progetto relativo alla sorveglianza della difterite a livello internazionale. Il gruppo che si occupa di prodotti biologici e biotecnologici ha partecipato a progetti relativi a metodi di misura della presenza di allergeni in vari ambienti *indoor* sotto l'egida del Ministero della Salute.

Infine, l'attività della Unità di Assicurazione della Qualità riguarda la definizione e il mantenimento dell'SGQ per tutta l'attività del CRIVIB secondo le indicazioni delle Norme Internazionali UNI EN ISO 9000 e ISO IEC EN 17025 per i laboratori di taratura e di prova.

# Resoconto attività 2012

Nel corso del 2012 il CRIVIB ha svolto tutte le attività che la *mission* ad esso affidata gli impone.

Per quanto riguarda i controlli analitici dei prodotti Immunobiologici di competenza e le valutazioni dei dossier di registrazione dei farmaci biologici relativa anche ai processi di inattivazione/rimozione virale, sono stati espletati nei limiti di tempo imposti dalle normative o richiesti dai committenti (AIFA, Ministero). Sono stati espletati circa 500 pareri nell'ambito dell'attività di valutazione di dossier di immunobiologici come procedure Nazionali, di Mutuo Riconoscimento e Centralizzate.

Il CRIVIB nel 2012 ha espletato 800 controlli come Servizi a terzi dell'ISS nell'ambito delle procedure di rilascio di lotti di emoderivati, plasma *pool* e vaccini batterici e virali. Sono state svolte circa 50 analisi di laboratorio su campioni prelevati dai NAS sul territorio nazionale su richiesta dell'AIFA nell'ambito del Programma Annuale di Controllo. Due prodotti autorizzati centralmente dall'EMA sono stati oggetto di attività analitica presso il CRIVIB su coordinamento dell'EDQM.

A novembre 2012 il Sistema di Qualità del CRIVIB è stato sottoposto nuovamente ad Audit EDQM per verificare la rispondenza alla norma ISO/IEC/EN 17025 delle seguenti attività: *batch release* delle immunoglobuline, plasma *pool testing* e sorveglianza *post-marketing* a livello europeo. L'esito dell'Audit è stato soddisfacente.

Sono state effettuate 90 ispezioni su richiesta dell'AIFA nell'ambito dell'accordo di Collaborazione AIFA-ISS.

Per quanto riguarda l'attività di ricerca, sono stati effettuati, oltre a numerosi progetti con l'EDQM di valutazione di *Biological Study Program* per vaccini, derivati del sangue e allergeni, alcuni studi volti a migliorare la sorveglianza in prevenibili con vaccinazioni, quali la difterite, la polio, le infezioni da rotavirus, ecc. in cooperazione con il Ministero della Salute e la WHO. Sono stati altresì organizzati programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) per valutare la

performance dei laboratori di medicina trasfusionale. Ricercatori del Centro hanno iniziato lo sviluppo di metodi per la valutazione della risposta immunitaria al vaccino dell'influenza e metodi per la quantizzazione di antigeni presenti nei vaccini per epatite A e B, Hib, nonché di allergeni presenti nelle preparazioni utilizzate in medicina per diagnosi e terapia o contenuti nell'ambiente. In tal senso presso il Centro viene gestita con altri dipartimenti dell'ISS una banca dati di sostanze sensibilizzanti.

È iniziato il Progetto di *Twinning* con il laboratorio di controllo dei medicinali biologici della Turchia che prevede il trasferimento di 41 metodi dai laboratori del CRIVIB, del MIPI nonché di metodi utilizzati dai colleghi bulgari (*junior partner*).

# Descrizione dei Reparti

## Reparto Prodotti biologici

La missione del Reparto Prodotti Biologici (RPB) è garantire la qualità e la sicurezza dei prodotti immunobiologici, con particolare riferimento a immunoglobuline normali o iperimmuni, derivate dal sangue umano, e proteine o peptidi ricombinanti, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Nel 2008 il Reparto è stato sottoposto ad Audit da parte dell'EDQM/OMCL network con esito favorevole.

L'attività di controllo svolta dall'RPB consiste nell'accertare che i parametri di rilascio delle immunoglobuline umane normali e iperimmuni ad uso intramuscolare o endovenoso corrispondano ai requisiti di Farmacopea e/o alle specifiche approvate nel dossier di registrazione. Tale attività prevede l'esecuzione di test biochimici, immunochimici e biomolecolari per il *batch release* di questi prodotti, svolta nell'ambito e in conformità con le linee-guida del network europeo dell'*Official Control Authority for Batch Release* (OCABR, EDQM). Nello stesso ambito, l'RPB svolge attività di *testing* e certificazione di *pool* di plasma, destinati alla produzione di medicinali emoderivati.

Il personale del RPB svolge attività di valutazione tecnica dei dossier di registrazione (Autorizzazioni alla Immissione in Commercio – AIC, o Variazioni) relativamente agli aspetti della qualità dei farmaci immunobiologici per uso umano (emoderivati, anticorpi monoclonali e proteine/peptidi ricombinanti), nell'ambito di procedure nazionali ed europee (mutuo riconoscimento, decentralizzate e centralizzate). Inoltre, svolge attività di valutazione di Plasma Master File con procedura centralizzata europea. Qualora richiesto dal'autorità competente, l'RPB svolge attività di parere tecnico relativo a problemi di qualità e sicurezza virale di medicinali emoderivati, in particolare immunoglobuline.

Inoltre, l'RPB partecipa ai programmi di sorveglianza *post-marketing* nazionale ed europeo (programmi CAP e MRP), mediante l'esecuzione di test specifici su campioni di lotti prelevati dal mercato.

Infine, il personale del RPB, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL Network, Gruppo 6B della Farmacopea Europea, *Biologics Working Party* dell'EMA.

Per quanto riguarda invece l'attività di ricerca, l'RPB partecipa a studi collaborativi internazionali volti alla definizione di nuovi standard o preparazioni di riferimento, da utilizzare per saggi NAT e saggi immunobiologici e alla messa a punto e standardizzazione di metodiche analitiche, con particolare riferimento a metodiche di amplificazione di acidi nucleici virali (NAT). L'RPB, inoltre, sviluppa in modo autonomo e distribuisce (es. ai centri trasfusionali nazionali) preparazioni di riferimento calibrate in Unità Internazionali, da utilizzare per l'esecuzione di test NAT per HCV, HIV e HBV.

L'RPB, infine, organizza studi di valutazione esterna di qualità, in ambito nazionale e internazionale, per la verifica della *proficiency* dei laboratori che utilizzano tecniche di amplificazione genica applicate alla ricerca qualitativa e quantitativa di genomi virali (HCV, HIV e HBV). I risultati di questi studi trovano applicazione nel settore dello screening e del controllo dei medicinali emoderivati.

## Reparto Vaccini batterici

La missione del Reparto Vaccini Batterici è garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini batterici per uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Il Reparto svolge nel settore di competenza un'attività di controllo, di sperimentazione, di consulenza (valutazione) e di ricerca. L'attività svolta è sottoposta ad *Audit* regolari sia interni che da parte di organismi esterni.

L'attività di controllo di stato consiste nell'accertare la composizione dei vaccini e confermare che le specifiche dei parametri più critici siano conformi a quella autorizzate in fase di registrazione della stessa specialità medicinale. Si controllano vaccini usati sia per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

L'attività di controllo del tipo *batch release* dei vaccini batterici per uso umano, destinati sia al mercato nazionale/UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un OCABR nell'ambito del Network degli OMCL coordinato dall'EDQM.

L'attività di controllo di stato della composizione dei vaccini batterici viene anche effettuata nell'ambito di un programma annuale di controllo post marketing coordinato AIFA, cosi come in caso di reazioni avverse o di difettosità riscontrate solo quando già immesse in commercio.

L'attività di consulenza è fornita valutando la documentazione inerente alla parte della qualità (processo produttivo e composizione dei vaccini) dei dossier dei vaccini o di altre specialità medicinali contenenti sostanze di origine batterica presentati alle autorità predisposte per ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure, se in commercio, valutando le variazioni apportate al processo produttivo. L'attività di valutazione viene espletata nell'ambito di procedure a carattere nazionale, decentralizzate o di mutuo riconoscimento, centralizzate (EMA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL *Network*, Gruppo 15 – *Sera and Vaccine* della Farmacopea Europea, *Working Party* su *Monocyte Activation Test* (Farmacopea Europea).

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini batterici. In particolare, il Reparto è attivo nello studio di metodi alternativi volti alla riduzione dell'uso di animali nei saggi previsti dalla Farmacopea per il controllo dei vaccini. In questo ambito, il Reparto è coinvolto in diversi studi collaborativi promossi dall'EDQM e è Responsabile del progetto "*Whole cell Pertussis vaccine serology* (2010-2012) finanziato da EU/EDQM.

Inoltre, il Reparto partecipa anche a studi siero-epidemiologici di malattie batteriche prevenibili da vaccinazione, determinando i livelli serici di anticorpi.

Il Reparto partecipa a studi collaborativi organizzati dalla WHO o dall'EDQM per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

## Reparto Vaccini virali

La missione del Reparto Vaccini Virali è garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini antipolio e anti rotavirus per uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Il Reparto svolge nel settore di competenza un'attività di controllo, di sperimentazione, di consulenza (valutazione) e di ricerca. L'attività svolta è sottoposta ad *Audit* regolari sia interni che da parte di organismi esterni.

L'attività di controllo di stato consiste nell'accertare per il vaccino antipolio vivo attenuato di Sabin, sospensioni madri, la *safety*, attraverso i saggi di neurovirulenza su scimmia (*Monkey NeuroVirulence Test*, MNVT), esaminando preparati istologici dell'SNC, o su topi transgenici per il recettore del poliovirus, attraverso l'osservazione clinica delle paralisi. Per il prodotto finito, sia trivalenti che monovalenti, viene esaminata l'attività, l'identità e la stabilità e la loro conformità alle specifiche autorizzate in fase di registrazione della stessa specialità medicinale. L'attività di controllo per il *batch release* comprende inoltre la verifica dei protocolli di produzione e controllo forniti dalla Ditta.

Il vaccino antipolio inattivato di Salk, adottato in Italia per la vaccinazione obbligatoria con decreto 18/6/2002 Ministero Salute, somministrato in forma singola o combinata con altri vaccini, è importato da altri Paesi europei e commercializzato in Italia secondo le procedure di mutuo riconoscimento. Su alcuni lotti viene eseguito il controllo *post marketing*, attraverso il saggio di attività e identità. Tale attività è coordinata dall'AIFA. Si controllano vaccini usati sia per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

Per i vaccini antirotavirus, sono stati rilasciati pareri sui dossier forniti dalle Ditte produttrici per i vaccini Rotarix® della GSK e RotaTeq™ della Sanofi per la registrazione e la commercializzazione in Italia. Anche su questi vaccini, importati, sarà eseguito il controllo *post marketing* su alcuni lotti, attraverso il saggio di potenza e identità.

L'attività di controllo del tipo *batch release* dei vaccini antipolio e antirotavirus per uso umano, destinati sia al mercato nazionale/UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un OCABR nell'ambito del Network degli OMCL coordinato dall'EDQM.

Il Reparto esegue anche attività di sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino e di valutazione e riesame analitico dei vaccini ad esse correlati.

Il personale del Reparto emette, su richiesta dell'AIFA, pareri tecnici sui vaccini antipolio e antirotavirus, dopo valutazione della documentazione relativa alla qualità (processo produttivo e composizione) di questi vaccini, dei dossier di produzione e controllo presentati alle Autorità competenti per ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio o valutando le variazioni apportate al processo produttivo per i vaccini già in commercio. L'attività di valutazione viene espletata nell'ambito di procedure a carattere nazionale, decentralizzate o di mutuo riconoscimento, centralizzate (EMA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL Network, Farmacopea Europea, EDQM e WHO.

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini antipolio. In particolare, il Reparto ha collaborato a studi internazionali promossi dall'EDQM e dalla WHO, per l'adozione, in alternativa al saggio di neurovirulenza su scimmia, di quello su topo transgenico per il recettore di poliovirus e sul saggio MAPREC (*Mutant Analysis by PCR and Restriction Enzyme Cleavage*), una PCR quantitativa che permette di valutare la frazione di virus retromutanti, potenzialmente neurovirulenti, presenti nelle sospensioni madri di vaccino. Il Reparto è coinvolto in diversi

studi collaborativi per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

Il Reparto esegue, in collaborazione con il Ministero della Salute, il coordinamento della sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute in Italia, per il mantenimento dello status di Paese *polio-free*, secondo le direttive della WHO. Quale Laboratorio di referenza nazionale, esegue le indagini virologiche e sierologiche (per poliovirus e altri enterovirus) sui casi di paralisi flaccidi acute in Italia e di otto Paesi del sud-est europeo (Albania, Kosovo, Bosnia-Erzegovina, Malta, Grecia, Macedonia, Bulgaria, Serbia, Montenegro) e è impegnato nello sviluppo di metodiche innovative per l'identificazione rapida di poliovirus e altri enterovirus in campioni clinici e ambientali. Distribuisce materiale informativo e reagenti al network dei laboratori nazionali ed europei per la sorveglianza delle paralisi flaccide acute, e organizza riunioni scientifiche e corsi di formazione nel settore della sorveglianza.

Dal 2008, il Reparto coordina, in collaborazione con il Ministero della Salute, la rete di sorveglianza delle gastroenteriti da rotavirus in Italia per valutare l'epidemiologia molecolare dei rotavirus in età pediatrica in previsione della vaccinazione.

Il Reparto Vaccini Virali partecipa anche a studi collaborativi internazionali e *proficiency* test organizzati dall'EDQM o dalla WHO per la verifica delle capacità analitiche del laboratorio e la messa a punto di nuovi metodi per la sorveglianza della poliomielite e delle gastroenteriti da rotavirus.

# CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) viene istituito mediante *Gazzetta Ufficiale* n. 157 del 7/7/2008.

La struttura si articola nei seguenti Reparti:

- Reparto Test genetici
  Identificazione di marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare; assicurazione di qualità dei test genetici.
- Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici
  Piattaforme innovative ad alto contenuto tecnologico per l'identificazione di marcatori molecolari per lo sviluppo di modelli biologici di patologie rare (*System Biology for Rare Deseases*) anche attraverso strumenti bioinformatici.
- Reparto Prevenzione, sorveglianza formazione e informazione
  Prevenzione delle Malattie rare; Registro Nazionale Malattie rare (RNMR); codifica internazionale delle malattie rare; analisi delle fonti correnti e indagini socio-sanitarie. Elaborazione di linee guida diagnostico-terapeutiche. Formazione, documentazione, informazione a popolazione target e popolazione generale; Telefono Verde Malattie Rare.
- Reparto Farmaci orfani
  Sviluppo di modelli di sperimentazione clinica e medicina traslazionale, sorveglianza dei farmaci orfani; identificazione dei bisogni terapeutici e monitoraggio dell'accessibilità ai farmaci orfani.
- Reparto Reti europee e internazionali per le malattie rare
  Promozione del processo di collaborazione europea e internazionale sulle malattie rare.

## Resoconto attività 2012

Si riporta di seguito la descrizione dell'attività del Centro suddivisa in Reparti in ordine alfabetico:

*Reparto Farmaci orfani*

Si occupa principalmente di:

- Sorveglianza dei farmaci orfani. Registro Nazionale Farmaci Orfani. Attivato, su richiesta dell'AIFA, a partire dal 2006, ideato per monitorare i farmaci orfani autorizzati a livello dell'Agenzia europea EMA e rimborsati dall'SSN. È uno strumento istituito per monitorare l'appropriatezza d'uso dei farmaci orfani immessi in commercio considerando le limitate informazioni sulle modalità di somministrazione
- Attività di ricerca sulle malattie rare:
  - Progetto scientifico per un Database Nazionale per l'Emoglobinuria Parossistica Notturna. Per approfondire le conoscenze epidemiologiche e cliniche su tale patologia, nell'ambito del territorio nazionale.
  - Progetto: *Clinical history and long-term cost-effectiveness of Enzyme Replacement Therapy* (ERT) *for Gaucher Disease in Italy* finanziato dal Ministero della Salute. Volto a valutare importanti aspetti della terapia dell'ERT.
  - Studio epidemiologico sulle miotonie in collaborazione con lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare (SCFM) unico produttore del medicinale Mexiletina Cloridrato

(inclusa nelle liste previste dal D. Legs 648/96) che costituisce ad oggi l'unica terapia valida per molte forme di miotonie.

- Ricerca sperimentale
  La ricerca sperimentale del Reparto Farmaci orfani si è svolta nell'ambito dei seguenti progetti:
  - Progetto Italia-USA 2007: *A novel pharmacological approach and identification of peripheral cellular biomarkers in Niemann-Pick disease patients* (P.I.: C. Frank).
  - Progetto Ricerca Finalizzata 2009: *Role of protein misfolding in the pathogenesis of Niemann-Pick C disease: a possible therapeutic target* (Group leader Unit ISS: C. Frank).
  - Progetto Italia USA 2010: *Mechanisms of Neuronal Death in Niemann-Pick C Disease: from Molecules to Clinic* (P.I.: C. Frank).
  - Progetto Ricerca Triennale ISS: Ruolo di SHOC2 WT e SHOC2 S2G nella proliferazione e nel differenziamento delle cellule neuronali (P.I. S. Coppola).
- Attività istituzionali: Risposta a 17 Interrogazioni Parlamentari e ad una mozione

*Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici*

Si occupa principalmente di:

- Individuazione di biomarcatori in alcune malattie rare e comprensione del loro ruolo nella regolazione dei *pathways* molecolari sottesi. Individuazione di una classe emergente di molecole biologiche implicate nel controllo dell'espressione genica: studi sul coinvolgimento di specifici micro RNA in quattro diverse patologie rare: epatoblastoma, labiopalatoschisi, malattia di *Hailey-Hailey*, osteocondroma. I risultati indicano che questi miRNA sono differenzialmente espressi e modificano i segnali molecolari responsabili della normale proliferazione.
- Coinvolgimento del sistema nervoso in malattie rare (es. distrofia muscolare di Duchenne), studi sul ruolo del complesso di proteine associate alla distrofina e dei loro partner di interazione nel sistema nervoso, volti a comprendere i meccanismi molecolari alla base dei deficit cognitivi che si manifestano in questa patologia. I risultati ottenuti hanno dimostrato che una delle proteine del complesso, la distrobrevina, è fosforilata in vitro dalla protein-chinasi A (PKA), e che la treonina 11 della β-dystrobrevina è il sito di regolazione dell'interazione con la chinesina, una proteina chiave nel trasporto intracellulare.
- Fra i partner di interazione della distrobrevina, particolare interesse riveste la disbindina. Mutazioni nel gene della disbindina sono alla base di una malattia rara, la sindrome di *Hermansky-Pudlak*. È stoto proseguito lo studio sull'espressione della disbindina nella retina.
- Attività di formazione: ha coinvolto studenti universitari che sono stati preparati all'attività sperimentale.
- Attività istituzionale: nell'ambito dei compiti istituzionali, nel corso del 2012 il personale del Reparto ha risposto a nove interrogazioni parlamentari.
- Da maggio 2012 il Reparto partecipa quale rappresentante italiano al Comitato per i Farmaci Orfani (COMP) presso l'EMA.

*Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione, informazione*

- Malformazioni congenite e connessa prevenzione primaria - attività di promozione dell'acido folico e per la prevenzione primaria di MC: partecipazione attiva alla Joint Action EUROCAT 2011-2013, mediante il coordinamento del Work Package 7 "*Primary*

*prevention of congenital anomalies - EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies)* (http://www.eurocat-network.eu/).

- Attività inserite nel Programma Statistico Nazionale (PSN)
  - Statistiche da fonti amministrative organizzate - Integrazione delle fonti di dati per la stima e le analisi delle Malformazioni Congenite (MC)" inserito nel PSN 2011-2013.
  - Studio progettuale - Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR)" Proposta di inserimento nel PSN 2014-2016 per avviare integrazione dei dati dell'RNMR con l'Indagine ISTAT sui decessi.
    Registro Nazionale Malattie Rare. Attività di sorveglianza nazionale delle malattie rare attraverso il coordinamento e il miglioramento dei flussi informativi dai Registri regionali al Registro nazionale in termini di qualità dei dati e copertura nazionale. È stato pubblicato il Rapporto ISTISAN 11/20 "Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali".
- Screening neonatale esteso
  Avvio del progetto "Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse regioni", progetto approvato e finanziato dal CCM-Ministero della Salute.
- Linee guida
  - Completamento della Linea Guida Gestione dell'Aniridia congenita (pubblicazione nel marzo 2013).
  - Sviluppo della Linea Guida Sclerosi Tuberosa.
  - Avvio del progetto RARE-Bestpractices, "Platform for sharing best practices for management of rare diseases", finanziato dalla Commissione Europea e coordinato dal CNMR, che coinvolge 14 istituzioni di nove paesi europei (2013-2016).
- EUROPLAN Progetto finanziato dalla CE (2012-2015) per l'elaborazione di raccomandazioni e indicazioni per l'elaborazione e monitoraggio di piani nazionali per malattie rare nei Paesi europei (http://www.europlanproject.eu/).
- EPIRARE Progetto finanziato dalla Commissione Europea (2011-2013) coordinato dal CNMR e che coinvolge numerosi paesi EU e non EU. L'obiettivo è la realizzazione di una piattaforma europea per la registrazione dei dati di pazienti con malattia rara che, assicurando privacy, qualità e corretto uso delle informazioni registrate, siano utili per gli avanzamenti nella ricerca scientifica e sanità pubblica. I risultati sono stati presentati alla Commissione Europea. (http://www.epirare.eu/).
- E-RARE. Progetto finanziato dalla CE (2011-2014) cui il CNMR partecipa in qualità di coordinatore di WP. Il progetto è finalizzato a organizzare call congiunte fra i Paesi partecipanti a E-RARE per progetti di ricerca. (http://www.e-rare.eu/).
- RD-Connect. Progetto finanziato dalla CE (2012-2018) cui il CNMR partecipa in qualità di coordinatore di WP. (http://rd-connect.eu/).
- ADVANCE-HTA. Progetto finanziato dalla CE (2012-2015) cui il CNMR partecipa in qualità di coordinatore di WP.
- Informazione e formazione
  - È stato predisposto il nuovo sito web per la prevenzione primaria di Malfomazioni Congenite "Acido folico e folati prima di una gravidanza" www.iss.it/acid.
  - Continua la diffusione di materiale divulgativo sull'acido folico.

- Divulgazione dell'informazione sulle malattie rare attraverso molteplici canali: il Telefono Verde Malattie Rare (nel 2012 sono giunte 2576 chiamate), Notiziario e portale web. (www.iss.it/cnmr).
- Convegno Il Registro Nazionale e i Registri Regionali e Interregionali delle malattie rare (22 febbraio 2012).
- Workshop internazionale *Clinical practices guidelines on rare diseases* (23-24 febbraio 2012). Condividere esperienze e conoscenze nell'ambito di problematiche metodologiche relative allo sviluppo di raccomandazioni per la pratica clinica per le malattie rare.
- *First International Congress: Narrative Medicine and Rare Diseases* (4 giugno 2012).
- *Summer School Clinical practice guidelines on rare diseases* (9-11 luglio 2012). Offrire le conoscenze di base per lo sviluppo di linee guida per le malattie rare.
- *International Workshop Rare Disease and Orphan Drug Registries* – EPIRARE (8-9 ottobre 2012).
- Convegno Prevenzione primaria di MC (5 novembre 2012).
- Concorso artistico letterario Il Volo di Pegaso (27 febbraio 2012).

– Attività istituzionale: risposta a più di 20 interrogazioni parlamentari.

*Reparto Test genetici*

Il Reparto è stato impegnato nella realizzazione dell'ottavo turno del Controllo Esterno di Qualità (CEQ) dei Test Genetici- G.U. N°199 (28/08/2009). Hanno partecipato 112 laboratori, pubblici e privati, distribuiti sul territorio nazionale, i quali hanno aderito a uno o più dei sette schemi proposti (Poliposi Adenomatosa del Colon, X-Fragile, Beta-Talassemia, Fibrosi Cistica, citogenetica prenatale, postnatale e oncologica). I campioni analizzati dai laboratori partecipanti agli schemi di genetica molecolare sono stati preparati e validati dal personale del Reparto; in particolare, sono state inviate 412 aliquote a 68 laboratori. I risultati provenienti dai partecipanti sono stati valutati, dapprima via web e poi in ISS, da sei commissioni di esperti (una per ciascuno schema di genetica molecolare e due per la citogenetica-costituzionale e oncologica) nei mesi di Ottobre e Novembre 2012. Successivamente alle riunioni di valutazione sono state preparate duecentoquarantanove schede di valutazione, specifiche per ciascun laboratorio, che i partecipanti hanno ricevuto, tramite la web-utility, nel Gennaio 2013 insieme ad una lettera generale. Inoltre, ai partecipanti è stato inviato un report con le valutazioni dei test.

Esperimenti di CGH-array sono stati eseguiti su linee di cellule muscolari di topo senescenti, riattivate e proliferanti, per uno studio in collaborazione con il Dr Marco Crescenzi (BCN-ISS) iniziato nel 2011.

# Descrizione dei Reparti

## Reparto Farmaci orfani

La missione del Reparto Farmaci orfani del CNMR consiste nello sviluppo di modelli di sperimentazione clinica e medicina traslazionale, sorveglianza dei farmaci orfani, identificazione dei bisogni terapeutici e monitoraggio dell'accessibilità ai farmaci orfani.

L'attività del Reparto si è, dunque, articolata nei seguenti punti:

– Registro Nazionale Farmaci Orfani

Attivato, su richiesta dell'AIFA, il Registro Nazionale Farmaci Orfani a partire dal 2006, ideato per monitorare i farmaci orfani autorizzati a livello dell'Agenzia europea EMA e rimborsati dall'SSN.

Il Registro è uno strumento sinora inedito in Italia e in Europa, istituito per fornire uno strumento per studi di patologie con presentazione clinica eterogenea per cui i *trial* clinici sono più difficili da effettuare e per cui è più difficile identificare *end point* clinici di efficacia. Inoltre, il Registro mira a monitorare l'appropriatezza d'uso dei farmaci orfani immessi in commercio considerando le limitate informazioni sulle modalità di somministrazione di tali farmaci.

- TEDDY (*Task Force for the Development of Drug in the Young*)
  È un network di eccellenza finanziato dalla CE, ha l'obiettivo generale di promuovere la disponibilità di farmaci pediatrici sicuri ed efficaci. Il CNMR è leader del Workpage "Rare Diseases and orphan drugs".
- Sito web dedicato alle malattie rare e farmaci orfani
  Il sito web, e i sottositi in esso contenuti, forniscono informazioni costantemente aggiornate su: malattie rare; farmaci orfani; rete nazionale dei presidi / centri per la diagnosi e cura; Associazioni di pazienti; malformazioni congenite e prevenzione primaria di alcune di esse; linee guida per la gestione clinica dei pazienti; test genetici; medicina narrativa.

## Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici

Il Reparto svolge attività di ricerca volta all'individuazione di marcatori biologici nelle malattie rare. La caratterizzazione di marcatori nuovi e/o più efficaci, attraverso lo sviluppo di nuovi approcci sperimentali che si avvalgano di tecniche innovative e ad alto profilo tecnologico, è di prioritaria importanza per una rapida diagnosi nelle malattie rare. Ad oggi, infatti, circa il 30% delle malattie rare manca ancora di una diagnosi certa. Il Reparto di Marcatori molecolari e sistemi biologici del CNMR è coinvolto in numerosi progetti di ricerca, che prevedono la collaborazione con clinici e gruppi universitari.

## Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione

Il Reparto ha una composizione di personale costituita da medici, biologi, psicologi, esperti in comunicazione socio-assistenziale, con competenze in counseling, salute pubblica e management delle malattie rare (MR), malformazioni congenite (MC) e screening neonatale esteso, che consente lo sviluppo di molteplici attività nell'ambito della prevenzione, epidemiologia, linee guida e gestione di progetti collaborativi complessi. L'attività è rivolta in particolare alla gestione di progetti nazionali e internazionali, informazione, comunicazione e formazione.

## Reparto Test genetici

La missione del Reparto consiste nell'identificare marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare e nel migliorare la qualità dei test genetici utilizzati nella pratica clinica.

L'attività del Reparto si è, dunque, svolta nei seguanti punti:

- Studio di tumori rari delle Ghiandole Salivari (TGS)
  Le ghiandole salivari maggiori e minori. Nell'edizione più recente del "Cancer incidence in five continents" i tassi grezzi di incidenza per 100.000 abitanti sono al di sotto dell'unità, in modo costante tra le varie popolazioni e per entrambi i sessi.

L'eziologia dei TGS è ancora poco nota; a differenza delle altre neoplasie cervico-facciali non sono associabili all'abuso di tabacco e alcool. Ad oggi l'unico fattore di rischio conosciuto è costituito dalle radiazioni ionizzanti.

I TGS sono caratterizzati da un'estrema diversità e complessità istologica e, secondo la WHO (WHO-2005), vi sono 24 istotipi, suddivisi in sottoistotipi.

Nel 2009 ci siamo occupati in particolare dell'analisi di carcinomi mucoepidermoidi e di tumori ibridi.

- Controllo esterno di qualità dei test genetici

  L'uso dei test genetici, in questi ultimi anni, è stato introdotto rapidamente dal laboratorio di ricerca alla pratica clinica.

  I test genetici vengono eseguiti principalmente per effettuare o confermare una diagnosi, ma vi sono anche test presintomatici, predittivi, farmacogenetici al fine di valutare, rispettivamente, il rischio di ammalarsi in soggetti con un'anamnesi famigliare per una specifica malattia ad esordio tardivo, la suscettibilità individuale ad una determinata patologia e la risposta ad un farmaco associata a una determinata variante genetica.

  Le conoscenze acquisite in seguito al sequenziamento del menoma umano, avvenuto nel 2003, sono state di fondamentale importanza per l'identificazione di geni responsabili di malattie e ulteriori fattori di rischio. Ad oggi ci sono circa 1,700 malattie che vengono analizzate attraverso il test genetico, da ciò si deduce che l'uso di un test genetico richiede molte cautele e è quindi necessario assicurare un elevato standard di qualità nell'esecuzione dei test nei laboratori.

  L'ISS da molti anni ha avuto una particolare attenzione a questo tema, sia mediante la partecipazione attiva a Gruppi di lavoro nazionali e internazionali sia realizzando nel 2001 il Programma Nazionale di Assicurazione di Qualità dei test genetici.

# ORGANISMO NOTIFICATO PER I DISPOSITIVI MEDICI E LA VALUTAZIONE DEI COSMETICI (ONDICO)

L'Organismo Notificato per i DIspositivi medici e la valutazione dei COsmetici (ONDICO) è stato istituito in base alla deliberazione n. 7 del CdA dell'ISS del 26/5/2011.

In relazione alla propria missione istituzionale incentrata su "Valutazione e certificazione", "Attività tecnico scientifica" e "Formazione", l'ONDICO opera su varie tematiche di interesse per la salute pubblica, svolgendo attività nell'ambito di:

- Certificazione di dispositivi medici ai sensi della direttiva 93/42/CEE. La Certificazione CE, rilasciata a seguito di valutazioni tecnico-scientifiche, è l'autorizzazione che consente la commercializzazione del dispositivo medico in tutti i paesi della UE, essendo l'ISS Organismo Notificato dal Governo Italiano alla CE;
- valutazione tecnico/scientifica delle officine cosmetiche e relativi prodotti;
- valutazione di problematiche connesse a tipologie di prodotti di interesse sanitario, in particolare in settori di grande rilevanza non ancora oggetto di specifici regolamenti, quali: tatuaggi, piercing, prodotti per innesti sottocutanei, prodotti utilizzati presso centri estetici e centri per la cura del corpo;
- supporto al Ministero della Salute in merito a problematiche riguardanti prodotti quali cosmetici, e dispositivi utilizzati anche nel settore veterinario;
- formazione.

Il Centro è articolato in tre settori:

- Organismo Notificato per i dispositivi medici (O.N. 0373)
- Unità di Valutazione Cosmetici (UNIVACO)
- Prodotti di interesse per la salute pubblica (tatuaggi e *piercing*)

## Resoconto attività 2012

Nel settore dell'Organismo Notificato sono state condotte attività di ricerca e di formazione secondo quanto richiesto dagli adempimenti previsti da dieci convenzioni stipulate fra l'ISS e il Ministero della Salute sulle seguenti tematiche: attività di formazione e ispezione relativamente ai dispositivi medici, normative internazionali, contraffazione, gas medicali, metodi di riferimento per lo studio dell'effetto barriera, glucometri, tatuaggi e piercing e attività di formazione per operatori dei centri estetici.

All'attività dell'Organismo Notificato va aggiunto anche la realizzazione di un Convegno tenutosi in Istituto in data 2/4/2012 sulla seguente tematica: qualità e sicurezza dei dispositivi medici.

Nel periodo gennaio–dicembre 2012 l'Unità di Valutazione Cosmetici (UNIVACO) ha definito le modalità di esecuzione delle verifiche ispettive per la valutazione delle officine cosmetiche.

In particolare sono stati considerati e approfonditi gli strumenti normativi applicabili al settore cosmetico (Regolamento (CE) 1223/2009 e UNI EN ISO 22716:2008).

Sono state inoltre valutate le richieste, ufficiali e non, presentate da aziende del settore ai fini del rilascio dell'attestato di valutazione UNIVACO.

Per il 2013 l'attività proseguirà con l'effettuazione di verifiche ispettive presso officine cosmetiche, partecipazione a progetti di ricerca e formazione.

Relativamente alle attività di tatuaggio e *piercing* nel 2012 è stata completata la ricognizione della normativa nazionale e regionale, da cui emerge che solo il Friuli Venezia Giulia, la Toscana e la provincia autonoma di Bolzano hanno emanato leggi e regolamenti in materia. Altre regioni hanno emesso delibere e provvedimenti di recepimento delle linee guida ministeriali, mentre ben cinque regioni non hanno emanato alcun provvedimento normativo. Questa disomogeneità costituisce una seria criticità. Sono state avviate iniziative di sensibilizzazione presso scuole, in relazione alla promozione di una campagna di educazione sanitaria nelle scuole sui rischi connessi alle procedure di tatuaggio e piercing. In particolare è stata organizzata la manifestazione dal titolo "La salute nell'astuccio: dall'ISS, spunti per un'azione didattica", che si è svolta il 15 ottobre 2012 in occasione della settimana della cultura scientifica in cui è stata presentata la relazione dal titolo "Tatuaggi e Piercing-isstruzioni per l'uso". È stato organizzato e realizzato anche un importante convegno nazionale: "Tatuaggi e trucco permanente" che si è svolto il 4/12/2012, per rispondere alle esigenze di prevenzione, sicurezza e tutela della salute, provenienti dai cittadini e dagli operatori del settore. Sono stati portati avanti anche i lavori di due convenzioni scientifiche sottoscritte con il Ministero della Salute: "Studio dei rischi connessi alle pratiche di utilizzo dei tatuaggi come dispositivi medici" e "Elaborazione di linee guida per la progettazione, lavorazione e utilizzo di glucometri e auto iniettori di medicinali".

# CENTRO NAZIONALE SANGUE

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) è stato istituito presso l'SS con DM del 26/4/2007, ai sensi dell'art. 12 della Legge 21 ottobre 2005 n. 219 recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati". Il Comitato Direttivo, presieduto dal Direttore del Centro medesimo, è composto dal Presidente dell'ISS, da tre responsabili delle strutture di coordinamento intraregionale e interregionale indicati dalla Conferenza Stato-Regioni e da tre rappresentanti delle associazioni e federazioni di donatori volontari di sangue. D'intesa con il Comitato Direttivo e con la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale, il CNS svolge funzioni di coordinamento e di controllo tecnico scientifico in materia di attività trasfusionali come disciplinato dalla Legge 219/2005 allo scopo di conseguire a) l'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati, b) i più alti livelli di sicurezza sostenibilmente raggiungibili nell'ambito del processo finalizzato alla donazione e alla trasfusione del sangue per una più efficace tutela della salute dei cittadini, c) condizioni uniformi del servizio trasfusionale su tutto il territorio nazionale, d) lo sviluppo della medicina trasfusionale, del buon uso del sangue e di specifici programmi di diagnosi e cura.

Il CNS svolge funzioni d'indirizzo, coordinamento e controllo tecnico-scientifico delle attività trasfusionali. In particolare, al CNS sono assegnati i seguenti compiti:

- promuovere la donazione di sangue volontaria, consapevole, non remunerata e periodica e la ricerca scientifica e sociologica ad essa connessa;
- promuovere la ricerca scientifica nei settori della sicurezza, autosufficienza e sviluppo tecnologico;
- fornire supporto alla programmazione delle attività trasfusionali a livello nazionale e svolgere attività di monitoraggio e verifica degli obiettivi posti dalla programmazione stessa e dalle vigenti disposizioni di legge;
- rilevare i fabbisogni regionali annuali di sangue e dei suoi prodotti ai fini del raggiungimento dell'autosufficienza;
- fornire indicazioni al Ministero della Salute e alle regioni in merito al programma annuale di autosufficienza nazionale, individuando i consumi storici, il fabbisogno reale, i livelli di produzione necessari, le risorse, i criteri di finanziamento del sistema, le modalità di compensazione tra le regioni e i livelli di importazione e di esportazione eventualmente necessari;
- fornire supporto tecnico per il coordinamento interregionale, con particolare riferimento all'attuazione del programma di autosufficienza nazionale e delle compensazioni intra e interregionali;
- fornire consulenza e supporto nella programmazione e organizzazione delle attività trasfusionali a livello regionale;
- fornire indicazioni al Ministero della Salute e alle regioni in merito al prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione;
- emanare linee guida relative alla qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti, anche in attuazione delle direttive comunitarie, al modello organizzativo e all'accreditamento delle strutture trasfusionali e per il finanziamento delle attività trasfusionali;
- provvedere al coordinamento del sistema informativo dei servizi trasfusionali;
- definire e attuare la proposta al Ministero della Salute del programma nazionale di emovigilanza;

- effettuare studi e ricerche sulla qualità e appropriatezza delle prestazioni trasfusionali, sui relativi costi, nonché sull'acquisizione di beni e servizi in campo trasfusionale, al fine di elaborare valutazioni sulla efficacia ed efficienza dei servizi erogati;
- promuovere programmi di formazione in materia trasfusionale e per l'esercizio dell'attività di vigilanza, controllo e accreditamento delle strutture trasfusionali, di competenza delle regioni;
- eseguire controlli sulle metodiche diagnostiche riguardanti il sangue relativamente a qualità, sicurezza, efficacia e applicabilità delle procedure esistenti in materia, e formulare proposte di periodico aggiornamento della regolamentazione in relazione allo sviluppo delle nuove tecnologie;
- promuovere e organizzare controlli di qualità esterna sulle procedure e metodiche diagnostiche in campo trasfusionale;
- esercitare il controllo sulle specialità farmaceutiche derivate dal sangue secondo i criteri e le modalità definiti in base alle normative nazionali e dell'UE;
- provvedere alle ispezioni e ai controlli sulle aziende produttrici di emoderivati, anche su richiesta delle regioni;
- esercitare funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico della rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale.

# Resoconto attività 2012

Nell'ambito dei compiti istituzionali del CNS, è stato predisposto il Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2012. La programmazione della produzione di globuli rossi (GR) prevede un incremento di 15.000 unità, pari a +0,6% rispetto al 2011. Per quanto concerne i consumi, nel 2012 è previsto un incremento di 14.400 unità, pari a +0,5% rispetto al 2011. Anche nel 2012 si conferma una rilevante carenza di GR a carico di due regioni (Sardegna e Lazio), cui si aggiungono alcune situazioni di minore criticità. Il fabbisogno compensativo delle regioni carenti ammonta complessivamente a circa 68.000 unità, a fronte del quale esiste un margine complessivo di produzione aggiuntiva nelle regioni storicamente autosufficienti di 78.000 unità. Pertanto, la produzione aggiuntiva programmata in varie regioni, un costante monitoraggio del sistema, l'impegno al miglioramento continuo della qualità e dell'appropriatezza in alcuni ambiti strategici e il coordinamento in rete esercitato dal CNS, consentono di prevedere, anche per l'anno 2012, la complessiva autosufficienza nazionale di GR. Nel 2012, per la prima volta, tutte le carenze previsionali risultano pressoché integralmente coperte da cessioni interregionali programmate mediante accordi convenzionali, il che rappresenta un sensibile passo in avanti nei rapporti compensativi fra regioni, sostanziato da una più puntuale gestione degli scambi compensativi interregionali, oltre che da più incisivi impegni a perseguire l'autosufficienza locale da parte delle realtà regionali dove oggi esistono importanti margini di miglioramento realizzabili. Si ribadisce la necessità dell'impegno delle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue e delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), per le rispettive competenze, a ridurre la variabilità infra-annuale della raccolta del sangue e degli emocomponenti, a mantenere in equilibrio la chiamata dei donatori e a facilitare l'accesso ai Servizi Trasfusionali (ST) e alle Unità di Raccolta (UdR) territoriali, in particolare nella stagione estiva, con interventi programmati e incisivi. La programmazione per l'invio di plasma alla lavorazione industriale per la produzione di medicinali plasmaderivati prevede un incremento dell'invio di plasma pari a 2,8% (20.058 kg) rispetto al 2011, con indici regionali programmati diversificati. Quasi tutte le regioni del centro-sud restano collocate al di sotto della media nazionale, con livelli di autosufficienza di medicinali plasmaderivati bassi o

molto bassi. Per quanto concerne il consumo dei principali medicinali plasmaderivati (albumina e immunoglobuline aspecifiche per uso endovenoso), le stime, ulteriormente affinate e ponderate a cura del CNS in relazione alle fonti informative disponibili, indicano una previsione media della domanda nazionale di albumina intorno a 580 g/1.000 pop/anno, e 52 g/1.000 pop/anno per le immunoglobuline aspecifiche per uso endovenoso. Le valutazioni generali sul consumo dei medicinali plasma derivati, in corso di finalizzazione da parte del CNS, indicano una sostanziale stabilizzazione dei consumi di albumina e immunoglobuline endovena (e.v.), con una forte diversificazione della domanda per 1.000 pop./anno fra regioni, che conferma previsioni di consumo mediamente più elevate nelle regioni del centro-sud e insulari.

Il 19 novembre 2012 si è tenuta la Consultazione plenaria del sistema sangue, incontro annuale del CNS con i presidenti nazionali e regionali delle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue, con i responsabili delle SRC e il Ministero della Salute. I lavori sono stati introdotti dalla lettura magistrale "La programmazione sanitaria tra bisogni di salute, capacità di offerta, devoluzione" del Prof. Antonio Giulio de Belvis dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, che ha analizzato i dati dell'Osservatorio nazionale sulla salute nelle regioni italiane alla luce dei nuovi scenari creati dalla devoluzione e dal decentramento. La consultazione è stata un'importante occasione per pianificare il monitoraggio e la verifica degli obiettivi strategici 2012-2014 posti con il Programma nazionale di autosufficienza dell'anno 2012. Tali obiettivi, fra l'altro, impegnano tutti gli attori del sistema nel percorso di qualificazione degli ST e delle UdR associative che dovrà essere completato, almeno per gli aspetti cogenti di maggior rilievo, entro il 31 dicembre 2014. Il percorso risulta ancora disseminato di alcune importanti criticità, ma nell'ambito della Consultazione è apparso evidente che in tutte le regioni esiste una notevole condivisione dell'obiettivo di portare il sistema sangue italiano al pari di quelli dei Paesi europei più evoluti.

Nell'ambito degli adeguamenti normativi, il CNS, coordinatore di un apposito gruppo di lavoro istituito nel 2011, nel 2012 ha portato a compimento la stesura dello schema di decreto recante "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti", che discende dall'applicazione dell'articolo 19 della Legge 219/2005. Questo nuovo atto normativo sostituirà i precedenti Decreti del 3 marzo 2005, rappresentando un necessario aggiornamento delle direttive relative alla qualità e sicurezza dei prodotti e dei processi trasfusionali alla luce dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche e delle tecnologie oggi disponibili. Il decreto è strutturato in un articolato generale, ove sono elencati i principi fondanti, e 12 allegati tecnici, che trattano in maniera dettagliata le fasi del processo trasfusionale, dalla donazione alla trasfusione al paziente ricevente. Rappresentano assoluti elementi di novità tre allegati tecnici, rispettivamente dedicati agli emocomponenti per uso non trasfusionale, alle cellule staminali emopoietiche e componenti terapeutiche del sangue e ai requisiti dei sistemi gestionali informatici degli ST. La bozza del decreto e dei suoi allegati è stata condivisa in sede di Consulta tecnica permanente per le attività trasfusionali nel dicembre 2012. I testi saranno successivamente sottoposti al vaglio della Commissione Salute e approvati all'interno di uno specifico accordo Stato-Regioni.

Nell'ambito delle attività conseguenti all'accordo Stato-Regioni del 16 dicembre 2010 tra il Governo, le regioni e le PA, che ha sancito i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici degli ST e delle UdR e il modello per le visite di verifica, sono stati avviati programmi di verifiche preliminari dei sistemi trasfusionali, con lo scopo di rilevare le carenze strutturali, organizzative e tecnologiche presenti e di pianificare azioni di miglioramento preliminari all'avvio dei percorsi di accreditamento istituzionale. In questo ambito, il CNS ha messo a disposizione i propri valutatori qualificati, iscritti all'albo nazionale, per affiancare, su richiesta delle regioni, i team dei valutatori regionali nelle verifiche preliminari. In particolare la Regione Calabria ha richiesto la presenza di valutatori del CNS nelle visite di verifica di sei ST,

di cui cinque individuati come hub nel nuovo assetto organizzativo della rete trasfusionale e di un ST. Sono state effettuate sei visite di verifica nel periodo settembre-dicembre 2012 rispettivamente presso gli ST di Cosenza, Lamezia, Vibo Valentia, Catanzaro, Crotone e Reggio Calabria. Per ciascuna visita è stato redatto un report con le non conformità rilevate, classificate come critiche, maggiori e altro. I report elaborati hanno avuto lo scopo di fornire alle ST lo strumento per avviare azioni di miglioramento secondo un ordine di priorità stabilito attraverso il peso delle non conformità. Il CNS si è inoltre impegnato in una specifica attività di formazione per gli ST e le UdR, finalizzata a supportare, con basi conoscitive consolidate, i responsabili della garanzia della qualità, individuati dalle suindicate strutture, nell'implementazione dei Sistemi per la qualità. Con l'ausilio di collaboratori esterni con esperienza sia in ambito trasfusionale, sia in ambito di sistemi qualità, sono stati realizzati corsi di formazione residenziale della durata di quattro giorni, i cui contenuti hanno riguardato tutto il processo trasfusionale alla luce delle criticità determinate dall'applicazione dei requisiti di accreditamento, l'applicazione dei processi di convalida alle attività trasfusionali critiche, l'introduzione del controllo statistico di processo come strumento di misurazione della qualità dei prodotti e dei processi trasfusionali. Sono stati svolti, nel corso del 2012 (da aprile a novembre), quattro corsi per gli ST e tre corsi per le UdR gestite dalle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue, per un totale di circa 180 partecipanti complessivi. La formazione, attraverso l'utilizzo di lezioni frontali teoriche e sessioni pratiche, ha fornito un supporto concreto agli ST e alle UdR per la costruzione e/o l'adeguamento di Sistemi di gestione per la qualità conformi ai nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi, sanciti dal suindicato accordo.

Nell'ambito delle funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico della Rete nazionale delle Banche di sangue da cordone ombelicale (*Italian Cord Blood Network*, ITCBN), istituita con Decreto 18 novembre 2009, il CNS ha completato, congiuntamente al CNT, le visite di verifica delle Banche di sangue cordonale, finalizzate a verificare l'applicazione dei requisiti di qualità e sicurezza nello svolgimento delle specifiche attività, requisiti dettati dalle norme vigenti di matrice europea e da standard tecnico-professionali di valenza internazionale. La certificazione rilasciata da CNS e CNT era indispensabile per consentire alle banche della rete italiana di continuare ad erogare unità di sangue cordonale ai Centri Trapianto degli Stati Uniti, sulla base delle disposizioni introdotte negli USA dalla Food and Drug Administration (FDA). Il percorso, che nel 2011 aveva riguardato dieci banche operative della rete italiana, si è completato con lo svolgimento, nel 2012, di visite presso altre sei banche, che hanno tutte ottenuto la certificazione di conformità ai requisiti vigenti. Per tre banche sono ancora in corso le attività relative alle azioni correttive necessarie per conseguire la certificazione. Il CNS, congiuntamente al CNT, ha svolto attività di consultazione tecnica con i professionisti responsabili delle Banche SCO e con l'IBMDR attraverso audio-conferenze. Sono stati istituiti gruppi di lavoro, che nell'ambito della rete hanno approfondito alcuni temi quali: i) la definizione di una strategia complessiva per la gestione della donazione dedicata di sangue cordonale in presenza di pazienti affetti da patologie per le quali il trapianto di cellule staminali cordonali è una terapia consolidata. In questo ambito la rete vuole raggiungere una condivisione in merito a requisiti qualitativi del prodotto (cellularità), durata della conservazione, riconoscimento e modalità di attribuzione dei costi e giungere alla costituzione di un registro nazionale delle unità cordonali ad uso dedicato; ii) la definizione di standard operativi comuni in merito all'esecuzione dei controlli di qualità al rilascio dell'unità di sangue cordonale (tecnologie adottate, valori di riferimento e range di accettabilità per ciascun parametro analizzato); iii) la definizione di un protocollo comune per la determinazione delle emoglobine patologiche su campione di sangue cordonale. Su questo tema il CNS coordina un tavolo tecnico con le società scientifiche Società Italiana di Talassemia ed Emoglobinopatie (SITE) e

Società italiana di Biochimica e Biologia molecolare clinica (SIBIOC). Il CNS ha inoltre realizzato due corsi residenziali di formazione rivolti agli operatori delle banche di sangue cordonale e degli ST, finalizzati a definire il ruolo che gli ST possono avere a supporto delle attività proprie delle banche di sangue cordonale. Sono state raccolte più di 150 richieste di partecipazione, a dimostrazione del grande interesse suscitato dall'argomento, che sono state solo parzialmente soddisfatte attraverso lo svolgimento di due edizioni (settembre, novembre 2012), per un numero complessivo di 80 partecipanti.

Sempre nell'ambito della donazione del sangue cordonale, il CNS e il CNT hanno congiuntamente coordinato la Commissione multidisciplinare di esperti (commissione DDICO) per fornire pareri scientifici autorevoli sulle indicazioni cliniche alla raccolta delle cellule staminali del sangue cordonale, nell'ambito familiare del nascituro, in presenza di pazienti affetti da malattie che non sono ricomprese nella liste delle patologie con riconosciuta e consolidata indicazione al trapianto. La Commissione, istituita nel luglio 2009, ha valutato dall'inizio delle attività 138 richieste. Nell'anno 2012 si è osservato un incremento delle richieste del 200%. Dall'analisi delle richieste ricevute e dei pareri rilasciati a fronte di approfondimenti scientifici, la Commissione ha stabilito di aggiungere alla lista delle patologie, per le quali è da considerarsi appropriata la conservazione dedicata del sangue cordonale, la Sindrome di Down, la Neurofibromatosi di tipo I e le Immunodeficienze acquisite. Infatti queste patologie rappresentano condizioni che espongono ad un rischio aumentato di neoplasie, soprattutto pediatriche.

Nel corso del 2012 sono proseguite le attività di verifica congiunta dei Programmi Trapianto (PT) del CNS e del CNT in collaborazione con team ispettivi inviati dalla *Joint Accreditation Committe* ISCT-EBMT (JACIE). Sono state effettuate visite di verifica in 11 PT. Il CNS ha partecipato, congiuntamente al CNT, alle visite in qualità di autorità competente di riferimento per le UdR delle cellule staminali emopoietiche, che insistono per legge negli ST. Nello svolgimento delle suddette visite, il CNS e il CNT si sono avvalsi dell'aiuto di ispettori esperti, formati attraverso specifici corsi e mantenuti in aggiornamento continuo. Nell'ambito di queste attività di formazione il CNS ha collaborato con il CNT all'organizzazione del corso di formazione annuale, che si è tenuto a Torino nel novembre 2012, nell'ambito di un evento scientifico organizzato dal GITMO e dall'Associazione Italiana di Ematologia Pediatrica (AIEOP). Il corso è stato realizzato attraverso lezioni frontali e lavori di gruppo su *case study*.

Sempre nell'ambito delle attività di trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore unrelated, il CNS ha svolto e continua a svolgere attività di verifica documentale dei Registri Regionali (RR) e dei Centri Donatori (CD) afferenti all'IBMDR, in qualità di membro di una apposita commissione. Tale attività, che ha riguardato 40 tra RR e CD nel corso del 2012, non è stata ancora completata.

Il CNS ha partecipato alle attività didattiche del Master di II livello in Medicina Trasfusionale, istituito dall'Università degli Studi di Firenze, Facoltà di Medicina e Chirurgia, anche per l'anno accademico 2011/2012. In particolare, nel corso del 2012, sono stati ospitati, presso la sede del CNS, due cicli didattici, per i quali il CNS ha fornito proprie risorse tutoriali e di docenza. Gli studenti del master sono stati invitati in qualità di uditori al corso di formazione sul "Raccolta e conservazione del sangue cordonale: ruolo del Servizio trasfusionale", organizzato in due edizioni e rivolto agli operatori degli ST e delle banche di sangue cordonale italiane.

*Settore tecnico-scientifico*

Nel 2012 sono proseguiti o hanno avuto inizio i seguenti progetti di ricerca:

- progetto di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi della Tuscia, "Applicazione della proteomica allo studio della conservazione dei concentrati eritrocitari in ambiente anaerobico (vantaggi e prospettive traslazionali) e analisi proteomica e

caratterizzazione molecolare di concentrati di FVIII e FIX plasmaderivati e ricombinati" in collaborazione con l'Università degli Studi della Tuscia, basato sull'applicazione delle tecniche di proteomica per lo studio della conservazione dei concentrati eritrocitari in ambiente anaerobico e per ottenere una caratterizzazione molecolare dei concentrati di Fattore VII e IX plasmaderivati e ricombinanti. La sperimentazione finora condotta ha permesso di raggiungere interessanti risultati nell'ambito dei principali obiettivi di ricerca;

- studio multicentrico *Italian Platelet Technology Assessment Study* (IPTAS), randomizzato e a singolo cieco, finalizzato alla valutazione dell'incidenza del bleeding grado > = 2 in pazienti trasfusi con piastrine inattivate vs. pazienti trasfusi con piastrine standard, ha proseguito la sua attività di ricerca e l'arruolamento di pazienti programmato;
- progetto CCM per la definizione di un modello di presa in carico del paziente portatore di Malattie Emorragiche Congenite (MEC) finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'impatto socio-sanitario della malattie e delle sue complicanze. Sono state prodotte due raccomandazioni/Linee Guida per la programmazione dell'assistenza socio-sanitaria alle MEC e per l'accreditamento istituzionale dei Centri, al fine di garantire risposte assistenziali, adeguate e omogenee su tutto il territorio nazionale ai pazienti affetti da tale patologia e, allo stesso tempo, di fornire alle regioni strumenti per l'ottimizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici e dei costi del trattamento farmacologico sostitutivo. È stata avviata la valutazione del modello assistenziale;
- "Programma di collaborazione a valenza umanitaria e scientifica per l'utilizzo razionale ed etico di FVIII da plasma nazionale", progetti di cooperazione internazionale a carattere scientifico e umanitario ai fini di un utilizzo etico e razionale delle eccedenze di Fattore VIII da plasma nazionale;
- "*In vitro and in vivo studies on a new blood component: platelet gel from cord blood*" sulla caratterizzazione *in vitro* del *Cord Blood Platelet Gel* (CBPG) e studio clinico finalizzato a verificare l'efficacia del CBPG nel trattamento delle ulcere cutanee;
- "Ampliamento della raccolta e studio dei dati dell'attività di bancaggio di sangue placentare per trapianto allogenico nelle banche pubbliche italiane", in collaborazione con la Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, sulla base dell'attività di raccolta e analisi delle attività delle banche di cellule staminali emopoietiche svolta negli anni 2009-2011 dalla Milano Cord Blood Bank;
- "Bancaggio e trapianto di cellule staminali di cordone ombelicale: analisi del registro internazionale Eurocord", in collaborazione con l'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi di Firenze, CNT ed Eurocord, è stato finalizzato alla raccolta di dati relativi alle modalità di bancaggio delle Unità utilizzate per trapianto per analizzare le variabili laboratoristiche che influenzano il risultato clinico. Il progetto si articolerà in: i) creazione di un database con accoppiamento di dati utili per unità trapiantata/outcome del trapianto; ii) individuazione di variabili significativamente associate all'esito del trapianto; iii) stesura di linee guida per l'affinamento del processo di bancaggio; iv) divulgazione dei risultati del progetto su riviste internazionali;
- "Analisi dei costi IT CBN (*Italian Cord Blood Network*), in collaborazione con l'Università Sapienza di Roma, Facoltà di Economia e Commercio, finalizzato all'analisi dei costi complessivi e dettagliati di gestione di una banca sulla base di un'indagine puntuale di un numero significativo di banche del network e ad evidenziare le voci di costo che maggiormente si differenziano tra le differenti banche per definire i costi standard;

- progetto "Raccolta, analisi e valutazione dei dati di distribuzione dei prodotti medicinali plasmaderivati", in collaborazione con l'Università degli studi di Milano, Dipartimento di Medicina del Lavoro L.A. Devoto.
- il CNS, al fine di migliorare i livelli di qualità delle prestazioni di laboratorio di medicina trasfusionale attraverso il confronto con analoghe strutture presso altri Stati Membri della CE, ha identificato le strutture trasfusionali italiane che hanno partecipato allo *European proficiency testing programme* 2012, promosso dallo *European Directorate for the Quality of Medicine & healthcare* (EDQM);
- progetto "Valutazione della qualità nella produzione e valutazione dell'appropriatezza nell'uso dei medicinali plasmaderivati" in collaborazione con l'Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità L.A. Devoto;
- i progetti di ricerca in collaborazione con l'ISS: i) progetto relativo alla fattibilità per la produzione industriale di eritroblasti umani per trasfusione in collaborazione con il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare; ii) "Valutazione della *storage lesion* delle emazie portatrici di difetti congeniti del globulo rosso: il deficit enzimatico di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e il trait sferocitico" in collaborazione con il Reparto di Biochimica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento EOMM e con il SIMT Azienda Policlinico Umberto I Università Sapienza di Roma relativo allo screening dei donatori di sangue per la presenza del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e di sferocitosi ereditaria (*Heredity Spherocytosis*, HS) e valutazione delle lesioni da conservazione delle emazie per trasfusione normali e con difetto congenito; iii) "Target patogenetici molecolari dell'emocromatosi secondaria" in collaborazione con il Reparto di Farmacologia cardiovascolare, Dipartimento Farmaco; iv) "Sorveglianza Epidemiologica in Medicina Trasfusionale (SEMeT)" in collaborazione con il Dipartimento BCN e con le SRC relativo alla verifica della trasmissibilità trasfusionale della malattia di MCJ sporadica. Gli obiettivi specifici sono quelli di verificare la possibile associazione tra MCJ sporadica e trasfusioni di sangue, valutare la capacità di risposta della rete di sorveglianza in medicina trasfusionale ad una nuova emergenza e valutare l'efficacia degli strumenti per l'attuazione di studi di *look-back* in ambito trasfusionale; v) "La qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica finalizzate alla qualificazione biologica dei prodotti ad uso trasfusionale: organizzazione di Programmi VEQ e allestimento preparazioni di riferimento" comprensivo di: tecniche di amplificazione genica; tecniche sierologiche; sviluppo di preparazioni di riferimento HCV RNA, HIV RNA, HBV DNA, WNV RNA e di un pannello per HBV DNA. Sono stati condotti due esercizi per le tecniche NAT e uno per le tecniche sierologiche, che hanno coinvolto tutti gli ST della rete italiana che sono sedi di laboratorio implicato nella qualificazione biologica. L'esercizio relativo alla diagnostica WNV NAT ha coinvolto gli ST delle aree regionali ad elevata circolazione virale nel periodo estivo-autunnale.

*Settore sicurezza trasfusionale*

Come per il precedente triennio, anche nel 2012 sono stati assunti provvedimenti per la prevenzione della trasmissione trasfusionale del WNV. Sulla base della situazione epidemiologica rilevata nell'estate 2011, il CNS, nella primavera 2012, ha avviato un percorso di condivisione delle azioni da intraprendere per prevenire la trasmissione trasfusionale del WNV, con le regioni Veneto, Lombardia, Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia e Sardegna, e con il Ministero della Salute. I dati di sorveglianza epidemiologica dei casi umani di malattia neuro-invasiva (MNI) da WNV, occorsi nella stagione estiva-autunnale 2011, hanno messo in evidenza la persistenza di una importante circolazione virale in alcune province del Veneto e una estensione della stessa in aree provinciali di regioni non precedentemente interessate quali

la Sardegna e il Friuli-Venezia Giulia. Sono stati registrati 14 casi di MNI da WNV, rispettivamente otto in Veneto (province di Belluno, Treviso e Venezia), due in Friuli Venezia Giulia (provincia di Udine) e quattro in Sardegna (province di Oristano e Olbia-Tempio), tutti autoctoni. Sul fronte delle donazioni di sangue, nel periodo dal 15 luglio al 30 novembre 2011, sono state sottoposte al test WNV NAT le donazioni di sangue ed emocomponenti raccolte nelle province di Rovigo, Venezia, Vicenza, Ferrara, Modena, Bologna e Mantova inizialmente, Treviso, Udine, Belluno, Oristano, Cagliari e Olbia-Tempio successivamente alla segnalazione di casi umani di MNI da WNV, per un totale di 151.255 donazioni. Sono state rilevate quattro donazioni WNV NAT positive, due in provincia di Treviso e due in provincia di Venezia, con un'incidenza di 0,54 donazioni positive su 10.000. Alla luce di questi dati il CNS ha stabilito le misure di prevenzione da adottare per la stagione 2012, tenendo in considerazione sia le indicazioni provenienti dalla Circolare prot. 12922 del 12 giugno 2012 del Ministero della Salute, sia il Piano di preparazione e prevenzione disposto dalla CE (documento "*West Nile Virus and blood safety: Introduction to a Preparedness Plan in Europe*", versione finale del 30.05.2012). Tali misure hanno disposto l'introduzione del test WNV NAT sulle donazioni raccolte nel periodo 15 luglio-30 novembre nelle province di Treviso, Belluno e Venezia per la Regione Veneto, tutte le province della Regione Sardegna, la provincia di Udine per il Friuli Venezia Giulia. Sono state inoltre rafforzate nel periodo sopra definito le indagini anamnestiche sui donatori, relative alla presenza di sintomi simil-influenzali in atto e pregressi recenti o segnalati successivamente alla donazione. È stato anche disposto che gli ST, operanti nelle aree provinciali a rischio, allestissero sieroteche di campioni delle donazioni raccolte dal 20 giugno. Su tutto il territorio nazionale, è stata disposta l'applicazione del criterio di sospensione per 28 giorni per i donatori che avessero soggiornato temporaneamente (anche solo per una notte) nelle suddette aree. Il criterio di sospensione è stato anche esteso su tutto il territorio nazionale, dal 15 luglio al 30 novembre, ai donatori provenienti (soggiorno anche di una sola notte) da Grecia, Ungheria, Romania, Albania, Repubblica di Macedonia, Israele, Federazione Russa, Tunisia, Turchia, Ucraina. Per quanto riguarda le donazioni di cellule staminali emopoietiche periferiche, midollari e cordonali, le disposizioni sono state concordate con il CNT, e hanno previsto un atteggiamento di maggior prudenza, in considerazione della criticità dei pazienti riceventi.

Il CNS ha realizzato, per il secondo anno consecutivo, in collaborazione con il CRIVIB, un esercizio VEQ specifico per il test WNV NAT, rivolto principalmente ai centri NAT delle regioni considerate aree affette, dove il test è stato introdotto nello screening delle donazioni di sangue. Al programma VEQ NAT WNV RNA 2012 hanno partecipato in totale dieci laboratori italiani, cinque afferenti agli ST autorizzati a livello regionale all'esecuzione del saggio NAT per WNV RNA sulle donazioni (regioni Friuli Venezia Giulia, Veneto e Sardegna) e cinque laboratori autorizzati a livello regionale all'esecuzione del saggio NAT sui donatori d'organo e tessuto (regioni Emilia Romagna, Lazio e Sicilia). Inoltre, essendo il programma VEQ aperto a laboratori stranieri, ha aderito anche un laboratorio afferente ad un ST irlandese.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), il CNS e l'ISS, dopo approfondita disamina delle evidenze scientifiche, delle linee guida internazionali, della situazione regolatoria in Italia e all'estero, hanno prodotto congiuntamente il position paper "Gestione della segnalazione di donatori con malattia di Creutzfeldt-Jakob". Il documento definisce le misure di prevenzione, gestione e comunicazione da adottare nel caso di segnalazioni di donatori di sangue e plasma che abbiano sviluppato l'MCJ dopo la donazione effettuata in fase pre-clinica della malattia. Il documento è stato sottoposto all'esame del CSS, organo consultivo tecnico-scientifico del Ministro della Salute, che nella seduta del 25 settembre 2012 ha espresso all'unanimità parere favorevole in merito al contenuto, ritenendo comunque necessario raccomandare alcune modifiche.

Nell'ambito del miglioramento della sicurezza trasfusionale e della qualità delle procedure di testing per i marcatori delle malattie infettive trasmissibili, è stata avviata la quinta edizione dell'*Italian Nucleic Acid Amplification Technology External Quality Assessment Project* (IT NAT EQA 2012), sempre in collaborazione con ilm CRIVIB. Il programma di VEQ ha riguardato le metodiche diagnostiche NAT per la ricerca di HCV, HIV e HBV, con lo scopo di fornire a tutti i laboratori partecipanti un valido strumento per il monitoraggio della qualità dei saggi analitici e della competenza degli operatori che le effettuano. Il programma VEQ NAT-3 2012 è stato articolato in quattro fasi: Fase 1 (giugno), Fase 2 (luglio), Fase 3 (settembre) e Fase 4 (ottobre-novembre). Gli esercizi VEQ NAT sono stati messi a disposizione, in primo luogo, dei laboratori afferenti agli ST italiani. Gli ST autorizzati all'esecuzione dei saggi NAT sono stati invitati a partecipare al programma, previa compilazione di una scheda anagrafica e di un questionario inerente alle metodiche di saggio NAT utilizzate e al carico di lavoro in termini di unità di sangue/emocomponenti analizzati con i saggi NAT nell'anno 2011. Sono stati inoltre invitati a partecipare al programma anche i laboratori afferenti ad alcuni ST esteri e laboratori di Controllo Qualità che effettuano il plasma *pool testing* presso Aziende produttrici di emoderivati con sede in Italia e all'estero. Hanno partecipato, a ciascuna fase, 124 laboratori: 81 italiani e 43 esteri. Grazie al cospicuo numero di laboratori partecipanti, non solo afferenti agli ST italiani ma anche esteri, è stato possibile raccogliere un elevato numero di risultati (1244 campioni analizzati): questo ha rappresentato un vantaggio per gli stessi partecipanti che hanno potuto confrontare i propri risultati con quelli di altri laboratori che utilizzano lo stesso metodo NAT. Sulla base dei risultati ottenuti, il 94,3% dei laboratori partecipanti ha mostrato una performance soddisfacente.

A prosecuzione del progetto *European Blood Inspection System* (EuBIS), il CNS, in rappresentanza dell'Italia, ha partecipato alla costituzione di un Consorzio europeo "*Competent Authority Training of Inspection in Europe*" (CATIE), composto da Italia, Germania, Portogallo e Spagna. La CE ha affidato al Consorzio un progetto di formazione per ispettori del sistema trasfusionale. Obiettivo della formazione era diffondere tra gli Stati membri un approccio comune, standardizzato, nella conduzione delle attività ispettive degli ST, al fine di favorire un mutuo riconoscimento e una mutua fiducia tra questi in merito alla qualità e sicurezza delle attività trasfusionali. I corsi di formazione, rivolti a ispettori delle autorità competenti in tema di sangue ed emocomponenti, sono stati strutturati con lezioni frontali, lavori di gruppo, sessioni pratiche e *role play*. Attraverso i corsi di formazione sono anche stati disseminati, tra i partecipanti, alcuni strumenti, quali il manuale (EUBIS Manual) e la guida (EUBIS Training Guide), a supporto delle attività ispettive. Nell'ambito del progetto CATIE è stato realizzato nel 2012 il primo corso a Budapest, che ha visto la partecipazione di più di 20 ispettori.

*Settore emovigilanza*

I dati relativi all'attività di emovigilanza 2011, raccolti secondo lo standard informativo del Sistema Informativo dei Servizi TRAsfusionali (SISTRA), sono stati elaborati, presentati e discussi in apposite convention organizzate con le SRC e le associazioni di volontariato dei donatori di sangue. I dati nazionali di emovigilanza sono stati inseriti nel database dell'*International Haemovigilance Network*, nel report template "*Serious Adverse Reactions and Events*" (SARE) della CE, nel *Survey* dell'EDQM del Consiglio d'Europa. Nel 2011, le reazioni avverse alla donazione hanno riguardato principalmente sindromi vasovagali di tipo immediato e ritardato mentre le reazioni avverse dei riceventi sono state in massima parte manifestazioni allergiche e reazioni febbrili non emolitiche. Le reazioni segnalate con sintomatologia grave che ha richiesto procedure rianimatorie con imputabilità probabile e certa sono state dieci: una ipotensione, una ipotermia, una reazione febbrile non emolitica, un sovraccarico circolatorio (TACO), tre manifestazioni allergiche, una porpora post trasfusionale, una anafilassi, un'edema polmonare non cardiogeno (TRALI). Gli errori trasfusionali notificati

sono stati prevalentemente errori nella fase di distribuzione (14%), di raccolta (13,2%) e di trasfusione (13,2); gli incidenti sono stati prevalentemente causati da errori individuali (55,3%). Per quanto riguarda la sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione di sangue ed emocomponenti, i tassi di prevalenza e d'incidenza delle infezioni da HIV, HCV, HBV e *Treponema pallidum* nei donatori sono stati calcolati in conformità a quanto prescritto dall'EMA nella linea guida riguardante i dati epidemiologici delle infezioni trasmissibili con il sangue. Sono stati elaborati i dati del triennio 2009-2011 riguardanti la Sorveglianza epidemiologica dei donatori ed Emovigilanza che saranno al più presto presentati per la pubblicazione.

*Settore plasma e plasmaderivati*

Nell'ambito dei compiti assegnati al CNS dalla normativa e con particolare riferimento ai progetti di ricerca avviati dal Centro, il Settore plasma e plasmaderivati ha condotto le seguenti attività:

- ha ultimato l'analisi dei consumi dei principali medicinali plasmaderivati in Italia, grazie al lavoro svolto in collaborazione con l'Ufficio IV della Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario del Ministero della Salute e dell'analisi dei dati del sistema informativo della Tracciabilità del farmaco. I risultati del lavoro sono stati pubblicati nel Rapporto ISTISAN 12/53 "Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia (anni 2007-2011)", strumento di rilevante interesse per la programmazione dell'autosufficienza nazionale dei suddetti prodotti e il presidio dell'appropriatezza nell'utilizzo clinico degli stessi;
- ha proseguito le attività di coordinamento del progetto CCM sulla "Definizione di un modello di presa in carico del paziente portatore di malattie emorragiche congenite finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'impatto socio-sanitario della malattia e delle sue complicanze";
- in collaborazione con l'Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità L.A. Devoto, ha avviato il progetto sulla "Valutazione della qualità nella produzione e valutazione dell'appropriatezza nell'uso dei medicinali plasmaderivati", volto a valutare l'appropriatezza dell'uso dell'albumina e dei fattori della coagulazione, attraverso il confronto per strutture, aree geografiche e/o canale distributivo dei valori osservati, l'analisi dei possibili fattori causali, delle patologie e del percorso assistenziale;
- ha avviato il "Programma di collaborazione a valenza umanitaria e scientifica per l'utilizzo razionale ed etico di Fattore VIII da plasma nazionale" in collaborazione con la Fondazione IRCCS Ca' Granda dell'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, volto a destinare il prodotto eccedente i fabbisogni regionali e nazionali in progetti di ricerca su pazienti affetti da emofilia moderata e grave in Egitto, India e Afghanistan. Con finalità analoghe sono stati avviati i contatti preliminari per la realizzazione di eventuali progetti di sostegno a diversi Paesi del Sud America, in collaborazione con il Ministero degli Affari Esteri, l'Istituto Italo Latino-Americano e le Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue italiane, al fine di valutare una cessione di Fattore VIII eccedente il fabbisogno nazionale a favore della promozione della donazione volontaria e periodica e la riorganizzazione dei Sistemi trasfusionali nazionali.

Contestualmente all'attuazione e al coordinamento di progetti scientifici a valenza internazionale volti ad un utilizzo etico e razionale della risorsa plasma e dei suoi prodotti, intermedi e finiti, il CNS è stato promotore insieme al Ministero della Salute, di uno specifico accordo al fine di favorire l'esportazione dei prodotti plasmaderivati a fini umanitari attraverso la collaborazione degli Enti coinvolti: Regioni e Province Autonome e Ministeri della Salute,

della Difesa e degli Affari Esteri. L'iniziativa ha seguito l'*iter* procedurale necessario alla presentazione di uno specifico Accordo sancito in sede di Conferenza Stato-Regioni.

Nell'ambito delle attività previste dalla Legge e con particolare riferimento al supporto tecnico-scientifico fornito dal CNS alle regioni in materia di coordinamento e supporto tecnico alla programmazione dell'autosufficienza regionale e nazionale di emocomponenti e medicinali plasmaderivati, il Settore plasma e plasmaderivati ha svolto le seguenti attività:

- *ha condotto e coordinato il lavoro del "Gruppo nazionale di indirizzo e coordinamento* per la plasmaderivazione", costituito per svolgere funzioni di indirizzo e di coordinamento per la revisione e lo sviluppo del sistema della plasmaderivazione da plasma nazionale, alla luce della evoluzione normativa in materia. Il Gruppo inoltre è chiamato anche a facilitare i programmi di cessione extra-nazionali di prodotti finiti e/o di intermedi di lavorazione, finalizzati all'autosufficienza europea o a scopi umanitari, prevedendo, ove normativamente ammesso, *il recupero dei costi di produzione.*
- ha seguito le fasi di adeguamento alla recente evoluzione del quadro normativo nazionale della plasmaderivazione (DD.MM. 12 aprile 2012) con particolare riferimento alle modalità transitorie per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale e alle disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue e dei suoi prodotti, provvedendo a predisporre la procedura per il rilascio della dichiarazione di conformità ai sensi della normativa vigente.
- ha partecipato al gruppo di lavoro, costituito da rappresentanti della Direzione generale dei Farmaci, l'AIFA, con il compito di predisporre lo schema di decreto di attuazione dell'articolo 1, comma 136, della legge di stabilità 2013, riguardante l'importazione di plasma e intermedi da Paesi terzi (USA e Canada) per la produzione di medicinali emoderivati da commercializzare in Paesi al di fuori dell'UE.
- tra le attività del 2012, si confermano le attività assegnate al CNS dalla normativa vigente in relazione alle attività di monitoraggio della qualità del plasma inviato al frazionamento dagli ST, alla valutazione sullo stato di implementazione delle Linee Guida prodotte dal CNS e la gestione di eventi avversi gravi che coinvolgono il plasma italiano e i suoi prodotti, in relazione con le altre Autorità competenti in materia di plasma e farmaci plasmaderivati.

*Settore sistemi informativi*

Si occupa del coordinamento nazionale dei flussi informativi del SISTRA e di tutte le attività di analisi, valutazione e formazione ad esso collegate. SISTRA è stato istituito dal DM 21/12/2007 quale strumento di imprescindibile rilievo strategico per il sistema trasfusionale nazionale e offre una piattaforma on-line di monitoraggio e di supporto alle attività trasfusionali. La programmazione annuale di unità di globuli rossi e plasma da avviare all'industria farmaceutica di plasmaderivazione si è basata sull'analisi delle informazioni trasmesse all'interno dell'area di "Programmazione" del SISTRA e sulle dinamiche delle attività produttive e assistenziali che regolano i fabbisogni delle singole regioni. L'analisi di queste variazioni ha consentito di realizzare un governo sullo scambio compensativo interregionale che ha operato secondo un'ottica preventiva e imparziale rispetto alle necessità reali. La promozione della donazione periodica, fattore estremamente importante per garantire la disponibilità di sangue e quindi permettere una gestione razionale e flessibile della raccolta nonché un più elevato livello di sicurezza, è stata promossa attraverso incontri con i responsabili associativi e i tecnici dei coordinamenti trasfusionali sia a livello nazionale che regionale. Sono stati realizzati due specifici momenti di monitoraggio nazionale, in collaborazione con le SRC per la formulazione del programma nazionale di autosufficienza previsto dall'art. 14 della legge 219 del 21 ottobre 2005.

I dati di attività trasfusionali relativi agli anni 2009-2011 sono stati validati analizzati e discussi nelle sedi di confronto istituzionali e scientifiche e saranno oggetto di una specifica pubblicazione a cura del CNS. La sezione di emovigilanza ha consentito, negli ultimi tre anni, di monitorare le reazioni trasfusionali (donatori e riceventi), gli incidenti gravi e i casi di positività dei donatori ai marcatori infettivi, con una partecipazione sempre crescente, indice del maggiore coinvolgimento degli attori del sistema. SISTRA è in grado di fornire la maggior parte delle informazioni necessarie a produrre la documentazione per la lavorazione del plasma (Plasma master file), indispensabile alle industrie di plasmaderivazione.

È stata realizzata, resa disponibile e compilata, nell'area dati di attività in SISTRA, una sezione relativa alla anagrafica dei referenti dell'emovigilanza, dei sistemi di gestione della qualità e dei flussi informativi: complessivamente sono stati indicati 413 referenti sia a livello regionale che di singolo ST. Inoltre per le UdR gestite dalle associazioni dei donatori volontari di sangue sono stati inseriti complessivamente 521 tra responsabili, titolari dell'autorizzazione all'esercizio e responsabili della funzione di garanzia di qualità.

Sono state ampliate le funzioni della Bacheca nazionale con la possibilità di estrarre i dati di consuntivo sul numero delle unità richieste e sulla percentuale di quelle rese disponibili considerando che sia le richieste che le disponibilità rimangono nella bacheca per tre giorni dopo i quali vengono cancellate automaticamente e possono essere reinserite. Nel corso del 2012 sono state richieste 23.331 unità di globuli rossi, il 58% delle quali di gruppo ematico 0 Rh +. Gli scambi effettuati riportati nel consuntivo della Bacheca hanno riguardato 8.993 unità, acquisite da Lazio, Toscana, Abruzzo, Sicilia e in minima parte da Marche, Sardegna e Puglia.

È stata realizzata, rilasciata e utilizzata la versione del software per la qualità dei dati gestionali per le rilevazioni nell'ambito del progetto "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le UdR associative e presso le articolazioni organizzative degli ST, e delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse". Il progetto, coordinato dalla Regione Emilia Romagna in sinergia con il CNS, è stato avviato e realizzato nella sua prima fase con il contributo di 11 borse di studio assegnate *ad hoc*. Sono state tenute a Bologna due giornate di formazione per i titolari delle borse di studio del progetto.

Nel maggio del 2012 è stata prodotta e ufficialmente trasmessa agli uffici della mobilità sanitaria la matrice economica per gli scambi interregionali relativi al 2011 nei tempi di legge secondo il testo unico dell'accordo interregionale del 22 maggio 2012. In particolare sono stati scambiati fra le regioni 82.980 emocomponenti corrispondenti ad un valore economico di 13.232.726 euro. Tutti gli scambi di emocomponenti effettuati nel 2012 sono stati inseriti in SISTRA. In particolare sono state approvate 519 cessioni e solo due sono ancora in fase di approvazione e dovranno essere approvate entro il 30 marzo 2013.

Anche nel 2012, in SISTRA sono stati gestiti programmi di VEQ a cui hanno partecipato sia laboratori italiani che internazionali, per la ricerca dei marcatori infettivi strategici in medicina trasfusionale con metodiche sierologiche e di biologia molecolare.

Il progetto congiunto tra Ministero della Salute, CNS e Regione Puglia sull'applicazione dei requisiti normativi relativi all'implementazione dei sistemi informativi regionali e locali finalizzati a garantire i collegamenti con SISTRA, è proseguito con la realizzazione dei corsi di formazione intitolati "La gestione dell'Emovigilanza con SISTRA". I corsi, realizzati in ripetute edizioni sul territorio nazionale e rivolti ai coordinatori e ai referenti informativi regionali, sono stati fonte d'informazione e formazione sulle funzionalità del sistema di rilevazione degli eventi e reazioni avverse nel processo trasfusionale. Nel 2012 si sono svolti i corsi, per regioni, nelle seguenti località: Palermo (Sicilia), Napoli (Campania e Calabria), Firenze (Emilia Romagna e Toscana) Roma (Lazio e Umbria e Strutture trasfusionali delle Forze Armate), Pescara (Marche

e Abruzzo), Verona (Veneto e Friuli Venezia Giulia, Trentino Alto Adige), Torino (Piemonte, Valle d'Aosta, Liguria), Milano (Lombardia).

*Settore comunicazione e formazione*

Nel corso del 2012 sono state svolte le seguenti attività:

- attività di comunicazione on line attraverso la testata CNS.net. Refresh grafico della home page del sito www.centronazionalesangue.it, ristrutturata su quattro sezioni base: news, focus, media lab, save the date. Eliminazione della striscia di informazione Ultim'ora poco aggiornabile e utilizzata e inserimento della nuova rubrica interattiva *I think*. Questa nuova sezione testa i pareri dei visitatori sulla donazione di sangue, tema inscritto nel contesto sociale di welfare e solidarietà. Rinnovo del palinsesto *Web channel tv* (in sostituzione della rubrica *Radio blood*) con suddivisione dei video in base a tre canali principali: *Blood in public*, *Blood news*, *Blood speech*.
- Prodotti web 2.0 e *social network*. Attività di comunicazione sui *social network*, in particolare sulla pagina facebook del CNS (la pagina nel corso del 2012 ha superato i 3.000 fan) con costante aggiornamento di news e contenuti e implementazione di video (animazioni scientifiche sui dati relativi alla produzione e lavorazione di plasma in Italia, interviste, clip divulgative) sui canali web Vimeo - Web TV CNS - e youtube.
- Ricerca sociale di etnografia virtuale in collaborazione con la società Observa, *Science in Society*. Indagine effettuata con le tecniche dell'etnografia virtuale per valutare le potenzialità sottese allo scambio agito dai giovani frequentatori di blog, forum, siti e *social network* sui temi della salute, della donazione di sangue e sangue cordonale. La ricerca ha preso in esame i principali siti nazionali e internazionali dedicati alla donazione di sangue e sangue cordonale per indicare le esperienze *cool hunting* e i *concept* più seguiti/graditi e studiare la letteratura sulla comunicazione sociale in tale settore. È stata svolta un'analisi etnografica sui dieci *top forum* seguiti dal *target* indicato (16-29 anni) e una rilevazione di *key dialogue* con un campione di oltre 1200 intervistati nella fascia 18-29 anni. La ricerca offre molti suggerimenti per rafforzare la penetrazione della comunicazione della donazione attraverso internet. I media digitali sono una preziosa opportunità per far crescere tra le nuove generazioni la consapevolezza sui temi legati alla donazione e più in generale per la comunicazione dei vari aspetti che riguardano il sangue in ambito sanitario.
- Speciale SIMTI *press office* (in occasione del Convegno della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia, Rimini, 23-26 maggio 2012). Allestimento di una postazione/Ufficio Stampa presso il Centro congressi di Rimini e realizzazione di uno Speciale SIMTI sul sito del CNS. Seguendo un palinsesto multimediale condiviso, attraverso interviste, *streaming* delle più interessanti conferenze, video chat e talk show, sono state trasmesse al pubblico le *highlight* del Convegno. La percentuale dei visitatori e materiali scaricati dal sito si sono attestati su una media di circa 600, pari a oltre il 6% dei visitatori annuali e oltre il 50% della media mensile, dimostrando l'interesse per i prodotti presentati. Sono state realizzate quattro dirette streaming, scaricabili attraverso il sito e linkate anche su quello di SIMTI, quattro interviste individuali a protagonisti, una videochat "Il donatore che viaggia" e un talk show sulla medicina trasfusionale. Altri contributi, inoltre, sono stati montati in post produzione (da girato di 30 minuti, ridotto a più fruibili clip da 120-180 secondi).
- Giornata InformaDay 14 giugno in collaborazione con Roma Congressi, Pubblicità progresso e Zadig (preceduto da Concorso "*Share care*"). La tradizionale Giornata di celebrazione del donatore di sangue, promossa annualmente dalla WHO il giorno 14 giugno, è stata quest'anno impostata come giornata di informazione e aggiornamento sulla comunicazione, quale cardine di promozione della donazione di sangue

responsabile e consapevole, soprattutto rivolta alle giovani generazioni. Sono stati invitati come relatori esperti in comunicazione sociale e tecniche di *new marketing*, Web 2.0, psicologi del comportamento e sociologi. La giornata, preparata con la collaborazione della Fondazione pubblicità e progresso, è stata preceduta da un Concorso (*Share care*) rivolto ai giovani dai 18 ai 28 anni. Lo scopo principale è stato quello di aprire la discussione su nuovi format comunicativi nell'ambito di quello che è definito "*unconventional marketing*" più adatto alla propagazione virale secondo i linguaggi e il registro del mondo giovanile che è poco recettivo alla tradizionale comunicazione sociale basata su messaggi retorici o *fear appeal*. Durante la giornata sono stati affrontati temi, raccolti poi in DVD da distribuire su richiesta a scuole e associazioni e da utilizzare quale prodotto editoriale di *coaching* comunicazionale di prestigio. La parte finale della giornata è stata dedicata alla premiazione dei tre primi autori più votati da una giuria social e una commissione di esperti.

- Progetto "Globulandia. Un'avventura in rosso": un road show per avvicinare i giovani alla cultura della donazione di sangue, come indicatore di salute e condivisione della cura. Il CNS e Rete cittàsane hanno stabilito una convenzione per presentare "Globulandia. Un'avventura in rosso" mostra didattico-scientifica, patrocinata dal Ministero della Salute e dedicata agli studenti delle scuole medie inferiori e superiori nonché al pubblico generico di ogni età. Il progetto multidisciplinare, realizzato con l'apporto creativo di giovani artisti italiani, si presenta come un percorso-avventura alla scoperta del sangue, un fluido storicamente ricco di mistero e oggi un vero e proprio farmaco salvavita. Gli aspetti culturali, storici, scientifici dell'Universo sangue, nella più generale cornice di riferimento delle scelte di vita salutari verranno proposti con rigore scientifico e senza tralasciare il fascino e il divertimento che ogni viaggio (anche quello all'interno del corpo umano!) porta con sé. La mostra è stata inaugurata a Modena (10 ottobre-21 ottobre 2012) e è stata presentata al festival della Scienza di Genova 2012 (24 ottobre-4 novembre). Con 1.972 visitatori distribuiti tra circa 30 scuole, soprattutto scuole secondarie superiori, l'allestimento è stato riconosciuto da tutti come fra i più complessi e scenografici in mostra a Genova.

# Descrizione delle Aree

## Area giuridico-amministrativa

Supporta le scelte strategiche della Direzione e provvede al reclutamento di risorse umane, alla definizione del Piano economico del CNS e alla gestione della contabilità di pertinenza. L'area si articola in:

- Direzione amministrativa
  Partecipa alla definizione delle linee strategiche del CNS, condivide con la Direzione del CNS il piano economico annuale e pluriennale, definisce con la Direzione scelte organizzative, risorse, obiettivi, modalità di verifica, predispone il budget di riferimento, effettua il controllo di gestione annuale e pluriennale delle attività, dei costi e dei ricavi, nonché il raggiungimento degli obiettivi previsti.
- Settore giuridico-amministrativo
  Presidia le attività di gestione del personale e gestione amministrativa di progetti e convenzioni, collabora con il settore economico-amministrativo per gli aspetti di competenza.

## Area sanitaria

Partecipa alle scelte strategiche della Direzione, con riferimento agli aspetti di carattere sanitario, tecnico-scientifico, organizzativo e gestionale. Provvede alla stesura di linee guida per la qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti anche in attuazione delle Direttive della CE. Propone modelli organizzativi e linee guida di accreditamento delle strutture trasfusionali e controlla, in sinergia con le Regioni e Province autonome, lo stato di adeguamento delle stesse per garantire i livelli essenziali di assistenza sanitaria in materia di attività trasfusionali. Di concerto con le Regioni e Province autonome, può effettuare attività di verifica agli ST e alle UdR ad essi collegate. Effettua, di concerto con il CNT, attività di verifica della conformità alle Direttive europee e alle norme nazionali di settore delle strutture che effettuano raccolta, manipolazione, conservazione e rilascio delle cellule staminali emopoietiche da sangue periferico e da sangue cordonale, nell'ambito dei programmi clinici di trapianto ematopoietico. Propone l'aggiornamento dei protocolli per l'accertamento dell'idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti e della donatrice di cellule staminali cordonali e delle caratteristiche e modalità della donazione. Promuove le pratiche del buon uso del sangue e degli emocomponenti. Provvede al coordinamento delle attività della rete delle banche di sangue da cordone ombelicale.

L'area si articola nei seguenti settori:

- Settore tecnico-scientifico
  Effettua studi e ricerche nell'ambito della medicina trasfusionale al fine di trasferire i risultati ottenuti in applicazioni destinate all'incremento della sicurezza e dell'efficacia della terapia trasfusionale, al raggiungimento e mantenimento dell'autosufficienza in emocomponenti ed emoderivati, alla promozione dello sviluppo tecnologico e ad ottimizzare e omogeneizzare il livello qualitativo degli emocomponenti ed emoderivati prodotti dal sistema trasfusionale nazionale e dall'industria farmaceutica.
- Settore sicurezza trasfusionale
  Attraverso una continua interfaccia con il settore tecnico-scientifico svolge attività di ricerca finalizzata all'introduzione di sistemi di miglioramento continuo della sicurezza trasfusionale in tre principali ambiti di rischio: le malattie infettive trasmissibili (HBV, HIV, HCV, sifilide, patogeni emergenti); il danno immunologico trasfusione-mediato; l'errore umano. Promuove programmi di *technology assessment* sulle metodiche diagnostiche e di valutazione esterna della qualità delle prestazioni diagnostiche applicate negli ST per la qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti. Sviluppa e applica le metodologie del *risk assessment* per l'analisi di eventi avversi che possono avere impatto sulla qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti allo scopo di identificare fattori critici e delineare e proporre le conseguenti misure correttive e preventive al sistema sangue nazionale.
- Settore emovigilanza
  Effettua il monitoraggio continuo del sistema nazionale di emovigilanza; definisce e propone aggiornamenti migliorativi del SISTRA allo scopo di incrementarne costantemente l'utilizzo da parte degli ST per la segnalazione delle reazioni avverse alla donazione/trasfusione e incidenti gravi e, a livello regionale, per favorire l'interfacciamento dei sistemi in essere con quello nazionale. Produce i rapporti nazionali di emovigilanza e li rende disponibili per tutti gli utenti del sistema. Mantiene i necessari raccordi con altri sistemi di emovigilanza internazionali e assolve il debito informativo verso gli organismi europei.

– Settore plasma e plasmaderivati
Svolge le attività di monitoraggio e di verifica del grado di applicazione della Linea Guida CNS 02/2008 in merito all'adozione di corrette procedure di etichettatura delle Unità di plasma, nonché promuove il percorso finalizzato alla piena rispondenza ai requisiti di qualità, sicurezza e tracciabilità del plasma come materia prima per la produzione di farmaci plasmaderivati. Coordina le attività di audit in caso di segnalazioni di plasma pool positivi per marcatori delle malattie infettive trasmissibili, di concerto con le SRC per le attività trasfusionali coinvolte. Collabora strettamente con l'AIFA per la gestione delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) e delle variazioni di AIC delle specialità farmaceutiche derivate dal plasma, per gli aspetti di carattere strettamente clinico e di indicazione terapeutica. Coordina un gruppo di lavoro, istituito su mandato della Commissione Salute, per la definizione dei requisiti dei Centri per la cura dell'emofilia.

# CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI

Il Centro Nazionale per i Trapianti (CNT), istituito dalla Legge 1° aprile 1999 n. 91, art. 8, è una struttura alla quale è riconosciuto il compito precipuo di indirizzo, coordinamento e promozione dell'attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule in Italia.

Il Centro è composto a norma dell'art. 8, comma 2, Legge 91/1999 dal Direttore dell'ISS con la funzione di Presidente, dal Direttore Generale del Centro e dai rappresentanti dei Centri Regionali (CRT) di riferimento per i trapianti designati dalla conferenza Stato-Regioni. Per adempiere alle proprie funzioni il CNT si avvale di una struttura operativa articolata in due grandi Aree: Direzione Sanitaria e Direzione Amministrativa.

Afferiscono alla Direzione Sanitaria i seguenti Uffici:

- Trapianto di organi: si occupa di tutte le attività relative al settore del trapianto di organi solidi e nello specifico di: procurement di organi; sorveglianza dei Programmi di trapianto; aggiornamento periodico di linee guida e protocolli operativi; coordinamento delle attività di donazione e trapianto; verifiche ispettive di sorveglianza delle strutture e processi di audit; monitoraggio dei programmi sperimentali e delle procedure di sicurezza; relazioni clinico-assistenziali con i pazienti.
- Trapianto di tessuti e cellule: si occupa delle attività previste dalla Legge 91/1999 e dai DLgs 191/2007 e 16/2010 per il settore dei tessuti e delle cellule, assumendo compiti di governance e coordinamento dell'attività di banking e distribuzione di tessuti e cellule in Italia (banche dei tessuti). Collabora inoltre con il Ministero della Salute nella redazione di documenti tecnici (linee guida, normative di sicurezza e qualità) e normativi del settore e interagisce con le altre autorità competenti di settori affini (ISS, AIFA, CNS).
- Funge da punto di riferimento per gli operatori del settore, coordina i gruppi di lavoro delle banche dei tessuti, raccoglie ed elabora periodicamente i dati di attività di donazione, banking e trapianto di cellule e tessuti e le segnalazioni di eventi e reazioni avverse gravi. Come autorità competente organizza infine ispezioni periodiche alle banche per verificarne la rispondenza ai requisiti di qualità e sicurezza.
- Sistema Informativo Trapianti (SIT): gestisce l'informatizzazione delle attività del Centro. Infatti, in base alla legge 91/99 Art.8, comma 6, Lett. a), il SIT cura la lista di attesa per le diverse tipologie di trapianto. In particolare, si occupa di registrare e raccogliere le dichiarazioni di volontà di donazione di organi e tessuti da parte dei cittadini; di raccogliere i dati relativi all'attività di prelievo e trapianto svolta sul territorio nazionale; di raccogliere le liste di attesa standard e delle urgenze, gestire i programmi di trapianto a valenza nazionale, gestire il registro trapianti da vivente; di permettere la condivisione di informazioni tra tutti i soggetti della "rete trapianti".
- Ufficio servizi informatici: gestisce il sistema informatico interno del CNT. L'attività principale è rappresentabile come un'analisi costante dei processi interni ed esterni al CNT, affrontati con la metodologia del problem solving.

Afferiscono alla Direzione Amministrativa i seguenti Uffici:

- Ufficio comunicazione: come previsto dalla Legge 91/1999 il Ministero della Salute e il CNT, in accordo con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), le associazioni di settore, le istituzioni e gli enti ai vari livelli, promuovono iniziative di comunicazione e sensibilizzazione al fine di diffondere tra i cittadini la cultura della donazione, informandoli sulle modalità per l'espressione della volontà, nel rispetto di una libera e consapevole scelta. In particolare, l'attività di informazione e comunicazione è diretta a promuovere la conoscenza della normativa che disciplina la materia della

donazione e dei trapianti in Italia, la conoscenza di stili di vita utili a prevenire l'insorgenza di patologie che possano richiedere come terapia anche il trapianto d'organi, la conoscenza delle possibilità terapeutiche e delle problematiche scientifiche collegate al trapianto di organi e tessuti.

- Ufficio formazione: la sua attività è volta a migliorare, ampliare e a differenziare il panorama della preparazione base e dell'aggiornamento professionale degli operatori sanitari coinvolti nei processi di donazione e trapianto. Sin dalla sua fondazione infatti, il CNT svolge un'importante attività di formazione, organizzando corsi, workshop, convegni, seminari e master, sia a livello nazionale che internazionale. Lo scopo è quello di proporre a tutti gli operatori del settore un'offerta formativa nazionale il più possibile ampia, efficace e focalizzata sui vari compiti e capacità necessarie nei processi di donazione, prelievo e trapianto di organi, tessuti e cellule. Vengono inoltre promossi e organizzati dal Centro corsi periodici annuali, sia per la formazione che per il mantenimento e aggiornamento delle competenze, per: ispettori esperti di cellule staminali emopoietiche; certificatori regionali PMA; personale sanitario operante nei laboratori dei centri PMA e nelle Banche dei Tessuti.

Infine, afferisce alla Direzione Generale l'Ufficio Progetti e relazioni internazionali che gestisce le parti organizzative e gestionali dei progetti internazionali del Centro, nonché le relazioni internazionali e gli accordi di cooperazione sanitaria.

# Resoconto attività 2012

Nell'ambito del settore Trapianto di organi nel corso del 2012 sono stati realizzati i seguenti progetti:

- Certificazione Europea dei chirurghi.
- Certificazione Europea dei coordinatori

Nell'anno 2012 il settore Trapianto di organi ha inoltre monitorato, seguito e incentivato l'attività di trapianto attraverso la realizzazione dei seguenti programmi:

- Programma di trapianto di rene;
- Programma di trapianto di fegato;
- Programma di trapianto di cuore;
- Programma di trapianto di polmone.

Sono stati programmati nel 2012 gli *audit* ai Centri di Trapianto di Fegato, Rene, Cuore e Polmone presenti sul territorio nazionale.

È stato inoltre stilato il calendario per gli *audit* ai centri di trapianto di rene che si protrarranno fino al 2014.

- Programma donazione organi: Il CNT ha perseguito, nell'ambito del programma di miglioramento della qualità, l'incremento del numero di donazioni di organi e della sicurezza del trapianto.

Nel corso del 2012 il settore Trapianto tessuti e cellule ha svolto la seguente attività:

- Attività di raccolta ed elaborazione dati;
- Attività ispettiva;
- Attività di biovigilanza e sicurezza;
- Attività tecnico-scientifica;
- Attività di formazione;
- Progetti nazionali e internazionali;
- Collaborazione con altre istituzioni.

In particolare per quanto riguarda l'attività ispettiva si segnala che nel corso del 2012 sono state effettuate 60 verifiche di cui sei alle Banche delle cornee, una alle Banche dell'osso, una alle Banche di vasi e valvole, una ad una Banca multitessuto, una ad una Unità di processazione Isole Pancreatiche, 11 alle Unità di Raccolta e Processazione di CSE, otto alle Banche di sangue cordonale e 30 ai Centri di PMA. È stata inoltre effettuata una verifica ispettiva presso una struttura che si proponeva come parte terza per la conservazione di cellule staminali emopoietiche e membrana amniotica. Sono state inoltre gestite 30 procedure di *audit* documentale, in 12 differenti regioni, ai Registri Regionali e ai Centri Donatori di cellule staminali emopoietiche.

È stata inoltre elaborata e distribuita la Procedura per la segnalazione e notifica degli eventi/reazioni avverse gravi sia nel processo di trapianto di CSE (in base ai flussi definiti sono state gestite 15 segnalazioni di eventi/reazioni avverse) che ai Centri PMA.

Nel corso del 2012 il SIT si è occupato di:

- Registro Cerebrolesi: ad oggi sono presenti nel registro informazioni relative ad oltre 29.000 decessi con lesione cerebrale;
- donazione, trapianto e *outcome*: per l'anno 2012 in Italia sono stati registrati nel SIT 2.171 accertamenti di morte con criteri neurologici. Di questi 1.123 sono diventati donatori utilizzati. A partire da questi donatori sono stati eseguiti 2.902 trapianti di organo. Il SIT contiene le informazioni relative a tutti i trapianti eseguiti in Italia a partire dall'anno 2000 (oltre 37.000 trapianti);
- Programmi Nazionali di Trapianto;
- Programma Nazionale Pediatrico: ha consentito nell'anno 2012 di trapiantare 173 pazienti di cui 74 fegato, 59 reni, 27 cuori e 13 polmoni.
- Programma Nazionale Iperimmuni;
- Programma Nazionale Urgenza: ha portato nel corso del 2012 al trapianto di 118 pazienti che senza un immediato intervento avrebbero perso la vita. In particolare sono stati eseguiti 58 trapianti di fegato, 41 di cuore e 19 di polmone;
- dichiarazioni di volontà;
- liste di attesa: nel corso dell'anno 2012 il SIT ha rilasciato un modulo di cooperazione applicativa per la gestione dei dati di lista di attesa;
- gestione e assistenza applicativi CNT: nell'anno 2012 è stato integrato all'interno dell'applicativo "DediCo" la funzione per la richiesta di parere sulle *post donation information* relativamente alla raccolta dedicata di sangue cordonale. I dati presentati e analizzati relativi all'attività svolta nel corso del 2012 hanno riguardato oltre 30 richieste di pareri. Nell'ambito dell'applicativo SIGeA (Sistema Informatizzato di Gestione per le procedure di Audit IBMDR), sono stati gestite 30 procedure di *audit* in 12 differenti regioni;
- attività di *audit*: nel 2012 sono stati sottoposti ad *audit* gli 11 centri di trapianto di polmone italiani.

Le attività 2012 relative all'Ufficio servizi informatici sono divisibili in tematiche riguardanti la gestione tecnica-informatica:

- *Business Continuity e Disaster Recovery*;
- autenticazione utenti e gestione delle credenziali;
- standard di sicurezza dei sistemi (*baseline*);
- monitoraggio della rete SIT sugli apparati di rete dedicati;
- domini CNT; Agenzie di stampa;

e nella realizzazione di progetti che hanno richiesto sia l'amministrazione tecnica sia il coinvolgimento nell'attività contenutistica del progetto stesso:

- Progetto Notify Library;
- Progetto Videoconferenza/Call
- Progetto FAD.

Nel corso del 2012 l'Ufficio comunicazione ha svolto nell'ambito della la Campagna Nazionale su Donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule 2012, promossa dal Ministero della Salute in collaborazione con le Associazioni nazionali di settore, le seguenti attività:

- collaborazione alla definizione del piano delle attività e delle azioni della Campagna Nazionale;
- consulenza scientifica: in particolare, è stata supportata l'Università di Tor Vergata (che ha eseguito il progetto Web 2.0) nella selezione delle informazioni da pubblicare online, nella revisione dei testi e dei contenuti del sito Internet di riferimento (www.moltiplicalavita.it) e nella strategia per la comunicazione del tema sui principali canal social;
- pianificazione e realizzazione di una programmazione radiofonica sui principali network nazionali e locali dello spot "Un donatore moltiplica la vita";
- supporto al Centro Regionale Trapianti della regione Sicilia per la modifica del kit di informazione dedicato ai giovani studenti delle scuole primarie ("Salvo e Gaia") e per la stampa dello stesso.

Inoltre in ottemperanza all'art. 3, comma 8-bis, del DLgs 194/2009, convertito dalla Legge 26 febbraio 2010, n. 25 (noto come decreto "Milleproroghe") ha svolto un importante ruolo nella promozione e nell'attuazione della dichiarazione della volontà di donare presso gli uffici anagrafe dei comuni e in particolare ha:

- partecipato al progetto CCM "Una scelta in Comune", promosso dalla regione Umbria in collaborazione con Federsanità Anci nazionale;
- partecipato al "Tavolo tecnico", istituito presso il Ministero dell'Interno, per dar vita ad una Direttiva interministeriale (Ministero dell'Interno e Ministero della Salute) indirizzata a tutti i comuni d'Italia e contenente i percorsi necessari per attivare la nuova modalità di dichiarazione della volontà;
- definito un piano di comunicazione nazionale (che accompagna la Direttiva) per informare correttamente i cittadini sull'opportunità di dichiarare la loro volontà all'ufficio anagrafe;
- svolto un ruolo essenziale nella gestione a livello istituzionale dei rapporti con i Comuni che hanno manifestato al CNT il loro interesse per l'attivazione di questa modalità di dichiarazione negli uffici anagrafe.

Infine, promuove da anni il progetto "Trapianto e... adesso sport" il cui obiettivo non è solo l'organizzazione di eventi finalizzati a sensibilizzare i pazienti trapiantati sull'importanza di praticare regolare attività fisica dopo l'intervento all'interno di manifestazioni sportive (Maratona dles Dolomites, Novecolli di Cesenatico, Granfondo di Roma, tutte le maratone del circuito Five Stars Ligue), ma anche sostenere e incentivare la ricerca scientifica e medica verso questo settore specifico del Sistema Sanitario.

Nel 2012 il CNT ha inserito e realizzato nel proprio piano di formazione nove corsi nazionali:

- 31° TPM (*Transplant Procurement Management*);
- 32° TPM;
- 4° TPM Infermieri;
- 6ª edizione del corso Transplant Nurse Coordinator;
- 2ª edizione del corso CERCANDO;
- 2ª edizione del Seminario "I trapianti d'organo e la cultura della donazione";
- The Donor Surgeon;
- corso FAD 'Il trapianto di rene da donatore vivente' Corso per il personale amministrativo dei CRT.

Nel corso del 2012 sono stati inoltre accreditati ECM i seguenti otto eventi:

- 4° Corso per Personale dei laboratori PMA sull'applicazione dei requisiti previsti nei decreti legislativi 191/2007 e 16/2010 ai centri PMA;
- 5° Corso per Personale dei laboratori PMA sull'applicazione dei requisiti previsti nei decreti legislativi 191/2007 e 16/2010 ai centri PMA;
- Corso Aggiornamento Certificatori Regionali Cellule Riproduttive;
- Corso Aggiornamento per Certificatori Regionali PMA;
- Tissue Banking Avanzato;
- Corso Aggiornamento per Ispettori Esperti di CSE;
- Corso FAD per Ispettori Esperti di CSE;
- Convegno "Il dono: un valore in mano all'infermiere in un rapporto di fiducia con il cittadino".

Nel 2012 il settore dei Progetti e relazioni internazionali ha proseguito le attività di coordinamento di alcuni progetti finanziati dal programma *Public Health* della CE, nello specifico:

- *Coordinating a European Initiative among national organizations for organ transplantation* (COORENOR): concluso a dicembre 2012.
- *Substances of Human Origin Vigilance & Surveillance* (SOHO&VS): marzo 2010-febbraio 2013.
- *Mutual Organ Donation Exchanges Joint Action* (MODE): gennaio 2011-giugno 2012.
- EUROCET128 (Gara di Appalto di servizi): 21 dicembre 2011- 20 dicembre 2014.
- *Achieving Comprenhensive Coordination in Organ Donation throughout the European Union* (ACCORD): aprile 2012-marzo 2015.

Per quanto riguarda invece le relazioni internazionali, gli ambiti di azione sono stati i seguenti:

- partecipazione e preparazione dei due incontri annuali autorità competenti dei paesi dell'UE per la qualità e sicurezza degli organi;
- partecipazione e preparazione dei due incontri annuali Autorità competenti dei paesi dell'UE per la qualità e sicurezza dei tessuti e cellule;
- gestione organizzativa accordi di cooperazione sanitaria internazionale;
- gestione attività Comitato Trapianti d'Organo del Consiglio d'Europa;
- gestione accordo *South Transplant Alliance*, firmato tra Italia, Francia e Spagna;
- progetto NOTIFY;
- gestione dell'accordo Mediterranean Transplant Network.

# Descrizione delle aree

## Area analisi e valutazione statistiche

Si occupa di:

- Valutazione e processo trapianti
- Valutazione indice di qualità
- Analisi e metodologie statistiche
- Valutazione degli esiti dei trapianti
- Gestione e supporto informatico
- Registri internazionali e progetti di ricerca.

## Area medica

Si occupa di:
- *Procurement* organi e tessuti
- Coordinamento attività di donazione e trapianto
- Verifiche ispettive di sorveglianze strutture e processi audit
- Certificazione coordinatori
- Valutazione esiti
- Programma sperimentale e procedure di sicurezza
- Relazioni clinico assistenziali con i pazienti
- Rapporti internazionali (in staff alla Direzione)
- Progetti di ricerca nazionali e internazionali (in staff alla Direzione)
- Gestione delle attività di prelievo cordone ombelicale (in staff alla Direzione).

## Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali

Si occupa di:
- Affari amministrativi e del personale
- Comunicazione e relazioni istituzionali
- Relazioni con le Regioni per le pratiche amministrative
- Segreteria tecnica e organizzativa.

## Area sistema informativo trapianti

Si occupa di:
- Gestione sistema informativo trapianti
- Coordinamento flussi informativi
- Assistenza tecnica e inserimento dati
- Elaborazione dati e reportistica
- *Privacy* e sicurezza informatica
- Sviluppo sistema informativo (in staff alla Direzione).

# SERVIZIO BIOLOGICO E PER LA GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE

Il Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale (SBGSA) è stato istituito con DL.vo del 20 gennaio del 2003 e comprende nel suo assetto organizzativo due Settori che svolgono attività a carattere multidisciplinare. Queste due strutture svolgono attività tecnico-scientifica autonoma, sia per competenze che per funzioni, ma entrambe hanno nella loro missione la finalità principale di fornire supporto tecnico sia ai Dipartimenti dell'Istituto che ai Ministeri e ad altri Enti richiedenti. Le competenze attribuite al Servizio Biologico e al Servizio Stabulario nel vecchio ordinamento dell'ISS sono state quindi mantenute nei loro aspetti più generali ma, nel corso del tempo, l'inserimento di entrambi i Settori in progetti di ricerca più articolati e l'esecuzione di controlli analitici qualificati hanno permesso una più idonea ridefinizione di tutte quelle attività che vengono svolte istituzionalmente dal Servizio. Oggi alcune tra le attività svolte dai due Settori contribuiscono all'attuazione di Progetti Speciali dell'ISS. Di seguito viene descritto sinteticamente il contributo fornito dalle due Strutture alle diverse attività dell'Istituto.

Il Settore Biologico svolge attività analitica di controllo che include i saggi biologici di sicurezza effettuati allo scopo di valutare la sterilità, l'assenza dei pirogeni e l'eventuale presenza di endotossine batteriche nei farmaci e nei dispositivi medici. Collabora con l'AIFA e con il Ministero della Salute fornendo pareri tecnici e ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci, di API e di Farmaci innovativi destinati alla sperimentazione clinica e alle terapie avanzate. Queste ispezioni hanno lo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). Altri compiti istituzionali del Servizio comprendono l'allestimento di colture di microrganismi *wild-type* e geneticamente modificati, sia in scala di laboratorio sia in scala pilota (5l-50l), allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di biomasse e metaboliti di interesse sanitario. Nel campo della microbiologia applicata afferisce, pertanto, il supporto tecnico-scientifico fornito alle linee di ricerca dei Dipartimenti dell'Istituto e le collaborazioni con le Università nazionali. Altre attività istituzionali includono la partecipazione del personale alle Commissioni istituite presso il Ministero della Salute e il Ministero dell'Ambiente per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie e la collaborazione ad eventi fomativi organizzati da ISS, AIFA e Ministero della Salute.

Il Settore Sperimentazione Animale, istituzionalizzato a seguito del recepimento della normativa europea sul benessere degli animali da laboratorio, gestisce tutte le problematiche connesse con la sperimentazione animale sia in proiezione interna sia esterna all'Istituto. Costituisce quindi un supporto tecnico-scientifico alle sperimentazioni dell'Istituto e ha peculiari responsabilità di formazione del personale e di controllo del benessere degli animali in sperimentazione. Fornisce pareri al Ministro della Salute sulle procedure sperimentali che avvengono in deroga alla normativa e ha il compito di coordinare le attività finalizzate allo sviluppo di metodiche alternative. Contribuisce notevolmente alla diffusione della cultura del welfare nella comunità scientifica e nel Paese.

## Resoconto attività 2012

Si riporta di seguito la descrizione dell'attività per Settore:

*Settore I: Servizio Biologico (SB)*

Nel 2012 il SB ha collaborato all'attività di controllo dell'ISS effettuando saggi analitici, accertamenti ispettivi e partecipando a Commissioni tecniche, così come previsto dal Piano Triennale 2012-2014. In particolare:

- Attività di controllo analitico
  Per la farmacovigilanza, il batch-release e il controllo post marketing su territorio nazionale, sono state sottoposte ai Saggi biologici di Sicurezza su Farmaci e Dispositivi medici n°500 unità di campione. È stato rinnovato il progetto con l'AIFA per il controllo della sterilità e del contenuto in endotossine dei farmaci ai fini della Farmacovigilanza su territorio Nazionale.
- Attività ispettiva
  Gli ispettori del SB, su incarico della Presidenza, hanno verificato l'applicazione delle GMP ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci, di API, di Gas medicinali, e di MTA destinati a Sperimentazione Clinica e/o Terapie Avanzate.
- Attività derivante dalla partecipazione a Commissioni interministeriali
  Il personale del SB ha partecipato, in rappresentanza dell'ISS, alle riunioni delle Commissioni e sono stati emessi, collegialmente, 90 pareri autorizzativi per l'impiego e per gli impianti destinati all'uso confinato di MOGM (DL.vo 206/01) e sui dossier di autorizzazione al rilascio deliberato nell'ambiente di OGM (DL.vo 224/03).
- Sistema di assicurazione della qualità
  Tutta l'attività di controllo analitico (Saggi di sterilità, LAL test e Saggio dei Pirogeni) è stata inserita tra quella svolta dagli OMCL dell'EDQM; nel corso del 2012 il Settore Biologico è stato nuovamente sottoposto ad ispezione da parte dell'EDQM per la verifica del mantenimento degli standard di qualità previsti dalle norme UNI/EN/ISO 17025.
- Laboratorio di Classe B
  Il laboratorio è stato oggetto di riqualifica periodica secondo quanto previsto dall'Accordo di Mutuo Riconoscimento (MRA) Canada-Europa. I risultati, oggetto di teleconferenza tra AIFA/ISS e AACC Canadesi, hanno confermato la rispondenza delle attività svolte dall'ISS con quanto stabilito dal MRA.
- Attività di formazione
  È stata svolta attività di docenza per il personale dell'ISS, dell'AIFA e dell'SSN su differenti tematiche (caratterizzazione e controllo dei MTA, sicurezza delle produzioni farmaceutiche in GMP, impiego confinato di MOGM); attività di docenza è stata svolta, in collaborazione con il SPP dell'ISS, nell'ambito degli obblighi di formazione previsti dal DL.vo 81/08: titolo X, rischio biologico.
- Attività tecnica/impiantistica
  Nell'impianto pilota del SB sono state allestite colture in batch di alghe per test di tossicità ambientale e sono state effettuate le sterilizzazioni di materiale richiesto dai Laboratori dell'ISS previste dagli accordi con i SAQ dei singoli Dipartimenti/Centri. Sono state eseguite fermentazioni in impianto pilota di Sulfolobus solfataricus nell'ambito della collaborazione con l'Università degli Studi la Sapienza di Roma.
- Linea di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi di Tor Vergata:
  "Correlazione e possibile interdipendenza dei geni implicati nell'uptake dello Zn e i geni per la SOD nel ceppo patogeno Escherichia coli O157: H7". Nel corso del 2012 sono stati costruiti in laboratorio i mutanti di *E.coli* deleti nei geni znuA e zinT recanti un epitopo (Flag) al C-terminale delle proteine SodC cromosomale e SodC fagiche. Sempre nel corso degli studi sono stati, inoltre, realizzati i mutanti deleti nei geni sodC cromosomale e sodC profagici recanti l'epitopo Flag sui geni znuA e zinT al fine di capire come la deprivazione da Zn possa influenzare tali geni nonché se l'origine fagica delle SodC

possa riflettersi in un diverso comportamento nell'espressione. È stata inoltre valutata la resistenza allo stress ossidativo indotta da acqua ossigenata nei ceppi mancanti dei geni znuA o in zinT rispetto al wild type in condizioni di carenza di Zn.

*Settore II – Servizio Sperimentazione Animale (SA)*

Il Settore Sperimentazione Animale (SA) nell'ambito dell'attività istituzionale prevista dal Decreto istitutivo n. 258/92, ha svolto nel corso dell'anno 2012:

- Attività di valutazione delle richieste di autorizzazione in deroga agli art .8 e 9 del DL.vo 116/92 che regola la sperimentazione animale
  Sono state espletate 285 richieste di autorizzazione in deroga, per un totale di 325 protocolli sperimentali valutati e, quindi, altrettanti pareri espletati. A questa attività ad utenza esterna, si deve aggiungere la collaborazione nell'elaborazione dei nuovi protocolli preparati dai ricercatori ISS, la valutazione e l'emissione dei relativi pareri per le autorizzazioni che nel 2012 sono stati 23. Sono attualmente in corso presso l'ISS 59 protocolli sperimentali in autorizzazione, 23 in regime di comunicazione e 12 relativi a controlli di Stato. Sempre nell'ambito dell'attività istituzione del Settore SA, il personale ha partecipato ad alcuni gruppi di lavoro quali il gruppo di lavoro ISS sui Nanomateriali, e collabora con il Centro Nazionale per il Benessere Animale istituito nell'IZS di Brescia e con il Ministero della Salute per l'applicazione della nuova Direttiva 63/2010.
- Ottimizzazione della qualità della sperimentazione animale in ISS
  Nel corso dell'anno 2012, il Settore SA è stato fortemente impegnato nella riorganizzazione dell'attività sperimentale finalizzata alla ridistribuzione delle attività tra le strutture di stabulazione centrali e periferiche e una riorganizzazione delle procedure operative previste all'interno delle strutture di stabulazione. A tale scopo, il Settore SA ha promosso una serie di riunioni del Comitato Tecnico-Scientifico per la Sperimentazione Animale al quale partecipano i Direttori dei Dipartimenti che effettuano attività sugli animali da laboratorio, per una totale ristrutturazione delle strutture di stabulazione e dell'attività sperimentale
- Attività di assicurazione di qualità
  È stato approvato un accordo con il Dipartimento di SPVSA per la fornitura di un servizio di gestione e stabulazione animali nell'ambito dell'attività analitica *in vivo* per la ricerca della tossina botulinica, per un eventuale accreditamento del Laboratorio e è stata mantenuta l'attività di gestione del Sistema di Assicurazione di Qualità.
- Attività di formazione
  L'attività di formazione si esplica sia per il personale interno ISS sia in proiezione esterna. Nel corso dell'anno 2012, sono stati organizzati, in proiezione esterna, due corsi: "Corso base per neolaureati sull'utilizzo degli animali da laboratorio in campo biomedico", destinato a giovani laureati di Enti di ricerca e/o strutture universitarie. A proiezione interna, sono stati organizzati due corsi per il personale dell'ISS quali tesisti, borsisti o co.co.co. Inoltre il personale laureato, come tutti gli anni, ha partecipato come docente a diversi corsi sulla Scienza degli Animali da laboratorio organizzati da strutture e/o Enti di ricerca quali la Fondazione S. Lucia di Roma (accreditato FELASA), il Dipartimento BCN in collaborazione con il Centro Nazionale delle Ricerche (CNR) e l'Università di Napoli.
- Attività di ricerca
  Il Settore SA oltre a svolgere attività di supporto nell'ambito delle attività di ricerca dell'ISS mediante interventi del personale tecnico e laureato, svolge un'attività di ricerca autonoma con la messa a punto di una serie di modelli animali nati dalla collaborazione del Settore con i Dipartimenti dell'ISS e con altre strutture o Enti di ricerca. Tra le

collaborazioni nell'ambito dell'ISS: messa a punto di un modello di mielofibrosi in topo GATA-1 low (EOMM); valutazione del metabolismo del coenzima Q associato a dieta ad elevato contenuto di grassi (EOMM); tossicocinetica e valutazione della distribuzione tissutale di nanomateriali di origine antropogenica per la caratterizzazione degli organi bersaglio per il testing genotossico (Dip. di SPVSA – Dr.ssa Maranghi); e inoltre con strutture esterne: studio dell'efficacia di molecole ad attività antiossidante in un modello murino di shock settico (Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università Sapienza di Roma); studio di strategie innovative per la terapia dell'Herpesvirus (Dipartimento Sanità Pubblica dell'Università Sapienza di Roma); nuovo rivestimento nano strutturato di carburo di titanio ad alta efficienza osseo integrativa (responsabile: Dr. Panzini in collaborazione con Dipartimento Scienze Biochimiche dell'Università Sapienza di Roma); nuove strategie per la terapia della menopausa (responsabile: Dr.ssa D'Amore in collaborazione con Dipartimento Sanità Pubblica dell'Università Sapienza di Roma); differenza di genere nella risposta infiammatoria/antivirale in un modello murino di influenza (responsabile: Dr. Valeri in collaborazione con Dipartimento Sanità Pubblica dell'Università Sapienza di Roma). Inoltre nel corso dell'anno, il dr. Spadafora e il suo gruppo ha proseguito l'attività di ricerca iniziata negli anni precedenti. In particolare: i) trascrittasi inversa endogena nelle sviluppo embrionale murino precoce e nei gameti: è stato completato lo studio sull'attività di retrotrascrizione che inizia subito dopo la fecondazione e continua negli embrioni murini preimpianto. Il risultato finale dimostra che questa attività è finalizzata all'amplificazione del copy-number della famiglia di retrotransposoni LINE-1, un evento indispensabile per l'ulteriore sviluppo embrionale la cui funzione non è stata ancora chiarita. Questi dati sonno stati oggetto di una pubblicazione. b) Trascrittasi inversa endogena nella crescita tumorale: in collaborazione col Dr. Stefano Fais (Farmaco, ISS) è attualmente in corso lo studio per definire gli effetti sulla proliferazione e sul differenziamento di linee tumorali umane della combinazione dell'inibitore della trascrittasi inversa (RT) efavirenz e delle pompe protoniche lansoprazolo. Questa collaborazione è tutt'ora in corso e i risultati finali sono attesi entro il corso di quest'anno. In collaborazione con l'Istituto di Neurobiologia e MedicinaMolecolare-ARTOV, CNR di Roma) si è condotta un'analisi sull'espressione della RT nella crescita tumorale, utilizzando topi MMTV-PvT come modello murino.

# Descrizione dei Settori

## Settore Biologico

Il Servizio Biologico trae la sua origine dal Centro internazionale di Chimica Biologica dove fu realizzato il primo impianto di produzione di penicillina. L'impianto pilota, ancora in uso, è stato adeguato, nel corso del tempo, alle esigenze dettate dalla ricerca e dalle norme di sicurezza e costituisce ancora un punto di riferimento per quei progetti scientifici che prevedono la produzione e lo studio di proteine di interesse sanitario ottenute dai microorganismi tramite processi fermentativi in batch o estratte dagli stessi terreni di coltura. Accanto alla messa a punto dei parametri implicati nella crescita microbica, tra le attività previste nella missione del Servizio, è inclusa l'esecuzione dei controlli biologici di sicurezza (verifica della sterilità e del contenuto in endotossine e pirogeni) sia su farmaci che su DM. Affinché l'Istituto possa svolgere tali attività, previste dalla Farmacovigilanza, in conformità con quanto richiesto dal Mutuo Riconoscimento Canada-Europa, dalle norme internazionali e dalle metodiche analitiche della Farmacopea Europea, è stato realizzato un Laboratorio classificato (Area di classe B)

dedicato al controllo della sterilità dei farmaci. Questo laboratorio è controllato e gestito secondo il disposto delle norme internazionali UNI CEI EN ISO/IEC 17025 previste per il funzionamento dei laboratori di prova. Il personale dell'SB svolge, inoltre, attività ispettiva per verificare l'aderenza alle GMP delle Officine produttrici di farmaci e di prodotti farmacologicamente attivi. Tra le attività di consulenza tecnico-scientifica svolte dall'SB sono incluse le partecipazioni in qualità di membro o esperto a Commissioni di valutazione per il recepimento di Direttive comunitarie (DL.vo n. 206/01, concernente l'impiego confinato di MOGM e DL.vo n. 224/03, relativo all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM) e le attività di formazione che ricadono negli adempimenti previsti dal DL.vo 81/08 per gli aspetti connessi con il rischio biologico e la partecipazione al Corso "Fabbricazione e caratterizzazione dei medicinali sperimentali per terapie avanzate". Tra i programmi svolti in collaborazione con l'Università di Tor Vergata rientrano le linee di ricerca indirizzate allo studio dei geni per la superossido dismutasi periplasmatica e del sistema di *uptake* dello Zn in *E. coli.*

## Settore Sperimentazione animale

Il Servizio, istituzionalizzato nel 1992 a seguito del recepimento della normativa europea sul benessere degli animali utilizzati in sperimentazione, gestisce tutte le problematiche connesse con la sperimentazione animale sia in proiezione interna che esterna all'Istituto. Costituisce quindi supporto tecnico-scientifico alle sperimentazioni dell'Istituto e ha peculiari responsabilità di formazione del personale e di controllo del benessere degli animali in sperimentazione. Fornisce pareri al Ministro della Salute sulle procedure sperimentali che avvengono in deroga alla normativa e ha il compito di coordinare le attività finalizzate allo sviluppo di metodiche alternative. Contribuisce notevolmente alla diffusione della cultura del welfare nella comunità scientifica e nel Paese.

# SERVIZIO INFORMATICO, DOCUMENTAZIONE, BIBLIOTECA ED ATTIVITÀ EDITORIALI

Il Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali (SIDBAE) è un servizio tecnico-scientifico istituito con decreto 20 gennaio 2003 (art. 10) ed è strutturato in quattro settori.

Il Servizio svolge molteplici attività di supporto alle strutture di ricerca. Tali attività, nell'ambito delle specifiche competenze, possono essere sintetizzate in progettazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri Nazionali e i Servizi tecnico-scientifici dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere nazionale e internazionale. Inoltre gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispone i collegamenti WAN (*Wide Area Network*, ossia rete di comunicazione geografica). Progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica dell'Istituto (rete in area locale o *Local Area Network*, LAN). Si occupa dello sviluppo e della gestione di: basi dati, applicazioni tecnico-scientifiche e di sistemi informativi gestionali. Progetta, sviluppa e coordina il sito istituzionale dell'Ente e i Progetti ad esso collegati.

Provvede al recupero dell'informazione tecnico-scientifica tramite consultazione in tempo reale di basi di dati bibliografici, banche dati fattuali e altre risorse elettroniche, su richiesta dell'utenza interna ed esterna. Fornisce assistenza, consulenza e servizi mirati all'uso del patrimonio informativo della *National Library of Medicine* (NLM) di Bethesda (USA), in qualità di centro di riferimento nazionale per il *Medical Literature Analysis and Retrieval System* (MEDLARS), sistema di basi e banche dati a carattere biomedico prodotte e/o gestite dalla NLM. Offre un servizio di fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite accordi con fornitori esteri.

Provvede all'acquisizione, gestione e catalogazione di monografie e periodici di ambito biomedico-sanitario in formato cartaceo ed elettronico; raccoglie e diffonde tutta la documentazione ricevuta dalla WHO in qualità di WHO *Documentation Centre* per l'Italia.

Espleta la redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'Istituto sia su supporto cartaceo che online (Annali dell'ISS, Notiziario, serie di rapporti tecnici); cura l'immagine istituzionale; realizza materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS.

Contribuisce in modo rilevante all'offerta formativa dell'Istituto, sia attraverso corsi ECM destinati all'utenza esterna sia con specifici corsi e seminari per utenti interni.

## Resoconto attività 2012

Nel corso dell'anno 2012 il SIDBAE nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, ha svolto le seguenti attività:

*Settore Informatico*

Il Settore Informatico (SI) ha continuato l'attività di collaborazione con i Dipartimenti, i Centri nazionali, i Servizi e l'Amministrazione dell'Istituto finalizzata alla progettazione e realizzazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale.

Le attività più rilevanti, distinte tra infrastruttura e architetture software, sono state:

- Amministrazione e gestione infrastruttura
  - Sistema di posta elettronica istituzionale;
  - Web Farm;

- Database;
- *Active directory* del dominio iss.it;
- Certification authority del dominio iss.it;
- Server applicativi;
- Gestione centrale e rete telefonica;
- Sistema per l'aggiornamento dei sistemi operativi Microsoft dei computer del dominio iss.it;
- Sistema di antivirus;
- *Firewall* di frontiera e interni dell'Istituto;
- LAN degli armadi di rete e delle VLAN;
- *Storage* istituzionale;
- Back-up istituzionali (file system, database e posta elettronica);
- *Blade* server;
- Sistemi monitoraggio sicurezza rete;
- Sistema di gestione dei contenuti (*Content Management System*, CMS);
- Piattaforma *Sharepoint* per i siti di collaborazione;
- Piattaforma DOCEBO e MOODLE per formazione a distanza;
- Piattaforma NetBox per la pubblicazione del sito web istituzionale;
- Piattaforma DotNetNuke per i siti di collaborazione;
- Piattaforma DSpace.

– Servizi
  - Virtualizzazione dei server;
  - Piattaforma per il trasferimento in sicurezza di masse di dati (*File Transfer Protocol*, FTP; *File Transfer Protocol Secure*, FTPS);
  - Collegamenti sicuri tramite tunnel crittografici (*Virtual Private Network*, VPN) tra l'Istituto e varie organizzazioni europee (Progetti EMEA; *Genetics of Healthy Ageing,* GEHA; TwinNet; ECHA);
  - Assistenza utenza rete;
  - Centralino ISS;
  - Sistema anti-SPAM, circa il 95% del traffico mail;
  - Gestione motore di ricerca GOOGLE del sito www.iss.it;
  - Implementazione piattaforma per motore di ricerca NUTCH;
  - *Citrix XenApp* per la pubblicazione via web delle procedure sviluppate *in house*;
  - Sistema di videoconferenza;
  - Corso di inglese autodidattico attraverso piattaforma DOCEBO;
  - Gestione di questionari attraverso piattaforma MOODLE;
  - Formazione in aula didattica informatizzata;
  - SSIS(ETL) (Piattaforma *Integration Service* per estrazione, caricamento e controllo dei dati, *SQL Server Integration Services* for *Extraction, Transformation and Load*);
  - Servizio di videoconferenza attraverso piattaforma web;
  - Sviluppo di software per la gestione di siti di collaborazione.

– Attività istituzionale
  - Adesione come membro, attraverso i suoi specialisti, all'*Information Technology Working Group* (IT WG) per l'Italia dell'EFSA e partecipazione al *Working group on e-protocol submission for OCABR* nell'ambito dell'EDQM;
  - Analisi per la realizzazione del sistema informatico per la conservazione dei documenti informatici e dell'introduzione della fatturazione elettronica;
  - Gruppo di lavoro presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri per l'aggiornamento del DM 8/7/2005 per l'accessibilità agli strumenti informatici.

- Partecipazione al progetto *European Multicentre Tics in Children Studies* (EMTICS).

– Servizi a pagamento
  - Valutazione di conformità alla normativa vigente in materia di accessibilità dei siti web.

– Area sviluppo software (documentale, amministrativo/gestionale, registri, supporto attività di ricerca e controllo documentale)
  - Amministrazione del sito Piramide e della banca dati dei periodici indicizzati da PubMed;
  - Amministrazione dell'applicazione web Base Dati Traduzioni WHO per l'identificazione e recupero di traduzioni in italiano di documenti WHO;
  - Gestione database di bioetica (SIBIL);
  - Gestione database Biblioteca ISS (Sebina);
  - Gestione database dei termini *Medical Subject Headings* (Mesh) e loro traduzione;
  - Gestione del portale sulla privacy;
  - Gestione portale Intranet dell'ISS;
  - Gestione del sito istituzionale e di tutti i progetti ad esso afferenti;
  - Pubblicazione online della letteratura scientifica prodotta dal personale dell'ISS e di altre comunità scientifiche utilizzando una versione personalizzata di DSpace;
  - Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione del servizio di fornitura di documenti non reperibili in ISS (RecDoc);
  - Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione della legislazione nel settore delle sostanze pericolose;
  - Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione delle Linee Guida;
  - Applicativo Intranet e Internet inserito nel Sistema Gestione Qualita per le apparecchiature e i prodotti del Dipartimento di SPVSA.

– Gestionale
  - Amministrazione del Protocollo ISS;
  - Amministrazione della base dati Anagrafica dell'ISS;
  - Amministrazione di applicazione per la elaborazione del Piano triennale;
  - Amministrazione di applicazione per la gestione delle nomine di esperti dell'ISS;
  - Amministrazione di applicazione per la richiesta formazione del personale ISS;
  - Applicativo per la gestione della Formazione esterna;
  - Applicazione web per la gestione delle procedure concorsuali;
  - Attività di controllo;
  - Brevetti;
  - Sviluppo di banche dati e interfacce web per la gestione dell'attività delle Unità operative dell'ISS;
  - Sviluppo e amministrazione di applicazione per la gestione dei servizi a pagamento;
  - Sviluppo e amministrazione di applicazione per la gestione del trattamento economico accessorio del personale;
  - Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per l'aggiornamento e pubblicazione di *curricula vitae*;
  - Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per la raccolta dei dati inerenti i titoli di studio del personale ISS;
  - Sviluppo e amministrazione dell'applicazione per la gestione della sorveglianza sanitaria del personale ISS;
  - Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per la gestione del Bollettino Ufficiale dell'ISS;

- Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per la gestione rischi per la salute e la sicurezza dei lavoratori;
- Applicativo Intranet per la gestione della Sicurezza e Salute dei Lavoratori (SSL).

– Registri
- Registro assuntori GH;
- Registro Protesi anca;
- *Registro Gemelli;*
- Registro Trichinella;
- Registro degli Ipotiroidei congeniti;
- Registro AIDS;
- Registro per i Difetti congeniti della membrana eritrocitaria;
- Registro per il Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD);
- Registro sperimentazione EMTICS.

– Ricerca
- Applicativi web per Laboratorio di Riferimento dell'UE (CRL) per i Parassiti (*Community Reference Laboratory for Parasites*, CRLP);
- Applicativo per il controllo dei dati per le SDO;
- Applicativo per Sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario (ISSIN-HBCR);
- Comunicazioni per l'EDQM;
- Gestione della mortalità in Italia;
- Gestione delle comunicazioni delle Malattie Sessualmente Trasmesse (MST);
- Gestione di iscrizioni a congressi/corsi online e pagamenti;
- Gestione e integrazione dati di un Centro Anti Veleno (CAV);
- Gestione informatica di EUROCARE, studio epidemiologico sulla sopravvivenza dei malati di cancro in Europa;
- Gestione informatica di Concord, studio epidemiologico sulla sopravvivenza dei malati di cancro mondiale;
- Gestione normativa inerente a sostanze cancerogene;
- Gestione web del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale (SEIEVA);
- Progettazione e sviluppo di database per la sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario: Network italiano ISS;
- Progettazione e sviluppo di software per la gestione della rete nazionale dei Registri tumori italiani/europei;
- Progetto per un sistema esperto da utilizzare per facilitare la diagnosi delle malattie rare;
- Sviluppo di banche dati e applicazioni web nell'ambito del progetto di rilevazione dati del Comitato paritetico sul mobbing;
- Sviluppo di banche dati e applicazioni web rilevazione dati per il monitoraggio delle patologie legate all'acqua;
- Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di banca dati Bonifiche;
- Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di banca dati Cancerogeni;
- Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di banca dati Sensibilizzanti;
- Sviluppo di database e applicazione web per la gestione delle fioriture algali;
- Sviluppo di database e applicazione web per la raccolta dati sulla sorveglianza HIV;

– Bioinformatica
- Sviluppo software dedicati alla problematica delle Biobanche;
- Selezione e integrazione di software di diagnostica per immagini;
- Sviluppo dell'infrastruttura hardware e software per l'elaborazione parallela, in particolare per gli studi di genetica basati sul sequenziamento del DNA.

*Settore Documentazione*

Il Settore Documentazione nel corso del 2012 ha svolto i compiti istituzionali di recupero dell'informazione tecnico-scientifica online e di fornitura di documenti non reperibili in Italia. Ha collaborato con il Sistema Nazionale Linee Guida e con il CNMR, svolgendo ricerche mirate alla stesura di linee guida e reperendo la relativa documentazione originale. Ha collaborato con il CSC svolgendo numerose ricerche su archivi online specializzati nel settore. Ha curato l'aggiornamento del Sistema informativo per la bioetica in linea SIBIL, http://www.iss.it/sibi/. Ha partecipato al partenariato *Grundtvig* finanziato dall'UE "Health literacy and health education fostering participation and improving women's and men's health" e ha presentato in collaborazione con il SI il progetto "Health literacy and patient empowerment through the development of an e-health information system" che è stato finanziato dal Ministero della Salute (bando ricerca finalizzata 2010).

Inoltre, in qualità di Centro di riferimento nazionale per il MEDLARS il Settore ha organizzato presso l'Istituto due corsi di aggiornamento ECM sulle modalità di interrogazione del PubMed, anche finalizzate all'elaborazione di linee guida; ha partecipato a corsi ECM organizzati da AO e IRCCS; ha proseguito il lavoro di traduzione dei MeSH e il relativo aggiornamento e revisione dei dati. È proseguita la collaborazione con il Gruppo interdipartimentale Autismo dell'ISS. Ha collaborato con la Rete per l'Eccellenza dell'Italiano Istituzionale (REI), http://ec.europa.eu/dgs/translation/rei/, presentando una relazione nella XII giornata REI a Lussemburgo. Ha inoltre presentato relazioni e poster a convegni nazionali e internazionali. Partecipa alle attività della *European Association of Health Information and Libraries* (EAHIL) di cui è membro eletto dell'*Executive Board* (2013-2016) e ha ricevuto l'incarico, insieme alla Biblioteca dell'ISS, di organizzare la conferenza EAHIL del 2014.

*Biblioteca*

Nel corso del 2012 la Biblioteca ha svolto le seguenti attività:

- acquisizione e gestione di 500 periodici in formato cartaceo con registrazione, trattamento e archiviazione di oltre 4.000 fascicoli;
- acquisizione e gestione di oltre 9.000 periodici in formato elettronico e di numerose banche dati documentali;
- gestione dei contratti consortili per l'accesso a banche dati bibliografiche e testuali;
- gestione dei prestiti per il personale interno dell'Istituto (219 prestiti, 262 solleciti);
- fornitura dei documenti per richieste provenienti dall'esterno (1.473, di cui 143 a pagamento);
- fornitura dei documenti per richieste interne dei ricercatori dell'Istituto (795);
- catalogazione descrittiva e semantica dei volumi monografici pervenuti;
- aggiornamento del catalogo nazionale cumulativo dei periodici (ACNP);
- gestione dei siti web della Biblioteca e del Centro Regionale di Documentazione WHO;
- gestione del servizio di reference e assistenza agli utenti;
- gestione della sala di lettura e dei magazzini librari siti sia nell'edificio principale che nei locali di via Giano Della Bella;
- presentazione dei risultati finali del progetto di recupero del Fondo Rari, in un incontro promosso dall'Associazione Italiana Biblioteche (AIB);
- partecipazioni del personale della biblioteca in qualità di relatori a Congressi sia a livello nazionale che internazionale;
- corso ECM "La Biblioteca in rete: le risorse elettroniche in ambito biomedico" (15-17 ottobre), rivolto agli operatori dell'SSN;
- ciclo di sette seminari destinati al personale dell'Istituto per una migliore conoscenza e approfondimento delle risorse informative;

- partecipazione al Sistema BIBLIOSAN con gestione della convenzione con il Ministero della Salute per l'acquisizione delle risorse elettroniche per tutti i 56 partners coinvolti;
- organizzazione VII Workshop BIBLIOSAN "*Update* e nuove risorse in Biblioteca" (Aula Bovet, 29 novembre 2012)

*Settore per le attività editoriali*

Nel corso del 2012 il Settore per le attività editoriali (SAE) ha espletato le seguenti attività:

- Redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS, su supporto cartaceo e online: *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Rapporti e Congressi ISTISAN*, *Dispense per la scuola*, *I beni storico-scientifici* e altre pubblicazioni. Riguardo agli *Annali*, nel 2012 si è registrato un incremento dell'*Impact Factor* (IF) che testimonia l'accresciuto interesse per gli articoli pubblicati da parte della comunità scientifica internazionale. Si è registrato anche un notevole aumento nella presentazione di articoli rispetto all'anno precedente. Il numero dei lavori non accettati è salito a garanzia della maggiore qualità scientifica. Si è conclusa la gara per l'affidamento della stampa degli *Annali* e il cambiamento di stampatore comporterà maggiori oneri per la redazione. La pubblicazione nelle diverse testate istituzionali è proseguita con regolarità, anche se la tiratura delle singole testate è stata contenuta per motivi di budget. Sono stati prodotti più di 50 *Rapporti ISTISAN*, 12 *ISTISAN Congressi*, e volumi di *Dispense per le scuole* e *Beni storico-scientifici*. È stato prodotto inoltre il volume relativo al Quarto concorso "Il Volo di Pègaso. Raccontare le malattie rare, parole e immagini. In cammino", Supplemento del Notiziario dell'ISS.
- Gestione del database bibliografico delle pubblicazioni prodotte dai ricercatori ISS, con collegamenti al *full-text*, in remoto e in locale, per le pubblicazioni edite dall'ISS e dagli editori che aderiscono alla logica di accesso libero ai risultati della ricerca. Nel 2012 sono state predisposte, in collaborazione con il Settore Informatico, alcune funzioni di *export* dei dati per ottenere report aggiornati sulla quantità e qualità della produzione ISS. Si sono evidenziate alcune criticità rispetto alla gestione tecnica dell'archivio istituzionale DSpace ISS che hanno determinato a novembre 2012 l'inattivazione del sito web di DSpace ISS. Rimane stabile la prospettiva di realizzare la massima valorizzazione della letteratura scientifica prodotta dall'ISS attraverso i canali dell'acceso aperto.
- Produzione grafica e multimediale (poster,immagini e video) a supporto delle attività di ricerca e servizio delle diverse strutture ISS (oltre 500 lavori).
- Produzione di documentazione fotografica digitale di esperimenti e loro risultati; fotografie digitali di oggetti e persone in interno ed esterno; documentazione di eventi e congressi; scansione, digitalizzazione ed elaborazione di stampe e diapositive (circa 6.000 immagini).
- Servizio di stampa e spedizione comprendente documenti, rapporti, biglietti da visita, locandine, poster e rilegatura secondo le richieste delle diverse strutture ISS (per circa 250.000 copie) e di spedizione delle rapporti ISS e del materiale da distribuire nelle mostre/fiere.
- Progetto europeo NECOBELAC (*Network of Collaboration Between Europe and Latin America-Caribbean Countries to spread know how in scientific writing and provide the best tools to exploit open access information for the safeguard of public health*, www.necobelac.eu). Il progetto, coordinato dal SAE, finanziato nell'ambito del VII Programma Quadro della CE, sezione *Science in Society*, si è svolto da febbraio 2009 a luglio 2012. L'attività ha riguardato la realizzazione di una rete di collaborazione tra Europa e America Latina sulla formazione professionale in tema di produzione,

disseminazione e accesso aperto all'informazione scientifica, in particolare in salute pubblica. Nel maggio 2012 si è svolto l'ultimo corso per formatori a Dublino, seguito da tre iniziative di formazione online (*webinars*). Sono proseguite le attività di formazione a livello locale sia in Europa sia in America Latina. Il SAE ha partecipato a conferenze e seminari nazionali e internazionali. Di riflesso, sono aumentate le pubblicazioni del Progetto e le informazioni ai membri della rete NECOBELAC. L'incontro conclusivo tra i partner di Progetto si è svolto a Bruxelles. Il Rapporto ISTISAN 12/26 raccoglie le più importanti attività e risultati del progetto.

– Attività progettuale
  - È stata ideata, predisposta e presentata la proposta di progetto "MAPOS - *Multidimensional APproach to Open Science – through networking and training for Global Health*" che risponde al bando della CE pubblicato nell'ambito del VII Programma Quadro, Sezione *Science in Society*, con scadenza 16 gennaio 2013. La proposta prevede il coordinamento da parte del SAE e la partecipazione di partner di paesi dell'Europa, dell'America Latina e dell'Africa. È previsto il coinvolgimento di ricercatori afferenti a diversi dipartimenti ISS per la realizzazione di specifiche attività del Progetto.
  - È stata ideata, predisposta e presentata dal SAE in collaborazione con il Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione del di AMPP la proposta di progetto "Spiagge sicure - Scuola e ricerca insieme per un percorso di empowerment a tutela della salute" che risponde al bando MIUR Legge 6/2000 pubblicato del 2012.
  - È stato avviato un accordo di collaborazione con l'Accademia delle Scienze detta dei XL per uno studio congiunto della figura del Prof. Marini Bettolo, già Direttore dell'ISS e presidente dell'Accademia delle Scienze. La Convenzione intitolata "Valorizzazione del patrimonio storico-culturale dell'ISS. Il curaro degli Indios da veleno a farmaco" è stata perfezionata nel 2013.
– Attività di cooperazione internazionale
  - Partecipazione ai lavori preparatori e stesura dell'Accordo Quadro di collaborazione tecnico-scientifica tra l'ISS, l'Istituto Nazionale per l'Assicurazione e gli Infortuni sul Lavoro (INAIL), il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario della Regione Lazio (DEPLazio) e la *Universidad Tecnológica Equinoccial* (UTE) di Quito/Ecuador per lo sviluppo di ricerche di comune interesse, attività di formazione, diffusione in accesso aperto dell'informazione scientifica, rientranti soprattutto nell'area Ambiente e Salute. Le attività previste dal suddetto Accordo prenderanno avvio nel 2013.
– Attività di carattere storico
  - Recupero e conservazione degli strumenti di interesse storico-scientifico dell'ISS. È proseguita la ricognizione degli strumenti scientifici di proprietà dell'ISS situati nei locali di deposito, di tutto il materiale elettronico ad essi relativo (schede inventariali e altro) e stesura di un catalogo cumulativo. Circa una ventina di strumenti sono stati assegnati alla Sala Rari della Biblioteca dove vengono valorizzati ed esposti al pubblico.
  - Collana "I beni storico-scientifici dell'ISS". Pubblicazione (anche come co-autore) e diffusione del quaderno n. 9 intitolato "Le problematiche scientifico-sanitarie correlate all'amianto: l'attività dell'ISS negli anni 1980-2012"; il personale del SAE ha inoltre partecipato alla presentazione di questo volume nell'ambito della II Conferenza Governativa sulla Patologie Asbesto-correlate che ha avuto luogo il 22-24 novembre 2012 a Venezia. Altri fascicoli sono stati messi in produzione e programmati il nel

2013 ("Il curaro degli Indios da veleno a farmaco. Il ruolo di G.B. Marini Bettòlo" e un volume sul Laboratorio di Fisica dell'ISS).
- Video storici. È stata realizzata una intervista sui primi calcolatori utilizzati in ISS.
- Archivio fotografico. È proseguita la scansione di foto storiche, ad opera di un ospite del SAE.
- Beni di interesse storico e artistico. È terminata la ricognizione, lo studio e la ripresa fotografica dei beni di interesse storico artistico dell'ISS nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra l'ISS e il Ministero per i Beni e le Attività Culturali (Soprintendenza Speciale per il Patrimonio Storico Artistico ed Etnoantropologico e per il Polo Museale della città di Roma). Tale accordo è finalizzato alla ricognizione del patrimonio d'interesse storico e artistico di proprietà dell'ISS e, in particolare, allo studio degli oggetti non ancora documentati dislocati all'interno delle varie strutture: *dipinti, sculture e altri oggetti d'arte dei secoli XIX e XX. Ciò anche ai fini* dell'adeguamento dell'ISS alla normativa sul patrimonio culturale, DL.vo 42/2004. Si è proceduto al rinnovo di un anno di questa convenzione per poter completare la catalogazione dei beni. Si prevede la pubblicazione di un catalogo dei beni di interesse artistico schedati in ISS.

– Promozione dell'immagine istituzionale
  - Partecipazione a eventi pubblici con un proprio stand espositivo (Terza Conferenza Nazionale sulla Ricerca Sanitaria a Cernobbio, 4ª Conferenza Nazionale sulla Formazione Continua in Medicina a Cernobbio, e 7° Forum Risk Management in Sanità/1° Forum Internazionale Sviluppo Ambiente e Salute ad Arezzo). In occasione delle manifestazioni sono stati prodotti video promozionali delle attività ISS.

– Attività di divulgazione scientifica rivolte alle scuole
  - In collaborazione con docenti di istituti di istruzione secondaria e ricercatori presso i Dipartimenti di SPVSA, MIPI ed EOMM. Per l'anno scolastico 2011-2012, è stata organizzata la seconda edizione dell'iniziativa dal titolo "I martedì scuola&salute" con una serie di incontri di formazione destinati ai docenti delle scuole per fornire spunti per un'azione didattica.
  - In occasione della XXII Settimana della cultura scientifica e tecnologica promossa dal MIUR, è stato organizzato, in collaborazione con i Dipartimenti di TES, MIPI, AMPP e CNESPS e il Centro Nazionale ONDICO, il seminario "La salute nell'astuccio 2". Dall'ISS spunti per un'azione didattica destinato agli studenti degli istituti di istruzione secondaria superiore.
  - È proseguita la partecipazione al Progetto europeo "e-Bug" in collaborazione con il Dipartimento di MIPI.

– Organizzazione di Convegni ISS
  - È stato organizzato il IV Convegno "Storie e memorie dell'Istituto Superiore di Sanità", 28 marzo 2012 con l'obiettivo di favorire il recupero della storia dell'Istituto e la promozione dell'immagine dell'Ente. È stata allestita una mostra di sculture di Giovanni Nicolini (1872-1956), di proprietà dell'Istituto, e è stata presentata una selezione di foto "L'ISS: 100 immagini di storia".

– Partecipazione attiva alle manifestazioni congressuali di interesse per il settore
  - Nell'ambito della *European Association of Science Editors*, il personale SAE ha avuto ruoli di responsabilità nel *Publication Committeee* e nel *Council*.
  - Nell'ambito della *European Association of Health Information and Libraries*, il personale del SAE ha avuto ruoli di responsabilità nell'*Editorial Board*, nel *Council* e nell'organizzazione dei convegni annuali.

- Il SAE ha collaborato all'organizzazione del convegno internazionale "*EMMILE in libraries (and beyond)*", *European Meeting on Media and Information Literacy Education*, dal 27 al 29 febbraio 2012 a Milano.

– Attività di traduzione in italiano di linee guida e di altri documenti di rilievo nel settore dell'editoria scientifica. In particolare, è stato curato l'aggiornamento delle Linee guida dell'EASE per gli autori e i traduttori di articoli scientifici in lingua inglese.
– Partecipazione al gruppo di lavoro per l'elaborazione di un sistema di valutazione delle biorisorse, denominato *Bioresource Research Impact Factor* (BRIF), nell'ambito del progetto europeo BBMRI. Il sottogruppo *BRIF and journal editors*, di cui fa parte il personale SAE, ha continuato la sua attività di sensibilizzazione rivolta agli editori di riviste scientifiche con l'obiettivo di facilitare la rintracciabilità e citabilità delle biobanche negli articoli scientifici e giungere a una loro standardizzazione. Sono stati contattati e sensibilizzati l'*International Committee of Medical Journals* (ICMJE), il *Committee on Publication Ethics* e la *European Association of Science Editors*. Alcuni risultati delle attività sono stati presentati nel corso di Convegni internazionali.
– Organizzazione, in collaborazione con il CNMR, del quarto concorso artistico letterario "Il volo di Pegaso" (pubblicazione del volume contenente tutti gli elaborati presentati al Concorso e allestimento di una mostra). La competenza editoriale del SAE è stata richiesta per la nuova rivista *Rare Diseases and Orphan* Drugs che sarà prodotta nel 2013.
– Collaborazione alla REI promossa dalla Commissione europea (Dipartimento italiano della DG Traduzione), nell'ambito del Gruppo di lavoro "terminologia medica", e al sistema informativo SIBIL (Sistema Informativo per la Bioetica In Linea).
– Collaborazione ai lavori della *European Science Foundation* per la produzione del Science briefing "Open access in biomedical research", 2012.
– Partecipazione alla *task force* italiana del Progetto europero MedOAnet (*Coordinated Open Access policies and strategies in Mediterranean Europe*, www.medoanet.eu) per contribuire alla definizione di una normativa italiana a favore dell'accesso aperto alle pubblicazioni e dati della ricerca.
– Partecipazione ai lavori dell'ESCO *Reference Group* "*Healthcare and social work activities*", in collaborazione con il Settore Documentazione ISS, per la costituzione di una terminologia internazionale delle professioni finalizzata a favorire la mobilità dei lavoratori in Europa, sotto l'egida della CE (*DG Employment, Social Affairs and Inclusion e DG Education and Culture*).

# Descrizione dei Settori

## Settore I – Informatica

Il Settore Informatica progetta sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri nazionali e i Servizi dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere internazionale.

Esplica, inoltre, le seguenti attività:

– gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispone i collegamenti WAN;
– progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica dell'Istituto (LAN);
– si occupa dello sviluppo e della gestione di: basi dati, applicazioni tecnico-scientifiche e di sistemi informativi gestionali;

- progetta, sviluppa e coordina il sito istituzionale dell'Ente e i Progetti ad esso collegati;
- effettua seminari e corsi di formazione rivolti al personale interno e dell'SSN.

## Settore II – Documentazione

Il Settore Documentazione ha come compito istituzionale il reperimento dell'informazione tecnico-scientifica disponibile online e la fornitura di documentazione in formato elettronico.

Realizza e gestisce basi dati tra cui il Sistema informativo per la bioetica in linea: http://www.iss.it/sibi/ e Piramide, Periodici in rete dell'area medica: http://www.iss.it/pira/.

È il centro di riferimento nazionale per il MEDLARS, e per il sistema DOCLINE della NLM di Bethesda, USA. In tale veste:

- effettua la fornitura di documenti non reperibili in Italia tramite il sistema DOCLINE della NLM, sia per l'utenza interna che, a pagamento, per quella esterna;
- svolge attività di assistenza e consulenza e organizza corsi di perfezionamento e aggiornamento sulle caratteristiche e le modalità di interrogazione del sistema MEDLINE/PubMed;
- ha realizzato e cura l'aggiornamento della traduzione italiana dei MeSH http://www.iss.it/site/Mesh/.

Il Settore partecipa come leader del *Work Package* 4 al progetto europeo Ethicsweb http://www.ethicsweb.org/, per la realizzazione di un centro europeo di documentazione in bioetica.

## Settore III – Biblioteca

La Biblioteca opera a supporto dell'attività svolta dall'Istituto e è specializzata nella documentazione scientifica di ambito biomedico-sanitario. Raccoglie e diffonde inoltre tutta la documentazione ricevuta dalla WHO, in qualità di *WHO Documentation Centre* per l'Italia. Acquisisce, gestisce e cataloga ogni anno oltre 2.200 periodici in formato cartaceo e oltre 6.000 informato elettronico e circa 2.000 pubblicazioni monografiche. Organizza corsi di formazione certificati ECM sull'informazione e la documentazione biomedica. Svolge servizio di fornitura documenti sia per gli utenti interni che, a pagamento, per quelli esterni. Partecipa alle attività nazionali di fornitura dei documenti (Servizio NILDE) e di catalogazione e localizzazione dei periodici (ACNP). È inoltre coinvolta, con un ruolo centrale, nel Sistema BIBLIOSAN per la condivisione delle risorse tra i 56 istituti di ricerca afferenti al Ministero della Salute.

## Settore IV – Attività Editoriali

Il Settore Attività Editoriali esplica le proprie attività nei seguenti ambiti:

- redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS sia su supporto cartaceo che online (Annali dell'ISS, Notiziario, Rapporti e Congressi ISTISAN, Dispense per la scuola, I beni storico-scientifici dell'ISS e altre serie di rapporti tecnici);
- gestione della base dati bibliografica relativa alle pubblicazioni prodotte dai ricercatori dell'Istituto e dell'archivio digitale DSpace ISS (www.dspace.iss.it);
- progetti europei e nazionali;
- cooperazione internazionale finalizzata alla promozione dell'accesso aperto e della diffusione dell'informazione scientifica in salute pubblica;
- realizzazione di materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS;

- attività di divulgazione scientifica rivolta alle scuole;
- iniziative per la conservazione del patrimonio storico-documentario e degli strumenti di interesse museale dell'ente e per il recupero della memoria orale;
- cura dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici e predisposizione di pagine pubblicitarie;
- predisposizione di relazioni sull'attività istituzionale.

# UFFICI DELLA PRESIDENZA

## Segreteria del Presidente

La Segreteria del Presidente svolge attività di supporto all'espletamento dei compiti del Presidente, provvedendo al coordinamento delle relative funzioni.

A termini di legge il Presidente è tenuto a predisporre il Piano triennale dell'Istituto e la Relazione annuale dell'attività. A tal fine la Segreteria ha individuato, all'interno dell'Istituto, le professionalità idonee con cui collaborare per l'organizzazione e la stesura di queste due pubblicazioni ufficiali. Sono state focalizzate le informazioni utili da presentare e conseguentemente è stato progettato e realizzato un sistema informatico *ad hoc* che consente di introdurre i dati relativi all'attività espletata e a quella progettuale.

Tale attività prevede: scelta delle informazioni da presentare e analisi delle modalità di presentazione delle stesse; progettazione e creazione di un sistema informatizzato e online per reperire tali informazioni e per la successiva gestione dei dati immessi; assistenza al personale preposto all'input dei dati; controllo e collazione finale del materiale; creazione di grafici e tabelle riepilogativi dei dati ottenuti; organizzazione e presentazione dei dati nelle pubblicazioni ufficiali dell'Istituto (Relazione annuale dell'attività dell'Istituto, Piano Triennale e suo aggiornamento annuale) e come divulgazione al personale dell'Istituto nella forma di rendicontazione dei risultati delle attività scientifiche, di controllo, di consulenza, di formazione, di *expertise* svolte da ogni struttura operante in Istituto.

Nello specifico, nel corso del 2012, è stata pubblicata nella serie dei Rapporti Istisan (12/17) la "Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2011", grazie all'ausilio di un applicativo web messo a disposizione di tutte le strutture tecnico-scientifiche dell'Istituto. La progettazione e la messa in opera di tale applicativo web è stata curata dalla Segreteria della Presidenza in stretta collaborazione con il Settore Informatico del SIDBAE. Tale applicativo rende interrogabili e utilizzabili molte delle banche dati già presenti in ISS, quali quelle della matricola (con le informazioni relative al ruolo e all'ubicazione del personale), del SAE (con la lista completa di tutte le pubblicazioni dei ricercatori con relativo *impact factor*), dell'ufficio brevetti e servizi a terzi (con tutte le attività brevettuali e di controllo, valutazione, parere tariffate), del Sistema Contabile Integrato (SCI), con cui sono gestite finanziariamente tutte le linee di ricerca dell'ISS, dell'ufficio protocollo generale e archivio (con tutta la corrispondenza in entrata e in partenza dall'Istituto, scannerizzata e classificata) e infine quella della Presidenza stessa relativa alle designazioni degli esperti per i vari comitati, ispezioni, ecc. Con l'introduzione in rete di tale sistema si sono raggiunti due preziosi risultati: da una parte la Presidenza ha lo strumento idoneo per poter procedere alla rendicontazione annuale delle attività tecnico-scientifiche con omogeneità e attendibilità; dall'altra parte le strutture dell'Istituto possono facilmente consultare le banche dati sopra dette e così gestire operativamente la propria attività quotidiana.

Come per la rendicontazione annuale, così anche per il Piano triennale si è dato il via a un'azione sinergica fra le strutture scientifiche dell'Istituto, la Presidenza e il Settore Informatico, che hanno dato assistenza organizzativa e tecnica per l'input dei dati a tutte le strutture coinvolte. Nel corso del 2012 è stato pubblicato il nuovo Piano Triennale dell'ISS 2012-2014.

Inoltre, la Segreteria coadiuva il Presidente nella gestione dell'attività di ricerca dell'ISS. Tale gestione riguarda l'intero percorso dei progetti dalla emanazione e/o divulgazione del bando, dalla individuazione delle procedure per la loro compilazione e trasmissione, alla loro

raccolta, elaborazione e predisposizione per il successivo inoltro a eventuali referee. Tali fasi sono corredate dalla gestione delle informazioni e della documentazione fino alla finale approvazione dei progetti da parte degli organi preposti.

Nel 2012 è stato fornito supporto alla trasmissione della documentazione richiesta per l'erogazione del finanziamento all'ISS nell'ambito del Bando 2010 ricerca sanitaria finalizzata del Ministero della Salute e Giovani Ricercatori e sono state curate le procedure relative alla partecipazione al Bando per la ricerca sanitaria finalizzata 2011.

Per quanto riguarda il Programma CCM 2012 la Segreteria del Presidente ha curato le procedure relative alla presentazione delle "lettere d'intenti" e la successiva trasmissione ufficiale al Ministero della Salute dei progetti ritenuti congrui.

Nel 2012 la Segreteria ha contribuito alle attività inerenti la trasmissione della domanda del progetto Health Italy Cluster (HIC) per l'"Avviso Sviluppo e potenziamento di Cluster Tecnologici Nazionali" di cui al DD 257/Ric del 30/5/2012 emanato dal MIUR.

La Segreteria coadiuva i ricercatori nelle procedure di presentazione di progetti per l'UE, gli NIH americani e altre istituzioni sia pubbliche che private.

La Segreteria gestisce la propria attività attraverso un sistema informatico integrato, realizzato dal Servizio Informatico e costruito per le specifiche esigenze della Presidenza.

Tale sistema, corredato di una etichettatrice per il riconoscimento dei documenti e di uno scanner per l'acquisizione e archiviazione ottica degli stessi, è un database relazionale che permette di svolgere le seguenti attività:

- redazione dei documenti;
- protocollo informatico;
- gestione dell'archivio sia corrente che di deposito attraverso la creazione di un complesso sistema di classificazione ad albero;
- interrogazione di tale archivio su tutti i record;
- gestione informatizzata delle relazioni all'interno e all'esterno dell'Istituto sia in territorio nazionale che internazionale.

La Segreteria provvede anche alla designazione ufficiale degli esperti richiesti dalle varie istituzioni appartenenti all'SSN e da altri organismi statali e regionali nonché da comitati e gruppi di lavoro operanti sia in Italia che all'estero. Tale attività di *expertise* viene costantemente tenuta aggiornata tramite un sistema informatico che può essere interrogato anche a livello periferico dai vari Dipartimenti, Centri e Servizi.

La Segreteria coordina altresì le attività connesse alle Interrogazioni Parlamentari, compresa l'assegnazione agli uffici competenti, la verifica delle risposte nei tempi richiesti, la sottoscrizione del Presidente e il successivo inoltro ai preposti uffici del Ministero della Salute. Provvede, inoltre, al coordinamento delle attività relative alle *Question Time* nei tempi estremamente limitati (2-4 ore) richiesti dal Ministero.

La Segreteria inoltre si occupa di:

- identificare le procedure necessarie all'espletamento dei compiti istituzionali;
- preparare e realizzare le diapositive, attraverso l'idoneo sistema informatico, da presentare a convegni e conferenze cui il Presidente è chiamato a partecipare nel suo ruolo istituzionale;
- registrare informaticamente, verificare il rispetto procedurale e scaricare tutte le pratiche relative all'attività istituzionale che pervengono alla firma del Presidente;
- svolgere tutte le attività relative alla gestione e all'organizzazione degli impegni del Presidente: pianificazione di viaggi in Italia e all'estero, predisposizione della documentazione, contatto con il personale interno ed esterno all'Istituto.

Il DL.vo 150/2009 ha istituito per il sistema di valutazione e misurazione delle performance un organismo centrale denominato Commissione Indipendente per la Valutazione, la

trasparenza e l'integrità delle amministrazioni pubbliche (CIVIT) e lo stesso Decreto prevedeva che ogni amministrazione si dotasse di Organismo Indipendente di Valutazione (OIV) in sostituzione dei servizi di controllo interni. In relazione a tali obblighi, per la parte concernente l'ISS, la Segreteria della Presidenza nei primi mesi del 2011 ha collaborato per gli aspetti segretariali all'organizzazione delle riunioni dell'OIV, istituito con Decreto del Presidente dell'Istituto in data 10/5/2010. In data 3/3/2011 con Decreto del Direttore Generale dell'ISS è stato costituito presso l'ISS il "Gruppo di lavoro per l'attuazione degli adempimenti previsti dal DL.vo 150/2009". La Segreteria della Presidenza ha quindi fornito al Referente nominato dall'ISS tutte le delibere e le informazioni relative alle attività di loro competenza pervenute dalla CIVIT.

La Segreteria si è occupata dell'organizzazione del Convegno "Programmazione sanitaria e innovazione. Un concorso di idee" (ISS, 9 maggio 2012) che si è inserito in una serie di eventi che l'ISS sta promuovendo per stimolare una riflessione più ampia sulla complessità che governa le questioni relative alla tutela della salute pubblica e sull'importanza della programmazione sanitaria.

# Ufficio per le Relazioni Esterne

L'Ufficio progetta e organizza attività di formazione e aggiornamento per il personale dell'SSN e di enti e organi di promozione e tutela della salute che rispondano ai temi prioritari della sanità pubblica e delle azioni collegate, coerentemente con le linee di sviluppo stabilite dal Ministero della Salute. I corsi sono realizzati in collaborazione con regioni, Università e istituzioni a carattere scientifico. Vengono, inoltre, promossi scambi scientifici a livello nazionale e internazionale, spesso in collaborazione con le Agenzie delle Nazioni Unite, organizzando convegni, conferenze, accordi bilaterali di cooperazione e ospitando delegazioni scientifiche o singoli ricercatori. In tutti i settori di intervento vengono svolte ricerche ed elaborate pubblicazioni.

## Resoconto attività 2012

L'attività relativa all'anno 2012 è descritta di seguito:

- Formazione

  L'Istituto come Provider accreditato del progetto ECM ha organizzato 67 eventi con un'assegnazione di crediti a 2.542 partecipanti e 181 docenti/relatori.

  Nell'ambito dell'attività convegnistica, sono state organizzate 62 manifestazioni con un'affluenza di circa 7.500 partecipanti.

  Al progetto CCM "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'ISS costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle PA generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione", hanno aderito e collaborato 13 Regioni e una PA.

  È continuata la collaborazione con il Ministero della Salute per la progettazione di un percorso di formazione di alta specializzazione per la gestione di problematiche complesse nel settore della Sanità Pubblica.

  È allo studio una collaborazione con Ministero della Salute in relazione al *Work Package* sulla valutazione globale della *Joint Action EU SHIPSAN ACT* della CE.

  Sono proseguite le collaborazioni in ambito formativo e di ricerca operativa con la Regione Sardegna, la Regione Toscana e con diverse ASL del territorio nazionale.

È proseguita la collaborazione con il LIUC di Varese e con L'Università di Medicina di Firenze e con la FADOI, nell'ambito della seconda edizione del Master di secondo livello in Governo clinico per la Medicina Interna.
È stata consolidata la collaborazione con l'Università Sapienza di Roma per la gestione delle attività di tirocinio e stage.
È stato siglato un accordo di collaborazione in tema di formazione al management sanitario con l'Università degli Studi di Salerno.

- Attività di ricerca
  Sono state promosse e condotte attività di ricerca sui sistemi formativi nell'ambito di diversi progetti (valutazione dell'azione formativa, sviluppo di curricula formativi, utilizzo e sviluppo di metodi didattici andragogici e tecnologie FAD) e di organizzazione e funzionamento dei servizi sanitari (disturbo del comportamento alimentare, relazione tra salute e ambiente, implementazione di riforme sanitarie).
- Attività internazionali
  Oltre alle attività di studio e scambio di ricercatori, stage e tirocini proseguiti con i paesi industrializzati, sono state mantenute le attività di assistenza tecnica organizzativa e/o didattica in vari paesi in transizione e in via di sviluppo, partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero Affari Esteri per attività relative a collaborazioni internazionali; partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione internazionale inclusa l'attivazione di un Memorandum di collaborazione con la struttura del Governo Israeliano (MATIMOP) incaricata del trasferimento tecnologico dalla ricerca ai processi produttivi.

# Ufficio Stampa

In ottemperanza alla legge 150/2000, l'Ufficio Stampa, nel 2012, ha curato i rapporti con gli organi di stampa promuovendo l'attività dell'ISS. In quest'ambito sono stati elaborati 13 comunicati stampa e relativi *press release* riguardanti l'intera attività dell'Istituto, dai progetti di ricerca alle attività di monitoraggio epidemiologico alle pubblicazioni su *peer review*. Nell'ambito della cura dei rapporti con gli organi di stampa ha promosso interventi firmati dagli esperti dell'Istituto relativamente alle aree di competenza dei Dipartimenti e dei Centri.

Le maggiori agenzie di stampa nazionali (Ansa, Adnkronos e Agi) hanno trasmesso più di 1800 notizie d'agenzia riguardanti l'Istituto, soprattutto in relazione ad eventi e convegni nazionali ed internazionali promossi dall'ISS. La Rassegna Stampa ha testimoniato l'attenzione dei media verso il nostro Istituto mostrando ben 2150 citazioni su tutti i quotidiani nazionali. I media nazionali, non solo la carta stampata ma anche radio e tv, hanno dedicato particolare attenzione sia ai progetti strategici che ai risultati delle ricerche, ma soprattutto sulla attività istituzionale per le alte competenze tecniche e scientifiche.

In occasione della Giornata Mondiale delle Malattie Rare l'Ufficio Stampa ha organizzato uno spettacolo con ingresso gratuito al Teatro Quirino, "Controvento", nato da un progetto in collaborazione con il Ministero della Salute "Sulle ali di Pegaso-un progetto per spiegare le malattie rare". Il progetto coinvolge anche le scuole, con la collaborazione del MIUR; sia il volume "Controvento" che lo spettacolo sono approdati negli istituti scolastici, nell'intento di "trasferire" nelle scuole italiane la giornata mondiale delle malattie rare e far convogliare le energie creative degli alunni in "prodotti" artistici ispirati a questo tema da realizzarsi nella massima autonomia, stimolando la creatività degli alunni su questa complessa problematica e favorendo assi portanti dell'educazione alla convivenza civile quali l'integrazione e la comprensione del "diverso". Infine, per favorire la diffusione delle notizie relative al progetto,

l'Ufficio Stampa ha attivato un profilo su Facebook "Sulle Ali di Pegaso", tutto ciò per creare degli strumenti per sensibilizzare istituzioni, parti sociali e le Associazioni dei pazienti affetti da malattie rare. Nel corso dell'anno, il materiale pubblicato sul "Canale Ufficio Stampa" nella home page del sito dell'Istituto è stato ampiamente consultato e utilizzato dagli operatori dei Media per un approfondimento tematico sulle attività dell'Istituto articolato in più sezioni. Nel sito, infatti, periodicamente viene pubblicato con un *alert* ai giornalisti in occasione dell'aggiornamento, un "Primo Piano" che contiene materiale divulgativo su studi e attività dell'Istituto. Nel sito dell'Ufficio Stampa, inoltre, è disponibile, per tutti gli utenti dell'Istituto, una rassegna stampa tematica che, oltre a un resoconto di quanto pubblicato dai media sull'Istituto, offre una panoramica, divisa in diverse aree, di quanto pubblicato su temi di ricerca, salute e politica sanitaria.

La Tabella 1 esplica in numeri l'attività svolta dall'Ufficio Stampa nell'anno 2012.

**Tabella 1. Attività svolta dell'Ufficio Stampa nel 2012**

| Tipologia di comunicazione | n. | |
|---|---|---|
| Comunicati Stampa | 13 | |
| Cartelle Stampa | 13 | |
| Interviste audio e video | 470 | |
| Agenzie Stampa nazionali | 1870 | |
| Rassegna Stampa | 39850 | *(articoli lavorati)* |
| Primi Piani ISS | 2150 | *(articoli sulle testate)* |
| | 925 | *(articoli sulle maggiori testate)* |
| Canale "Ufficio Stampa" | | |
| Argomenti trattati in: | | |
| *Primo Piano* | *26* | |

# Unità di bioetica

In ottemperanza al suo ruolo principale, l'Unità di Bioetica ha fornito consulenze e pareri al Presidente, ai Dipartimenti e ai Centri Nazionali dell'ISS.

L'Unità di Bioetica ha fornito consulenze e pareri anche ad altre istituzioni, con le quali l'ISS ha rapporti di collaborazione o è in contatto: ha l'incarico di esperto, per temi che le competono, presso il Consiglio Superiore di Sanità; ha fornito pareri al Ministero della Salute, al Comitato Nazionale per la Bioetica, al Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita, nonché ad altre istituzioni.

Come membro della Pontificia Accademia per la Vita ha partecipato ai lavori istituzionali e al gruppo di lavoro sulle cellule staminali cordonali presso la stessa Accademia.

Ha partecipato, con ruolo di membro, ai comitati etici di enti di ricerca nazionali, tra cui l'ISS, e di Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico.

Ha partecipato, come membro, a commissioni e gruppi di lavoro operanti presso il Centro Nazionale Trapianti: la Consulta Tecnica Permanente per i Trapianti, la Commissione Nazionale per il Programma di Trapianto di rene incrociato, la Commissione per la Definizione dei Criteri di Allocazione dei Reni, il Gruppo Tecnico Multidisciplinare per l'autorizzazione alla conservazione del sangue ad uso autologo-dedicato nel caso di particolari patologie (Decreto Ministeriale 18 novembre 2009).

Ha partecipato, come membro, al Gruppo Interdipartimentale di Oncologia dell'ISS.

Ha partecipato, come responsabile di un'unità operativa, al progetto "Revisione della nosografia degli stati vegetativi: applicazione di metodiche di analisi del comportamento a soggetti in coma e stato vegetativo" (Ministero della Salute).

Ha partecipato, come *Ethics Advisor* incaricato per lo *European Research Council*, al progetto "The impact of DEmographic Changes on Infectious DisEases transmission and control in middle/low income countries, DECIDE", coordinato dall'Università Bocconi.

Ha partecipato, come esperto di bioetica, al progetto "BBMRI: Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure".

Ha partecipato a gruppi di lavoro della Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione cellulare (SIdEM), del Gruppo Italiano di Midollo Osseo (SIDEM) e del Centro Nazionale Sangue.

L'Unità di Bioetica ha svolto attività didattica presso l'ISS, la Corte di Cassazione e altre istituzioni, e con incarichi universitari.

Ha avuto la responsabilità della rubrica "Etica della Biologia" del periodico *Biologi Italiani* e il ruolo di membro dei comitato editoriale del *Journal of Clinical Research and Bioethics*.

Nel corso del 2012 il responsabile dell'Unità di Bioetica ha prodotto alcune decine di pubblicazioni, che hanno contribuito in modo rilevante all'impact factor cumulativo dell'ISS. Ha inoltre svolto il ruolo di reviewer per varie riviste internazionali. Ha svolto lezioni magistrali su invito a congressi e convegni.

Ha partecipato, per la parte di bioetica, alla presentazione di progetti di ricerca che sono stati valutati e approvati dalla Commissione Europea e che saranno attivati nei prossimi mesi.

# DIREZIONE GENERALE

Nel corso del 2012 la Direzione Generale ha esercitato i compiti istituzionali assegnati dall'ordinamento vigente, consistenti nell'esercizio dell'attività di controllo, nella predisposizione del bilancio dell'Ente e altresì ha dato attuazione alle deliberazioni del Consiglio di Amministrazione.

Nell'ambito dell'attività ordinaria ha garantito il costante e corretto svolgimento delle relazioni con le organizzazioni sindacali, procedendo a numerose assunzioni in ruolo malgrado la riduzione delle risorse di bilancio a disposizione per tale finalità.

L'attività della Direzione Generale è proseguita sulla linea d'azione tracciata negli anni precedenti e in linea con gli obiettivi triennali programmati per il triennio 2012-2014.

È seguitato altresì il processo di revisione dei principali procedimenti amministrativi che avevano rilevato criticità in seguito all'analisi effettuata nel 2008-2009.

A tale proposito sono state emanate talune disposizioni con l'intento di rivedere processi lacunosi ma di fondamentale importanza per il corretto funzionamento dell'Ente.

È stato redatto un apposito regolamento per l'ammissione alla frequenza dell'ISS da parte di *tipologie di frequentatori non inseriti, né inseribili nell'organico dell'Ente in quanto occasionali,* gratuiti, su base volontaria e non aventi finalità di prestazione lavorativa bensì di istruzione, studio e ricerca. L'ingresso di tali tipologie di frequentatori presso i laboratori dell'Ente risultava demandato all'autonomia delle unità dipartimentali, svincolato dal controllo della gestione centrale, controllo finalizzato alla tutela di tutte le tipologie di stakeholder interni dai rischi potenziali e concreti riscontrabili in luoghi dove si svolgono attività di sperimentazione con utilizzo di sostanze pericolose per la salute.

La regolamentazione di questo processo, che di per se si pone come una disciplina semplice per l'accesso a luoghi deputati per loro natura e finalità anche alla diffusione e alla condivisione delle conoscenze, si è rilevata comunque non di facile attuazione, in un sistema straordinariamente aperto, ma altresì altrettanto scarsamente organizzato.

La previsione delle coperture assicurative, l'adozione di appositi titoli di ingresso distinti per tipologie e per durata dell'autorizzazione ha comportato, da parte del competente Ufficio III della Direzione del Personale, un'ingente revisione dei titoli in uso e una loro rimodulazione sulla base delle nuove disposizioni.

Ciò permetterà in futuro di monitorare e pesare, a livello complessivo e non già del singolo dipartimento, l'importante ruolo di tutoraggio che i ricercatori dell'Istituto svolgono nei confronti delle nuove professionalità (quali titolari di borse di studio – studenti che svolgono tesi di laurea – neo laureati che praticano tirocini) che si affacciano sul mercato del lavoro e sul mondo della ricerca scientifica nel campo della sanità pubblica.

Altresì è stata regolamentata la procedura per la mobilità interna del personale di ruolo dell'ISS, e per il personale a tempo determinato, al fine di procedere agli spostamenti di risorse umane tra le unità organizzative dell'Ente secondo criteri oggettivi legati al fabbisogno, in relazione alle attività svolte. La proceduralizzazione di questa dinamica risponde all'esigenza di rendere trasparente, sia nei confronti delle strutture, sia nei confronti dei dipendenti stessi, che manifestano la volontà di scegliere percorsi lavorativi e di carriera alternativi, i movimenti di risorse umane all'interno dell'Ente. La razionalizzazione e la trasparenza dell'azione amministrativa, anche in questo caso, ha permesso il superamento di logiche particolaristiche e di settore, che in assenza di un sistema regolamentato e oggettivo, rischiano di prevalere a dispetto dell'efficienza e dell'efficacia della stessa.

La Direzione ha proseguito altresì nell'attività di rendicontazione agli stakeholder avviata nel 2010, realizzando l'aggiornamento del bilancio di sostenibilità dell'Ente per l'anno 2011 e avviando la rendicontazione per la stesura dell'edizione 2012.

## Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali

Nel corso del 2012 l'attività della Direzione Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali è stata improntata essenzialmente allo studio e all'adeguamento dell'azione amministrativa alla cospicua produzione normativa emanata per il settore pubblico la cui continua evoluzione ha richiesto una particolare attenzione.

Nello specifico, la Direzione centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali ha provveduto al completamento delle procedure concorsuali autorizzate con DPCM del 30/11/2010 e alle successive assunzioni da esse scaturite, autorizzate con DPCM del 09/10/2012.

Il DPCM autorizzatorio ha riguardato il numero massimo di assunzioni possibili in considerazione dei due *turn over* resisi disponibili (2009 e 2010) per un totale di 105 unità.

Nel secondo semestre dell'anno, particolare attenzione è stata rivolta alla direttiva n. 10 del 24 settembre 2012 della Presidenza del Consiglio dei Ministri, che ha emanato le linee di indirizzo e i criteri applicativi del Decreto Legge 6 luglio 2012, n.95, convertito con modificazioni dalla legge 7 agosto 2012, n. 135 sulla "Riduzione delle dotazioni organiche delle Pubbliche Amministrazioni, *Spending Review*".

In questa prima fase l'Istituto, adempiendo a quanto richiesto dal Dipartimento della Funzione Pubblica, ha provveduto a formulare una proposta di taglio del 10% della dotazione organica del personale dei livelli (eccetto ricercatori e tecnologi) e del 20% della dotazione organica dei dirigenti, proposta che è stata inviata al ministero vigilante per consentire a quest'ultimo di procedere alle elaborazioni sulla compensazione verticale.

In una seconda fase, oltre alle suddette percentuali, sono stati operati ulteriori tagli imposti dal Ministero della Salute.

Attraverso un'attenta analisi della dotazione organica, dei presenti in servizio e delle assunzioni derivate da procedure concorsuali avviate, si è provveduto a formulare al Ministero della Salute la proposta definitiva di taglio.

Tale proposta, approvata dal Ministero vigilante, è stata adottata attraverso l'emanazione di un DPCM della Funzione Pubblica di concerto con il Ministero dell'Economia e delle Finanze.

Nel corso dell'anno, costante e rilevante è stato l'impegno che l'Amministrazione ha profuso nel tentativo di ridurre il fenomeno del precariato.

È importante sottolineare come, dopo l'espletamento dei concorsi a tempo indeterminato, la situazione relativa al personale con contratto a tempo determinato abbia avuto una positiva evoluzione per effetto delle nuove assunzioni.

Occorre tenere conto che la quota complessiva di personale a tempo determinato si è mantenuta essenzialmente costante nel corso degli anni, ovvero pari al 20% della dotazione organica, quindi pienamente in linea con le medie europee. Contestualmente, si è potuto assistere ad una notevole riduzione del fenomeno co.co.co., segno evidente di una "qualificazione" del precariato nel senso di una chiarezza e stabilità del rapporto.

Si evidenzia inoltre che, a seguito dell'emanazione del DL.vo 106/2012, concernente tra le altre cose la riorganizzazione dell'ISS, la Direzione ha fornito il proprio apporto di studio

finalizzato alla elaborazione di proposte operative circa l'attuazione di quanto contenuto nel DL.vo citato.

In osservanza dell'adempimento obbligo ex art .1, comma 3, del DL 138 del 13/08/2011 convertito in legge - con modificazioni - dell'art. 1, comma 1, L. 148 del 14/09/2011, concernente la riduzione degli uffici dirigenziali di II livello, con delibera n. 8 del Consiglio di Amministrazione del 29 marzo 2012, è stata approvata tale riduzione.

Questa ha riguardato l'Ufficio V - Organizzazione, formazione e sviluppo delle risorse umane afferente la Direzione Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali le cui attribuzioni sono confluite, temporaneamente, nelle competenze proprie dell'Ufficio II Affari generali, relazioni sindacali e servizi interni, cosi come le risorse umane e strumentali.

In particolare, di seguito, sono relazionate le attività che gli uffici della Direzione delle Risorse Umane e degli Affari Generali hanno svolto nel corso dell'anno 2012.

## Ufficio I. Affari legali

L'Ufficio I Affari legali è incardinato nell'ambito della Direzione Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali di questo Istituto.

Ai sensi dell'art. 23,comma 2-I del D.P. 24 gennaio 2003 e s.m.e.i., l'Ufficio Affari Legali "fornisce consulenza giuridica in ordine alle diverse problematiche emergenti attinenti alla gestione dell'Istituto e alla corretta interpretazione e applicazione delle norme; provvede, su apposito mandato, a curare gli interessi dell'istituto davanti alle magistrature ordinarie e amministrative-contabili".

Nell'ambito delle descritte competenze, l'Ufficio Affari Legali, nell'anno 2012, ha curato la predisposizione di memorie difensive per la tutela degli interessi di questa Amministrazione nei diversi contenziosi, provvedendo a mantenere stretti contatti con l'Avvocatura di Stato, quale Organo patrocinante, e con tutte le strutture e i soggetti di volta in volta interessati.

A titolo esemplificativo, l'attività difensiva e istruttoria ha avuto per oggetto:

- Pignoramenti presso terzi in confronto di dipendenti di ruolo e non ISS, in questo caso l'Ufficio ha presenziato in udienza per rendere la dichiarazione ex art. 547 c.p.c..
- Memorie difensive per ricorsi ordinari al TAR e al Consiglio di Stato.
- Procedure giurisdizionali per decreti ingiuntivi c/IS.
- Predisposizione di memorie difensive relative a ricorsi amministrativi proposti da società coinvolte nei procedimenti di bonifica di Siti di Interesse Nazional.
- Procedimenti innanzi alla Magistratura Contabile e attivazione delle procedure volte al recupero del credito erariale, relazionando periodicamente alla stessa Cort.
- Sinistri riguardanti dipendenti ISS e contestuali richieste di risarcimento danni ex Legge 990/1969 e s.m.e..
- Recupero del credito in osservanza alla vigente disciplina riguardante la prestazione di servizi resi dall'Istituto a titolo oneroso in favore di terzi.

L'Ufficio ha svolto, inoltre, un'importante e cospicua attività di consulenza fornendo pareri tecnico-giuridici in ordine alle diverse e numerose questioni prospettate dalle diverse strutture tecniche e amministrative di questo Istituto.

Inoltre, ha gestito il relativo articolo di bilancio di competenza (Cap. 180 "Spese, liti e arbitraggi") effettuando, ove espressamente previsto per effetto della vigente normativa:

- Pagamento spese legali per decreti ingiuntivi e per sentenze emesse;
- Pagamento onorari Avvocatura per patrocinio ISS.

Inoltre questo Ufficio ha fornito consulenze giuridiche in ordine alle diverse problematiche attinenti alle strutture ISS per la corretta interpretazione e applicazione delle norme.

## Ufficio II. Affari generali, relazioni sindacali e servizi interni – Ufficio del consegnatario

All'Ufficio II RU (Risorse Umane) sono assegnate le seguenti attribuzioni:
- affari generali e riservati; affari non attribuiti ad altri uffici;
- relazioni con le organizzazioni sindacali; coordinamento, monitoraggio e verifica dell'applicazione dei contratti collettivi nazionali di lavoro (CCNL) e dei contratti integrativi da parte dei vari uffici;
- protocollo generale e archivio;
- ufficio postale;
- sorveglianza e portinerie;
- Ufficio del Consegnatario;
- formazione.

*Relazioni con le organizzazioni sindacali*
- Sedute sindacali
  Nel 2012 si sono svolte complessivamente n. 15 sedute di incontri sindacali, che hanno avuto come oggetto di discussione i seguenti argomenti:
  - Contrattazione integrativa su:
    - Benefici di natura assistenziale e sociale a favore del personale;
    - Opportunità di sviluppo professionale del personale dei livelli IV-IX – Progressioni di livello nei profili (art. 54 CCNL 21/02/2002);
    - Orientamenti e linee di indirizzo su "conto terzi" (art. 19 CCNL 07/04/2006 e art. 20 CCNL 13/05/2009).
  - Temi di natura non contrattuale:
    - Consultazione sulle problematiche del precariato;
    - Informativa su programma assunzioni;
    - Informativa su aggiornamento programmazione triennale del fabbisogno di personale;
    - Informativa su DPCM di autorizzazione ad assumere;
    - Informativa sul riordino dell'ISS;
    - Informativa su bilancio di previsione;
    - Informativa su vincoli di durata dei contratti a tempo determinato stipulati dall'ISS.

L'Ufficio II RU ha curato le relazioni sindacali degli incontri, provvedendo alla predisposizione delle lettere di convocazione, al coordinamento e alla verbalizzazione delle sedute.
- Accordi nazionali integrativi sottoscritti nel 2012
  Nel 2012 sono stati sottoscritti i seguenti accordi integrativi:
  - Accordo integrativo su: Benefici di natura assistenziale e sociale – (sottoscritto il 12/03/2012)
  - Accordo decentrato di Ente "Deroga ai vincoli di durata dei contratti a tempo determinato stipulati dall'ISS" (sottoscritto il 20/12/2012).

I contratti integrativi sono stati trasmessi, con relativi allegati, a:
- ARAN (ai sensi dell'art. 40bis, comma 5 del DL.vo 165/2001);
- Direttore Settore Informatico (ai sensi dell'art. 40bis, comma 4 del DL.vo 165/2001) per la pubblicazione sul sito istituzionale dell'ISS;
- Organizzazioni sindacali interessate alla trattativa;
- Parte Pubblica (Presidente e Direttore Generale dell'ISS); Direttore Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali; Direttore Centrale degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche;
- Dirigenti amministrativi competenti sulle materie oggetto di trattativa.

– Ipotesi di accordo nazionale integrativo
Nel 2012 è stata sottoscritta la seguente ipotesi di accordo integrativo: "Ipotesi di accordo integrativo sulla ripartizione delle entrate per i servizi a terzi – anno 2010" (sottoscritta il 24/07/2012).
L'ipotesi di contratto integrativo è stata trasmessa a:
- Dirigente amministrativo competente sulla materia oggetto di trattativa;
- Organizzazioni sindacali interessate alla trattativa;
- Parte Pubblica (Presidente e Direttore Generale dell'ISS); Direttore Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali; Direttore Centrale degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche;
- Collegio dei Revisori con la relativa relazione illustrativa e tecnico-finanziaria.

*Benefici di natura assistenziale e sociale a favore del personale ISS*

A seguito della firma del Contratto integrativo riguardante i benefici assistenziali e sociali in data 12 marzo 2012, al Dirigente dell'Ufficio II RU è stato assegnato il compito di istruire e definire le domande presentate dal personale ISS in tema di benefici assistenziali.

L'ufficio II RU è stato quindi impegnato nell'esame delle domande di sussidio, nella conseguente istruttoria consistente in richieste di chiarimenti e integrazioni agli interessati, di calcolo delle spese con esclusione di quelle che non rientrano nelle fattispecie previste dal Contratto Integrativo, di comunicazioni di esclusione, di elaborazione delle graduatorie distinte per fattispecie.

Al termine della fase istruttoria si è proceduto alla fase decisoria adottando due distinti decreti e dando comunicazioni individuali agli interessati.

Nell'anno 2012 sono stati erogati complessivamente € 92.484,00 per benefici assistenziali e sociali, relativi a spese sostenute dal personale in servizio a tempo determinato e indeterminato negli anni 2010 e 2011, a fronte dello stanziamento di € 100.000 stabilito dall'art. 2 del Contratto integrativo del 12 marzo 2012.

L'intervento assistenziale è stato concesso per:

– Spese mediche di natura straordinaria non coperte dall'SSN o da alcuna altra forma assicurativa e/o spese per cure dentistiche sostenute dal dipendente per sé, per il coniuge o per i figli a carico; spese sostenute per funerali del dipendente, del coniuge del dipendente e di parenti entro il primo grado; spese per assistenza quotidiana di genitori anziani non autosufficienti o di figli dei dipendenti con disabilità fisiche o psichiche. Il totale delle istanze pervenute per questa tipologia di sussidi è stato di 64 domande; hanno beneficiato dei sussidi 28 dipendenti, mentre non hanno avuto accesso ai benefici per esaurimento risorse 29 dipendenti. Sono stati esclusi dal beneficio per mancata conformità dell'istanza a quanto richiesto dal Contratto integrativo del 12/03/2012 sette dipendenti.
– Spese per l'iscrizione o la frequenza all'asilo nido negli anni 2010/2011 dei figli dei dipendenti. Il totale delle istanze pervenute per questa tipologia di sussidi è stato di 46 domande; hanno beneficiato dei sussidi: 44 dipendenti; sono stati esclusi dal beneficio per mancata conformità dell'istanza a quanto richiesto dal Contratto integrativo del 12/03/2012: due dipendenti.

*Ufficio protocollo e archivio*

Dati quantitativi

L'Ufficio Protocollo e Archivio Centrale svolge i seguenti compiti:

– Ricezione e spedizione della corrispondenza da e verso l'esterno dell'ISS. In totale, nel 2012 sono stati protocollati 21.481 documenti in entrata e 25.876 documenti in uscita.
– Tenuta del Registro di protocollo informatico.

- Gestione dell'Archivio Centrale dell'ISS, corrente e di deposito, consistente nella schedatura, associazione e deposito dei documenti, nonché nel prelevamento degli stessi in base alle necessità dei dipartimenti e centri.

Nello specifico, le operazioni svolte dal personale dell'Ufficio riguardano:
- ricezione dei documenti tramite l'ufficio postale o i corrieri;
- apertura e smistamento di tutta la corrispondenza, con diretta assegnazione ai vari uffici e dipartimenti della corrispondenza nominativa;
- protocollazione della corrispondenza generica indirizzata all'Istituto mediante l'applicazione sul documento di un'etichetta con codice a barre, generata da apposito macchinario e riportante il numero di protocollo elettronico univoco, la data di creazione e la classifica;
- successiva scansione dei documenti, tramite lettura dell'etichetta apposta;
- schedatura finale dei documenti, con l'indicazione di mittente, destinatario, oggetto e classifica;
- smistamento della corrispondenza in entrata per i Dipartimenti e Centri direttamente ai suddetti;
- invio in visione al Direttore Generale della corrispondenza in entrata per gli uffici amministrativi;
- invio in visione, ai due Direttori Centrali, rispettivamente per quanto di loro competenza, della corrispondenza in entrata e in uscita per gli uffici amministrativi.

Con l'introduzione delle procedure di qualità è stato possibile formalizzare, e quindi quantificare, tutti i casi in cui si è dovuto provvedere alla variazione di assegnazione, all'inoltro di copie per conoscenza e agli annullamenti di numeri di protocollo.
Nel 2012 sono state fatte n. 360 variazioni di classifica con relativo invio a nuovo destinatario.
In molti casi inoltre è stato richiesto da parte dei Dipartimenti di coassegnare i documenti.
Poiché tuttavia la classifica è funzione dell'attribuzione e l'attribuzione è misura della competenza e della responsabilità, secondo i principi del Protocollo generale l'attribuzione è e deve essere unica.
Si è quindi individuata una casistica di problemi di competenze interferenti nell'ambito del regolamento organizzativo quali:
- tra due Aree Organizzative Omogenee (AOO) viene messo in piedi un gruppo di lavoro; in questo caso si è individuata la soluzione con la creazione di una classifica temporanea riferita al gruppo di lavoro;
- una AOO ha l'attribuzione del procedimento principale e un'altra gestisce una parte essenziale (accertamento tecnico, parere) del procedimento; in questo caso si è chiarito come fosse necessario operare con una corrispondenza classificata interna.

Gli effettivi casi di doppia competenza/responsabilità previsti dalla norma (poiché sempre la competenza e l'attribuzione devono essere indicate da atti normativi, cioè generali e astratti); in questo caso si può creare una classifica che fa riferimento alla norma istitutiva della competenza/responsabilità condivisa.
Nel 2012 è stato necessario annullare n. 72 protocolli. Per alcuni casi (n. 28) si è trattato di meri inconvenienti tecnici relativi a "protocolli non associati ad alcun documento", dovuti ad un errore in automatico della stampante etichettatrice che fa avanzare l'ordine progressivo di protocollo senza emettere una corrispondente etichetta; per 20 casi si è trattato di una "doppia registrazione" conseguente alla ricezione del documento con fax, PEC o mail e alla successiva ricezione con posta ordinaria.
L'operazione di annullamento del protocollo viene svolta dal Responsabile del Protocollo Generale.

L'Ufficio II RU gestisce la casella di Posta Elettronica Certificata (PEC) dell'Istituto. I messaggi ricevuti all'indirizzo PEC dell'ISS vengono inoltrati all'Ufficio Centrale di Protocollo per l'assegnazione alle strutture pertinenti.

Nell'anno 2012 sono pervenuti 1.147 messaggi di posta elettronica certificata.

- Sezione "Ufficio campioni"
  L'Ufficio Campioni è addetto alla ricezione di plichi contenenti materiali biologici, pericolosi e non, recapitati all'Istituto per gli accertamenti/controlli previsti dalla legge o per ricerche varie. L'ufficio provvede al ritiro del campione, previo accertamento dell'integrità del confezionamento e della documentazione allegata, alle registrazioni previste e alla consegna al legittimo destinatario, responsabile dell'attività da svolgere sul materiale o per mezzo del materiale ricevuto. Nel 2012 sono stati accettati 1.469 campioni (campioni, controlli, analisi di revisione) e 2.193 pacchi consegnati dai corrieri e dall'Ufficio Postale, indirizzati al personale tecnico-amministrativo dell'Istituto.
- Sezione "Fatture"
  È dedicata esclusivamente alla protocollazione e all'assegnazione delle fatture in entrata, data la rilevante quantità di documenti contabili affluenti in Istituto (nel 2012 sono state protocollate 14.032 fatture).

*Affissione all'albo dell'Istituto Superiore di Sanità*

Nell'anno 2012 sono state effettuate complessivamente 109 affissioni all'Albo dell'ISS, di cui: n. 37 concernenti bandi per il conferimento di incarichi temporanei di collaborazione; n. 20 concernenti selezioni pubbliche del personale; dieci concernenti delibere adottate dal Consiglio di Amministrazione dell'ISS; n. 12 concernenti gare di appalto; 16 concernenti la pubblicazione del Bollettino Ufficiale dell'ISS; tre concernenti l'elenco dei fornitori e appaltatori di servizi accreditati in ISS e n. 11 di vario oggetto. I documenti affissi all'Albo, consultabili in formato cartaceo presso la Portineria Centrale di Viale Regina Elena n. 299, vengono altresì caricati in formato pdf su uno spazio apposito creato in Intranet per rendere possibile la consultazione on line da parte di tutto il personale dell'ISS.

*Ufficio postale*

L'Ufficio postale è addetto al ritiro di tutta la posta in entrata e all'invio di quella in uscita dall'ISS. In particolare, provvede allo smistamento della posta in entrata presso le strutture interne dell'Istituto. Gestisce la ricezione e la spedizione di pieghi. È dotato di un servizio di trasmissione di telegrammi in convenzione con Poste Italiane per l'invio di comunicazioni relative a concorsi, revisioni di analisi, ecc. Cura, infine, il servizio di fax ufficiale dell'ISS.

L'Ufficio II gestisce il Capitolo 128 "Spese postali e telegrafiche" del bilancio dell'ISS.

Nell'anno 2012 su tale articolo sono stati stanziati € 240.000,00 e, sullo stesso capitolo, sono state sostenute le seguenti spese rappresentate nella Tabella 2.

**Tabella 2. spese sostenute nel 2012 dall'Ufficio postale ISS**

| Tipologia di spesa | Importo in € |
|---|---|
| Affrancatura della corrispondenza | 100.714,40 |
| Spedizione di telegrammi | 2.484,50 |
| Abbonamento al servizio di spedizione di telegrammi | 1.500,36 |
| Spedizione del Notiziario dell'ISS | 17.230,00 |
| Spedizione in abbonamento postale dei Rapporti dell'ISS, pacchi e pieghi celeri | 17.406,50 |
| Spedizioni di questionari statistici con tassa a carico dell'ISS | 7.001,70 |
| Versamento a Poste Italiane per affrancatura – residuo somma appostata sulle macchine affrancatrici di proprietà dell'ISS | 82.454,01 |
| **Totale** | 228.791,47 |

*Ufficio del consegnatario*

L'Ufficio del consegnatario è responsabile della gestione di tutte le categorie di beni mobili e immobili destinati ad essere utilizzati durevolmente all'interno dell'Istituto.

In particolare, l'attività svolta nel 2012 ha comportato:

- n. 195 autorizzazioni per uscita di materiale;
- n. 2.562 cespiti inventariati (di cui n. 1.244 di 1ª categoria, n. 869 di 2ª categoria, n. 384 di 3ª categoria, n. 3 di 13ª categoria e n. 62 di 19ª categoria);
- n. 837 cespiti cancellati dalle scritture inventariali (di cui n. 580 di 1ª categoria e n. 257 di 3ª categoria);
- n. 2.600 variazione cespiti.

Il Consegnatario provvede, inoltre, a coordinare le richieste di acquisto di alcune tipologie di materiali di consumo destinati ai vari settori dell'ISS. Nel 2012 tali richieste hanno riguardato l'ordinativo dei seguenti materiali di magazzino:

- prodotti chimici, per un totale di spesa di € 24.678,75 (IVA inclusa);
- alcool etilico denaturato 90°, per un totale di spesa di € 1.727,88 (IVA inclusa);
- sodio ipoclorito in soluzione al 14%-15%, per un totale di spesa di € 968,00 (IVA inclusa);
- bombole, azoto liquido e ghiaccio secco, per un totale di spesa di € 242.433,99 (IVA inclusa);
- carta per fotocopie, per un totale di spesa di € 12.510,68 (IVA inclusa).

Dal Consegnatario dipende altresì:

- il Magazzino Ricezione Merci, che provvede alla ricezione, controllo e successiva distribuzione delle merci, a fronte degli ordinativi, per il funzionamento dei singoli reparti dipartimentali, settori dei servizi tecnici e uffici delle direzioni centrali dell'Istituto. Per ogni categoria di merce vengono registrate le informazioni presenti nei relativi documenti di trasporto; nel 2012 si è registrato il seguente flusso: n. 3.914 documenti recanti ordini da parte dell'Istituto, n. 46 documenti di materiali radioattivi e n. 1.517 altre causali di trasporto.
- il Magazzino Centrale Prodotti Chimici, che provvede all'approvvigionamento dei prodotti necessari per sopperire alle richieste provenienti dai vari settori dell'ISS e alla successiva distribuzione all'interno dell'ISS. Nel 2012 sono stati effettuate n. 571 operazioni per scarichi manuali multipli di prodotti chimici presenti in magazzino, per un totale € 30.249,12.

*Recupero materiali elettronici per cui si richiedeva la cessione*

Nell'ambito dell'ufficio del consegnatario si è provveduto a creare sperimentalmente una sezione di recupero dei materiali elettronici per cui viene chiesta la cessione.

Negli anni precedenti infatti si era constatato che numerose richieste di cessione, motivate con la dizione fuori uso, erano relative ad apparecchiature elettroniche suscettibili di riparazione; la riparazione tuttavia non veniva richiesta perché onerosa, perchè relativa a pezzi di ricambio non più presenti sul mercato o perché, essendo le apparecchiature datate, si preferiva acquistarne di nuove.

Si è quindi deciso di tentare il recupero di ogni utilità delle apparecchiature elettroniche per cui veniva richiesta la cessione.

L'attività ha permesso il recupero di 62 apparecchiature elettroniche tra cui Personal Computer (sostituzione di monitor o hard disk guasti; installazione antivirus; installazione programmi e relativi aggiornamenti – XP e Office); installazione driver schede rete, video, audio; sostituzione alimentatore e pulizia ventola; formattazione PC; pulizia monitor e ripristino impostazioni fabbrica, stampanti (pulizia rulli), scanner (pulizia lastra e rulli), fax (pulizia rulli).

*Settore sorveglianza/portinerie*

Sono operative 5 portinerie, di cui quattro dislocate presso la sede centrale dell'Istituto e una presso la sede di Via Giano della Bella, con apertura di 14 ore al giorno (dalle ore 6.00 alle ore 20.00), ad eccezione di una portineria che effettua la chiusura alle ore 14.00.

La copertura di queste esigenze richiede due unità per ogni portineria (due in turno mattutino e due in turno pomeridiano), per un totale di 20 unità di personale giornaliere sempre presenti.

Due sorveglianti a turno, secondo un calendario programmato mensilmente, sono reperibili durante le ore notturne per gestire ogni sorta di emergenza (intrusioni, allarme incendi, allagamenti, black-out elettrici, allarmi vari, consegne campioni urgenti da parte di ospedali o NAS, gestione del centralino telefonico per chiamate in casi di suddette emergenze, ecc.).

Inoltre, sono di competenza del servizio di sorveglianza le attività di controllo e sicurezza in occasione delle manifestazioni che si svolgono in Istituto e, più in generale, i sorveglianti adempiono ad esigenze aggiuntive straordinarie, disposte di volta in volta dai vertici dirigenziali dell'Istituto.

Nel 2012, per avvenuto pensionamento di un addetto, sono state utilizzate n. 19 unità di personale che hanno effettuato, nel corso dell'anno, un totale di 3.747 turni (di cui 114 festivi).

Per quanto riguarda il servizio di presidio serale e notturno delle sedi ISS, dal 1° luglio 2009 al fine di contenere le spese di bilancio la sorveglianza notturna delle sedi per mezzo di personale di vigilanza armato alle dipendenze di ditte esterne è stato sostituito da un presidio di personale dipendente. Con accordo integrativo sul trattamento accessorio del 2 dicembre 2010 sono state confermate al presidio serale e notturno dieci unità di personale, di cui sei destinate al "complesso storico" (edificio principale e area Castro Laurenziano – P.le Valerio Massimo) e quattro destinate alla sede di Via Giano della Bella. L'organizzazione del servizio prevede per ciascun addetto un orario dalle ore 20,00 alle ore 7,00 del giorno seguente, con due giorni di riposo compensativo dopo due giorni consecutivi di turno. Gli addetti al presidio serale e notturno assicurano:

- presidio fisso, di almeno una unità, della portineria dove sono concentrati il centralino telefonico, gli allarmi antincendio, i sistemi di videosorveglianza e gli apparati ricetrasmittenti;
- due giri di controllo, con inizio rispettivamente alle 22,00 e alle 02,30, di tutto il comprensorio, gli edifici e i piani dell'Istituto.

A seguito di avvenuti trasferimenti/pensionamenti di unità di personale addette al lavoro notturno, nell'anno 2012 il servizio di sorveglianza notturna è stato svolto, per quattro mesi, da sole nove unità di personale. Nell'anno 2012 sono stati assegnati, complessivamente, n. 1.503 turni.

## Ufficio III. Trattamento giuridico del personale – Ufficio matricola, Gestione del contenzioso del lavoro e Provvedimenti disciplinari

Con la presente relazione si intende fornire, sia pure sinteticamente, una visione di insieme dell'attività svolta, nel corso dell'anno 2012, dall'Ufficio III RU in relazione ai compiti allo stesso istituzionalmente attribuiti.

Ai sensi dell'art. 23 del DP 24 gennaio 2003 come modificato dal DP 6 marzo 2009, all'Ufficio III "Trattamento giuridico del personale", incardinato nell'ambito della Direzione Centrale RU, sono attribuiti i seguenti compiti: periodo di prova, inquadramenti; immissioni in ruolo; conferimento di funzioni dirigenziali; conferimento di incarichi; trasferimenti, comandi e collocamenti fuori ruolo; dispense e riammissioni in servizio; orario di servizio; part-time;

buoni pasto; congedi permessi e aspettative del personale; assenze per malattia, pratiche medico-legali; pratiche infortuni INAIL; denunzie e richieste di autorizzazione; anagrafe delle prestazioni; autorizzazioni allo svolgimento di incarichi. Ufficio matricola. Ufficio per la gestione del contenzioso del lavoro e per i procedimenti disciplinari.

Sotto il profilo dell'organizzazione interna, l'ufficio si articola in settori di competenza.

Di seguito, oltre a riassumere descrittivamente i compiti afferenti a ciascun settore, si riportano anche dati numerici indicativi dell'attività complessivamente e quantitativamente svolta da ciascuno di essi, anche in rapporto al personale rispettivamente assegnato.

- Settore presenze

  Il Settore presenze, sinteticamente, si occupa, con riferimento a tutto il personale dell'Ente, del controllo della posizione di ciascun dipendente in rapporto alla fruizione di: congedi ordinari, congedi parentali, congedi di maternità, congedi straordinari e permessi a vario titolo previsti e disciplinati da disposizioni di rango legislativo e contrattuale. Si occupa, altresì, della posizione del personale dell'Ente in rapporto ad eventi di malattia, provvedendo all'acquisizione della relativa certificazione medica e alla richiesta di effettuazione di visite fiscali da parte delle competenti ASL.

  Il personale assegnato al Settore ha il compito di monitorare la presenza in servizio del personale dell'Ente, controllando che eventuali assenze, a vario titolo verificatesi, siano supportate da idonea e pertinente giustificazione e si protraggano per il tempo consentito. A tal fine, per i diversi adempimenti conseguenti alle segnalazioni di assenza (es. acquisizione e verifica di documentazione, computo dei termini per eventuali detrazioni economiche, adozione di provvedimenti ecc.), il Settore mantiene quotidianamente uno stretto rapporto con i dipendenti interessati, con le segreterie delle strutture tecnico-scientifiche e amministrative di riferimento e con il CED. In particolare, il personale assegnato al Settore provvede all'inoltro delle richieste di visite medico-fiscali alle competenti ASL, a fronte di episodi di malattia, conformemente a quanto previsto dalle vigenti disposizioni normative. Al riguardo, si evidenzia che nel corso dell'anno è stato perfezionato il sistema di acquisizione informatica delle certificazioni mediche. Si evidenzia, inoltre che al fine di assicurare la maggiore efficienza del Settore, consentendo uniformi modalità operative nei rapporti con l'utenza, si è ritenuto opportuno assegnare ad una unità di personale funzioni di coordinamento.

  Dati numerici indicativi: sono state disposte circa 1.075 visite fiscali e adottati circa 185 provvedimenti a fronte dei diversi procedimenti espletati.

  Il personale assegnato è di 6 unità.

- Settore giuridico

  Il Settore giuridico si articola in specifiche aree di competenza:

  - Posizione giuridica del personale e procedimenti disciplinari

    Si occupa di inquadramenti, immissioni in ruolo, conferimento di funzioni dirigenziali, conferimento di incarichi, trasferimenti, comandi, collocamento fuori ruolo, distacchi, dispense e riammissione in servizio, conferme in servizio, aspettative a vario titolo previste, procedure di mobilità, predisposizione della dotazione organica, passaggio di posizioni stipendiali, altre attività correlate all'applicazione di disposizioni contrattuali quali la predisposizione dei bandi per l'espletamento delle procedure selettive di cui agli art. 54 CCNL. Gestione dei procedimenti disciplinari riguardanti il personale dell'Ente.

    Si occupa, inoltre, dell'espletamento di procedimenti complessi e dell'adozione dei conseguenti provvedimenti in applicazione di un'ampia normativa di rango legislativo e contrattuale riguardante gli istituti giuridici innanzi richiamati. Oltre a numerosi procedimenti riguardanti le materie suindicate, in particolare, nel corso del 2012, si è

provveduto, in collaborazione con la Direzione Centrale RU alla determinazione della dotazione organica dell'Ente, sono state attivate procedure di mobilità ex art.30 DL.vo 165/2001 e s.m.i., è stato predisposto il bando in applicazione dell'art. 54 CCNL 21.02.2002. È stato attivato un procedimento disciplinare a carico di dipendente dell'Ente.

Complessivamente sono stati espletati circa 160 procedimenti in applicazione di diversi istituti; in particolare, sono stati 11 i procedimenti di mobilità.

Il personale assegnato è di 3 unità.

- Fruizione del part-time e dei benefici di cui alla Legge 104/1992

  La fruizione del part-time e dei benefici di cui alla citata legge 104/92, richiede l'espletamento di procedimenti complessi che, prendendo avvio dall'inoltro di formali richiesti da parte degli interessati, proseguono con l'istruttoria della documentazione prodotta a supporto e si concludono con l'adozione dei conseguenti provvedimenti ai quali fanno seguito comunicazioni agli stessi interessati nonché agli uffici amministrativi, coinvolti, per gli ulteriori aspetti connessi.

  La procedura necessita di particolare attenzione, dovendosi tener conto di un'ampia normativa di riferimento, di recente innovata, la cui applicazione viene ad incidere, di riflesso, sul trattamento economico degli interessati.

  Indicativamente sono state espletate circa 126 pratiche riguardanti richieste di part-time e circa 273 pratiche riguardanti l'applicazione della legge 104/1992.

  Il personale assegnato è di 1 unità.

- Infortuni sul lavoro e *in itinere* e rilascio di passaporti di servizio

  I procedimenti riguardanti la materia in questione, assumono aspetti di particolare complessità e delicatezza tenuto conto che, a fronte del verificarsi di eventi di infortunio sul lavoro o *in itinere* occorsi a dipendenti dell'Ente, la vigente normativa pone in capo all'amministrazione precisi obblighi e conseguenti responsabilità e sanzioni, in caso di omissioni o inosservanza dei termini previsti per i diversi adempimenti. Si evidenzia che i procedimenti in questione, che prevedono, tra l'altro, l'acquisizione di documentazione nonchè la tempestiva effettuazione di comunicazioni all'INAIL, al Commissariato di Pubblica Sicurezza e alla ASL competenti, proseguono, in talune ipotesi, con l'esercizio di azione di rivalsa verso terzi responsabili. Si evidenzia che questo ufficio ha avviato stretti contatti con i competenti funzionari dell'INAIL al fine di dare attuazione alle disposizioni normative che prevedono l'attivazione del sistema di trasmissione telematico delle denunce entro 1 luglio 2013. Per l'anno 2012 sono state espletate 20 pratiche riguardanti infortuni sul lavoro e 20 pratiche riguardanti infortuni *in itinere*.

  Si segnala che, a seguito di azioni di rivalsa sono stati liquidati in favore dell'Amministrazione 90.686,05 €.

  Altrettanto delicata è la gestione dei procedimenti volti al rilascio di passaporti di servizio nell'espletamento dei quali è necessario verificare la sussistenza di autorizzazioni e nulla osta in stretto raccordo con il Ministero degli Affari Esteri. Sono state espletate 11 pratiche per il rilascio, 5 rinnovi e 12 note verbali.

  Il personale assegnato è di 1 unità

- Conferimento di incarichi di direzione delle strutture tecnico-scientifiche dell'Ente e procedimenti per la fruizione dei permessi correlati al diritto allo studio c.d. 150 ore

  Per l'espletamento dei procedimenti di conferimento di incarichi ai sensi del DP 24.01 2003, nel corso del 2012, sono stati rinsaldati stretti rapporti di collaborazione con le strutture interessate che hanno contribuito ad assicurare la tempestiva e corretta adozione dei provvedimenti di conferimento.

Numericamente sono stati espletati procedimenti per il conferimento di 25 incarichi.
Per quanto riguarda la fruizione delle c.d. 150 ore correlate al diritto allo studio sono state trattate 19 pratiche riguardanti altrettanti dipendenti.
Il personale assegnato è di 1 unità.

- Decurtazioni stipendiali
  Effettuazione delle decurtazioni stipendiali a carico dei dipendenti dell'Ente in applicazione di specifiche disposizioni normative. A titolo esemplificativo, si citano le decurtazioni conseguenti alla fruizione dell'astensione facoltativa ex Legge 53/2000, le decurtazioni conseguenti alla partecipazione ad eventi di sciopero, le decurtazioni a fronte di minore orario di lavoro effettuato e non recuperato: Dati numerici indicativi: circa 2.861 interventi di decurtazione.
  Il personale assegnato è di 1 unità.
- Autorizzazioni allo svolgimento di incarichi ex art. 53 DL.vo. 165/2001 e art. 58 CCNL 21.02.2002
  La disciplina legislativa e contrattuale riguardante l'espletamento di incarichi soggetti ad autorizzazione ovvero a comunicazione da parte di dipendenti delle pubbliche amministrazioni è particolarmente complessa e assume aspetti di particolare delicatezza laddove venga a riguardare il personale con profilo di ricercatore o tecnologo appartenete ad Enti di Ricerca.
  Al fine di ribadire le modalità per l'effettuazione delle comunicazioni da parte dei dipendenti interessati, sono state emanate nel corso del 2012 due circolari esplicative aggiornate in relazione alle più recenti disposizioni legislative riguardanti la materia.
  Nel corso dell'anno 2012 è stato implementato il sistema informatico PERLA P.A. per la comunicazione dei dati alla Funzione Pubblica.
  Sono stati eseguiti circa 365 procedimenti.
  Il personale assegnato è di 1 unità
- Contenzioso del lavoro
  Il contenzioso del lavoro, da annoverarsi tra le materie di maggiore rilevanza attribuite alla competenza dell'Ufficio III RU, riveste aspetti di particolare complessità e delicatezza.
  Nel considerare, tra l'altro, che, ai sensi dell'art. 417 bis c.p.c. " Nelle controversie relative ai rapporti di lavoro dei dipendenti delle pubbliche amministrazioni di cui al quinto comma dell'art.413, limitatamente al giudizio di primo grado, le amministrazioni stesse possono stare in giudizio avvalendosi direttamente dei propri dipendenti", appare evidente come per la trattazione della materia sia richiesto il possesso di specifica preparazione tecnica.
  Nel corso dell'anno, sono stati trattati diversi e delicati procedimenti contenziosi. Tuttavia, ha assunto aspetti di particolare complessità il contenzioso instauratosi a seguito della proposizione di numerosi ricorsi da parte del personale interessato alle procedure di stabilizzazione. Relativamente a tali ultimi ricorsi, involgenti questioni di massima e di non trascurabile rilevanza economica, si è reso necessario un approfondito studio delle complesse problematiche ad essi sottese, oggetto di interventi giurisprudenziali molteplici e di innovativa portata.
  Per taluni ricorsi, limitatamente al giudizio di primo grado, questo ufficio, ai sensi del richiamato art.417 bis c.p.c., ha sostenuto direttamente la difesa in giudizio dell'Ente. Normalmente, si è avvalso dell'Avvocatura di Stato sia per il patrocinio legale che per l'acquisizione di pareri.
  Al riguardo, si evidenzia che questo Ufficio, stabilendo uno stretto e proficuo rapporto di collaborazione con il suddetto organo patrocinante, ha sempre predisposto,

relativamente ai diversi ricorsi, ampie memorie defensionali non limitandosi alla prospettazione della mera ricostruzione fattuale delle vicende sottese a ciascuno, ma esprimendo anche le proprie valutazioni di carattere giuridico, eventualmente utili ai fini della difesa in giudizio dell'Ente.

Sono stati effettuati complessivamente 51 procedimenti contenziosi; in particolare, 41 procedimenti afferenti alle procedure di stabilizzazione.

Il personale assegnato è di 2 unità.

- Ufficio Matricola

L'ufficio matricola, incardinato nell'ambito dell'ufficio III RU, rappresenta un centro di riferimento nodale. Presso l'ufficio matricola sono conservati gli atti e i documenti che riguardano tutto il personale dell'Ente dal momento di instaurazione fino alla cessazione del rapporto di lavoro.

Lo stesso ufficio provvede alla formazione e all'aggiornamento degli stati matricolari di ciascun dipendente, alla predisposizione e all'aggiornamento del ruolo, al rilascio del badge di ingresso. Provvede, altresì, all'elaborazione del bollettino ufficiale e cura l'espletamento delle procedure finalizzate all'erogazione dei buoni pasto. Sebbene non sia possibile tradurre appropriatamente in termini numerici l'attività dell'ufficio, concretandosi la stessa prevalentemente in operazioni materiali, essa risulta particolarmente impegnativa per la grande quantità di documenti e dati che vengono trattati.

Nel processo di dematerializzazione precedentemente avviato, particolarmente impegnativa è stata l'attività volta alla predisposizione, per ciascun dipendente, dello stato matricolare informatico.

Il personale assegnato è di 9 unità.

## Ufficio IV. Trattamento economico, di previdenza e di quiescienza

L'anno 2012 ha visto consolidarsi la tendenza a riformare le norme e le procedure dell'amministrazione pubblica in generale e di riflesso quelle dell'ISS. Tale tendenza non è stata ancora completata, per l'attesa di provvedimenti delegati di attuazione, determinando una situazione di provvisorietà per ogni iniziativa gestionale.

Si segnalano in primis le disposizioni sulle pensioni che hanno causato incertezza applicativa, poi il riordino dell'Istituto, ancora da realizzare concretamente, e infine l'applicazione del nuovo Codice dell'Amministrazione Digitale che si pone come riferimento per ogni lavorazione, stimolando l'evoluzione in senso informatico di ogni procedura.

A quest'ultimo riguardo deve segnalarsi la limitata collaborazione delle attuali strutture informatiche, ragione per cui è stata avanzata la richiesta di costituire un nucleo dedicato specificamente a sviluppare le procedure e l'integrazione tra i diversi Uffici e le diverse banche dati, che consentirebbe consistenti economie operative nonché un incremento qualitativo.

Per quanto attiene ai compiti in materia di retribuzioni fondamentali e accessori nel corso dell'anno è proseguita l'azione di assecondare in maniera sempre più integrale lo sviluppo delle funzionalità del Sistema SPT del Ministero dell'Economia e Finanze, che con tutti i suoi limiti, riesce ad abbracciare ogni aspetto delle necessarie elaborazioni fiscali, contributive e di merito per ottenere la corretta liquidazione degli emolumenti stipendiali. Non può, tuttavia, non evidenziarsi che l'elaborazione interna dei files telematici provenienti da SPT (con i valori netti), al fine ricostruire i valori lordi e quindi computare le quote utili alle scritture di bilancio, è del tutto insoddisfacente, necessitando di continue quadrature manuali.

Nel trattamento accessorio l'elaborazione delle indennità è stata affidata quasi completamente al Sistema SPT, utilizzando la procedura "cedolino unico" e ha così raggiunto

una solida affidabilità con indubbi vantaggi in termini di certezza, precisione, tempestività (entro il 2° mese dal maturare del diritto) e trasparenza (indicazione delle voci accessorie sul cedolino). Ciò ha consentito di: a) esporre in un unico documento (cedolino mensile) il trattamento fondamentale e accessorio percepito da ciascun dipendente; b) limitare i debiti e i crediti fiscali da portare a conguaglio; c) gestire contestualmente le due specie di emolumenti, azzerando i molteplici capitoli di bilancio prima necessari, senza per questo perdere contezza delle grandezze economiche lavorate, ma anzi potendo ricostruire nel dettaglio ogni indennità.

Nel Settore del trattamento di quiescenza e previdenziale, la riforma approvata nel dicembre 2011 non ha ancora espletato appieno i suoi effetti, ma i nuovi criteri delle cessazioni per limiti di età e per il pensionamento anticipato hanno richiesto un attento studio della normativa e delle circolari applicative, dovendosi anche assicurare un preciso riscontro alle numerose richieste di informazione dei dipendenti dell'ISS prossimi al congedo. Riflessi più consistenti ha avuto l'assorbimento dell'INPDAP nelle strutture dell'INPS, Ente che ha iniziato ad allineare le procedure ai propri standard, soprattutto informatici, richiedendo quindi, una costante verifica delle disposizioni e un continuo aggiornamento delle modalità operative, tendenza che si accentuerà nel 2013.

Nelle attività svolte negli altri Settori dell'Ufficio ha assunto rilevo la redazione del conto annuale, previsto dal Titolo V del DL.vo 165/2001, che ha richiesto una rappresentazione molto più dettagliata e accurata, consentita tra l'altro dai riscontri economici dei differenti profili del personale tratti dal Sistema SPT, soprattutto per la contestuale esigenza di definire la certificazione dei fondi per il trattamento accessorio 2011, secondo i nuovi criteri dettati dal DL 78/2010 convertito con Legge 122/2010, che ha ridotto le risorse destinate ai fondi, e dalle circolari del MEF, emanate al riguardo.

Non può sottacersi inoltre che all'Ufficio sono state affidate le progressioni per l'abbreviazione dei passaggi di fascia stipendiale ex art. 8, del CCNL 2002-2005, II biennio, che hanno comportato un consistente aggravio di lavoro, con la redazione del bando, l'esame delle domande, le esclusioni e la nomina delle commissioni esaminatrici.

Deve, infine, osservarsi che l'aumento della conflittualità tra i dipendenti e l'Istituto per ogni aspetto del trattamento giuridico ed economico, ha determinato anche per l'Ufficio IV RU la necessità di redigere numerose e accurate relazioni a sostegno delle tesi dell'Amministrazione.

I dati produttivi, che fanno rilevare la vastità dei compiti e l'entità dei risultati, sono schematizzati nella Tabella 3, che sintetizza i dati sintetici delle attività svolte dai singoli settori.

**Tabella 3. Dati sintetici delle attività svolte dai singoli settori dell'Ufficio IV RU**

| Finanziamento Personale | N. dipendenti gestiti | N. emolumenti pagati | Decreti emanati | Operazioni (lotti) di revisione stipendi |
|---|---|---|---|---|
| Fondi di bilancio | 1.739 | 20.868 | 260 | 1.485 |
| Fondi di progetto | 250 | 3.020 | 219 | 727 |

| Tipo emolumenti | Mandati | Importo € |
|---|---|---|
| Stipendi e indennità accessorie | 281 | 73.548.765,72 |
| Dipendenti su progetto | 360 | 8.067.887,50 |
| IRAP dip. a progetto | 234 | 699.537,73 |
| Contributi previdenziali | 144 | 21.308.642,68 |
| Contributi previdenziali dip. a progetto | 488 | 2.643.019,25 |

Il Settore, inoltre, ha fornito un contributo decisivo nello studio e redazione del bilancio di previsione e nell'analisi della spesa. Ha prodotto, anche, cinque decreti per attribuzione

indennità Responsabile struttura. Ha curato, infine, le progressioni ex art. 8 del CCNL 2002/2005 con la redazione di sette decreti per bando, esclusioni e nomina Commissioni esaminatrici, nonché la lavorazione delle domande di ammissione.

I dati produttivi relativi al trattamento economico accessorio sono rappresentati in Tabella 4.

**Tabella 4. Dati produttivi relativi al trattamento economico accessorio**

| Indennità pagate | Aggiornamenti SPT (lotti) |
|---|---|
| 26.303 | 750 |

Il Settore ha inoltre gestito il trattamento economico del personale in comando (88 mandati di pagamento) (Tabella 5):

**Tabella 5. Personale in comando**

| Unità esterne presso ISS | presso CNT e CNS | Dipendenti ISS presso altri Enti |
|---|---|---|
| 14 | 4 | 11 |

I dati produttivi relativi al trattamento di previdenza e quiescenza sono rappresentati in Tabella 6.

**Tabella 6. Trattamento di previdenza e quiescenza**

| Proiezioni pensioni e riscatti | Decreti rapporto di lavoro termine/proroga | Prospetti pensione | Prospetti TFS/TFR | Riliquidazione pensioni e TFS | Riscatti B.U. | Riscatti e ricongiunzioni |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 215 | 41 | 68 | 92 | - | 7 | 101 |

Il Settore ha prodotto, inoltre, 5 decreti per riconoscere i benefici ex art. 80 legge 388/2000 e di diniego pensione di inabilità, oltre a due decreti di riscatto e 16 decreti di ricostruzione contributiva. Sono state, inoltre, lavorate n. 51 pratiche interlocutorie con l'INPDAP e 38 procedure di cancellazione con il Centro per l'impiego. I dati produttivi relativi al trattamento missioni, organi collegiali e incarichi ispettivi sono rappresentati in Tabella 7.

**Tabella 7. Dati produttivi relativi al trattamento missioni, organi collegiali e incarichi ispettivi**

| Capitolo | Descrizione | Indennità pagate | Mandati | Importo € |
|---|---|---|---|---|
| 104 | Missioni per servizio | - | 82 | 71.507,44 |
| 524 | Missioni per ispezioni | - | 20 | 3.399,76 |
| Altri | Missioni a supporto di altre strutture | - | 86 | 10.596,20 |
| 524 e 156 | Compensi per ispezioni | 22 | 4 | 54.852,15 |
| 157 | Compensi per ispezioni marchio CE | 209 | 64 | 126.096,53 |
| 122 | Organi collegiali permanenti | 157 | 66 | 455.710,98 |
| 153 | Comitati e altri organi istituzionali | 35 | 29 | 9.431,00 |
| 153 | Commissioni di concorso | 607 | 146 | 120.108,03 |
| 103 | IRAP su organi | - | 26 | 49.921,10 |
| 110 | Oneri previdenziali | - | 30 | 84.737,90 |
| 169 | Assicurazione obbligatoria INAIL | - | 4 | 501,76 |

Nell'ambito del settore sono state liquidate, a titolo di equo premio (cap. 112), anche 14 indennità per un importo di € 12.994,58 (da cui sono originati quattro mandati per IRAP pari ad € 1.103,48 e due mandati per INPDAP pari ad € 1.394,31).
I dati relativi alle gestioni complementari sono rappresentati in Tabella 8.

**Tabella 8. Gestioni complementari**

| Convenzioni | Operazioni con finanziarie | Operazioni con INPDAP | Aggiornamento ritenute sindacali | Aggiornamento banca dati dipendenti | Cause di servizio | Verifiche costi |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 7 | 29 | 32 | 324 | 624 | 3 | 55 |

| Capitolo | Tipologia personale | Indennità/ compensi | Mandati pagamento | Importo |
|---|---|---|---|---|
| 141 | Co.Co.Co. e Autonomi | 26 | 16 | 75.047,88 |
| 141 | IRAP | - | 11 | 3.191,56 |
| 141 | Oneri previdenziali | - | 11 | 6.939,62 |
| 143 | Co.Co.Co. e Autonomi | 2 | 2 | 25.822,84 |
| 143 | IRAP | - | 2 | 2.194,94 |
| 103 | IRAP personale dip. | - | 38 | 5.880.922,90 |

Le cause di servizio sono state soppresse e sono state lavorate solo pratiche iniziate in precedenza.

Alle presenti attività deve essere aggiunta la gestione dell'assicurazione obbligatoria presso l'INAIL che ha comportato numerose pratiche e due liquidazioni per la polizza assicurativa.

Al settore è stata inoltre demandata la predisposizione di numerose tabelle e prospetti relativi alle previsioni di spesa e alle rilevazioni ex DL.vo. 165/01 delle spese di personale.

## Ufficio VI. Reclutamento del personale e borse di studio

Nel corso dei primi mesi dell'anno l'Ufficio ha consolidato e portato a termine gli obiettivi assegnati nell'anno 2011 che non era stato possibile ultimare a causa di eventi esterni all'Amministrazione.

Per quanto concerne gli obiettivi assegnati nell'anno 2012:

- Concorsi a tempo indeterminato

  Per quanto concerne le assunzioni relative al piano concorsi triennio 2010-2012, in particolare per le 106 unità, deliberate dal Consiglio di Amministrazione, si fa presente che le procedure relative ai profili di Ricercatore, Collaboratore tecnico enti di ricerca, Collaboratore di Amministrazione, Dirigente tecnologo, sono state espletate e sono state approvate le relative graduatorie di merito, eccetto per un concorso di ricercatore di cui si è proceduto al parziale annullamento della procedura, e alla nomina di una nuova Commissione esaminatrice.

  Nel mese di ottobre 2012, in relazione al DPCM 27.7.2012, la maggior parte dei vincitori dei predetti concorsi, sono stati assunti, nello specifico: 30 collaboratori tecnici enti di ricerca, otto collaboratori di amministrazione, 49 Ricercatori e un Dirigente tecnologo.

  Per quanto concerne i concorsi per i profili di Tecnologo, Funzionario di Amministrazione e Operatore tecnico la situazione è la seguente:

  - per il primo profilo (tre unità) e per il secondo profilo (una unità) i concorsi sono stati espletati e i vincitori hanno presentato la relativa documentazione;

- per il terzo profilo (otto unità) si è proceduto nel mese di ottobre all'assunzione delle cinque unità, mentre per le restanti tre unità è stato bandito un concorso che è in corso di espletamento.

I restanti tre Collaboratori tecnici enti di ricerca, il Funzionario di Amministrazione e i tre Tecnologi, le cui assunzioni non era ricomprese nel DPCM sopra indicato, saranno assunti una volta acquisita la relativa autorizzazione da parte della Presidenza del Consiglio dei Ministri e del Ministero dell'Economia e delle Finanze.

Per quanto concerne la qualifica di Dirigente II fascia, sono stati predisposti i Decreti di Approvazione della graduatoria di merito dei due concorsi e nel mese di ottobre 2012 si è proceduto all'assunzione dei vincitori del concorso per le Direzioni amministrative.

In base all'autorizzazione di cui sopra, si è proceduto, all'assunzione dei 12 idonei la cui assunzione è stata deliberata dal Consiglio di Amministrazione nella seduta del 21.12.2010. In particolare sono stati assunti un Dirigente di ricerca, quattro Primi Ricercatori, tre Ricercatori, un Dirigente tecnologo, un Primo tecnologo, un Tecnologo e un Funzionario di Amministrazione. Sono stati assunti, da ultimo, due Dirigenti di ricerca, vincitori del concorso riservato ai sensi dell'art. 15 del CCNL.

Si segnala che nel corso dell'anno sono state pubblicate nel Bollettino Ufficiale dell'Istituto le graduatorie dei concorsi espletati e successivamente sono stati inviati i relativi avvisi alla *Gazzetta Ufficiale* che ha provveduto alla pubblicazione.

- Disabili- Legge n. 68/99

In base alla convenzione del 6 maggio 2008 stipulata tra l'ISS e la Provincia di Roma, si è proceduto all'espletamento di un concorso pubblico, riservato ai disabili, di tre posti di Operatore tecnico e all'approvazione della relativa graduatoria di merito. Queste assunzioni, ai sensi dell'art. 9 comma 5 del DL 31.5.2010, n. 78 convertito con legge 30.7.2010 n. 122 possono essere effettuate senza autorizzazione, pertanto, acquisita la documentazione necessaria da parte dei vincitori e ricevuto il relativo verbale concernete l'accertamento della permanenza dello stato invalidante dei medesimi e l'idoneità a svolgere le mansioni del profilo di Operatore tecnico è stato possibile procedere all'assunzione. In data 18 giugno 2012 e in data 4 luglio 2012 sono stati assunti i vincitori. Nel mese di gennaio si è proceduto, come ogni anno, alla trasmissione dei prospetti informativi relativi all'anno 2011, secondo le nuove modalità. I dati relativi sono stati inviati, tramite la procedura on line, al Ministero del lavoro e delle Politiche sociali.

- Contratti a tempo determinato

Nel corso dell'anno 2012 sono state bandite n. 41 selezioni per l'assunzione di personale con contratto a tempo determinato, gravanti su progetti di ricerca per i profili di Primo ricercatore, Ricercatore, Tecnologo, Funzionario di Amministrazione, Collaboratore tecnico enti di ricerca e Operatore tecnico. In particolare sono state espletate 32 procedure bandite nel 2012 e 11 bandite alla fine del 2011. Inoltre, si è provveduto all'assunzione di n. 47 unità di personale vincitore di dette selezioni. Il Consiglio di Amministrazione nella seduta del 10 dicembre 2012, oltre a deliberare i rinnovi che saranno illustrati dettagliatamente più avanti, ha deliberato 71 selezioni a tempo determinato per i profili di Dirigente tecnologo, Primo Tecnologo, Tecnologo, Primo Ricercatore, Ricercatore, Collaboratore tecnico enti di ricerca e Operatore tecnico, la cui delibera è stata pubblicata nell'albo dell'Istituto in data 8 gennaio 2013. In base alla copertura finanziaria dei progetti di ricerca di riferimento, e in rispetto delle norme vigenti in materia, in particolare all'art. 24 del CCNL 13 maggio 2009, si è provveduto al rinnovo di n. 161 contratti a tempo determinato in scadenza per i vari profili dell'Istituto.

Si è provveduto, altresì, con due distinti provvedimenti, al rinnovo di 125 contratti dei vincitori e degli idonei delle selezioni per complessive 117 unità di personale (*Gazzetta Ufficiale* 64 del 19.8.2008), nonché dei 15 vincitori della selezione per l'assunzione di n. 15 unità di personale da adibire ad attività di stabulazione con il profilo di Operatore Tecnico - VIII livello professionale (*Gazzetta Ufficiale* 11 del 9 febbraio 2010).
Con altro decreto del direttore generale si è proceduto alla prosecuzione dei contratti di sei dipendenti in possesso dei requisiti di stabilizzazione prescritti dall'art. 1, comma 519, della Legge 27.12.2006, n. 296, (legge finanziaria 2007).
Questa amministrazione procede costantemente allo studio della normativa in materia di assunzioni di personale a tempo determinato, seguendone le modifiche e le innovazioni introdotte, adattandole, in alcuni casi, alle realtà dell'Istituto.
Una delle problematiche che sono state affrontate riguardano l'applicazione dell'art. 24 del CCNL del 13 maggio 2009 in concomitanza degli ultimi rinnovi. Detto articolo stabilisce che "gli enti possono continuare a stipulare contratti a termine di durata non superiore a cinque anni a condizione che negli stessi sia prevista la clausola risolutiva collegata alla verifica annuale dell'effettiva consistenza delle risorse necessarie per la copertura del corrispondente onere che e, la recente Legge 24 dicembre 2012 n. 228 (legge di stabilità 2003) che ha stabilito al comma 400 dell'art. 1 che "le amministrazioni pubbliche di cui all'art. 1 comma 2 del DL.vo 30 marzo 2001, n. 165 possono prorogare i contratti di lavoro subordinato a tempo determinato, in essere al 30 novembre 2012, che superino il limite dei trentasei mesi comprensivi di proroghe e rinnovi, previsto dall'art. 5, comma 4-bis, del DL.vo 6 settembre 2001, n. 368 o il diverso limite previsto dai contratti collettivi nazionali del relativo comparto, fino e non oltre il 31 luglio 2013, previo accordo decentrato con le organizzazioni sindacali".
Alla luce di questa normativa il Consiglio di Amministrazione ha deliberato il rinnovo dei contratti in scadenza fino al completamento del quinquennio, prevedendo alla fine di ogni anno la relativa copertura finanziaria.
La criticità riscontrata per i rinnovi, relativa alla predisposizione e alla ricezione delle relative schede economiche, viene in qualche modo ridimensionata.
Altra problematica è sorta con la nuova Legge di stabilità 24 dicembre 2012, n. 228 che all'art. 1 comma 400 ha stabilito: "le amministrazioni pubbliche di cui all'art. 1, comma 2, del DL.vo 30 marzo 2001, n. 165 possono prorogare i contratti di lavoro subordinato a tempo determinato, in essere al 30 novembre 20012, che superino il limite dei trentasei mesi, comprensivi di proroghe e rinnovi, previsto dall'articolo 5, comma 4-bis, del DL.vo 6 settembre 2001, n. 368, o il diverso limite previsto dai contratti collettivi nazionali del relativo comparto, fino e non oltre al 31 luglio 2013, previo accordo decentrato con le organizzazioni sindacali rappresentative del settore interessato secondo quanto previsto dal citato art. 5, comma 4-bis, del DL.vo n. 368 del 2001".
Detta norma di fatto ha stabilito, per quanto concerne questa Amministrazione, una proroga fino al 31 luglio 2013, previo accordo con i sindacati, dei contratti in essere al 30 novembre 2012 che raggiungono la durata dei cinque anni prima di detta data.
L'accordo con i sindacati è stato raggiunto e, quindi, questa Amministrazione ha applicato detta norma per dei contratti che scadevano nei mesi di dicembre 2012 e gennaio 2013 procedendone al rinnovo dei medesimi fino al 31 luglio 2013.

- Adempimenti per l'assegnazione e gestione delle borse di studio
  Ai fini di una formazione finalizzata alla ricerca in specifici settori, l'ISS, a partire dal 2006, bandisce pubblici concorsi per l'assegnazione di borse di studio finanziate da convenzioni e progetti di ricerca direttamente gestiti dai Dipartimenti/Centri dell'Istituto medesimo.

Nel corso dell'anno 2012 sono state assegnate n. 39 nuove borse di studio. Si è proceduto a rinnovare, inoltre, n.68 borse di studio, assegnate negli anni 2009, 2010 e 2011, essendo stata ravvisata l'esigenza di proseguire l'attività di ricerca intrapresa nel primo, nel secondo e nel terzo anno. L'ufficio ha, inoltre, come richiesto, elaborato l'organigramma della propria Direzione specificando, per ciascun dipendente, le procedure e le fasi procedurali seguite.

# Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche

Il Direttore di questa Direzione Centrale, nel corso del 2012, oltre ad aver adempiuto alla gestione delle attività ordinarie di carattere generale secondo quanto appositamente previsto dal contratto individuale, ha provveduto in particolare a tutti gli adempimenti connessi all'applicazione di quanto disposto dall'art. 19 della Legge n. 3 del 2003 e dall'art. 19 del CCNL quadriennio 2002-2005 (Conto terzi).

Ha altresì curato l'istruttoria e l'adozione di tutti gli atti connessi all'applicazione della Legge 7 agosto 2012 n. 135 (cosiddetta *Spending Review*) che ha introdotto disposizioni urgenti di revisione della spesa pubblica che hanno interessato in varia misura anche l'Istituto Superiore di Sanità (es. taglio dei fondi da parte del Ministero della Salute per il funzionamento dell'Istituto Superiore di Sanità).

Da ultimo ha curato la gestione di tutti gli adempimenti connessi all'adeguamento dell'Istituto al disposto dell'art. 18 del DL.vo 83/2012 in tema di "Amministrazione Aperta" i cui risultati saranno oggetto di ulteriori modifiche nel corso del 2013 per l'intervento di successive disposizioni (DL.vo 33/2013) che hanno sostituito l'art. 18 suddetto.

Il Direttore di questa Direzione Centrale, infine, ha seguito il coordinamento delle attività degli Uffici della Direzione degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche di cui di seguito si presenta relazione sintetica.

## Ufficio I. Contabilità e bilancio, servizi a terzi

L'Ufficio I Risorse Economiche (RE), nel corso dell'esercizio finanziario 2012, ha provveduto a predisporre il bilancio consuntivo, approvato con delibera n. 1, verbale 108, del 24 aprile 2012 e il bilancio di previsione 2013 comprensivo del budget articolato per centri di costo, approvato dal Consiglio di Amministrazione con delibera n. 2, verbale 111, del 10 dicembre 2012. Ha, inoltre, predisposto variazioni di bilancio approvate dal Consiglio di Amministrazione, rispettivamente con delibera n. 1, verbale 110, del 26 luglio 2012 e con delibera n. 1, verbale 111, del 10 dicembre 2012. Nel corso dell'anno in parola, la gestione dell'Ufficio Cassa, soggetta per Regolamento al controllo dell'Ufficio I - Contabilità e Bilancio, è stata oggetto delle verifiche effettuate dal Collegio dei Revisori nei mesi di gennaio, maggio, luglio e ottobre. Nell'ambito di tali controlli è stata riscontrata sia la correttezza delle procedure svolte che la quadratura in contabilità generale dei conti utilizzati. Si rappresenta, altresì, la situazione dei servizi a pagamento resi a terzi nel cui ambito il totale dell'accertamento per l'anno 2012 è risultato pari ad € 3.431.991,44, mentre il totale riscosso è risultato pari ad € 3.062.443,27.

## Ufficio II. Affari fiscali

L'Ufficio II RE, nel corso dell'anno 2012, ha provveduto alle prescritte comunicazioni telematiche dei seguenti modelli dichiarativi: comunicazione annuale dati IVA in data 24 febbraio 2012; modello Unico – e contestuale dichiarazione annuale IVA – anno 2012 (periodo d'imposta 2011) in data 25 settembre 2012; modello Irap anno 2012 (periodo d'imposta 2011) in data 25 settembre 2012; modello 770 anno 2012 (periodo d'imposta 2011) in data 18 settembre 2012 sia nella versione semplificata che in quella ordinaria; comunicazioni periodiche nei casi e termini di legge Intrastat, Intra 12 e Black List.

In relazione agli obblighi cui l'Istituto è tenuto relativamente all'IRES si è provveduto alla decommercializzazione di alcune attività istituzionali secondo quanto disposto dell'art. 143, 1 comma, del TUIR. Durante l'anno 2012 l'Ufficio II ha proseguito come di consueto il servizio di consulenza fiscale ai dipendenti dell'Istituto.

## Ufficio III. Contratti, Servizi e Spese in economia, Contratti all'estero

Nel corso dell'anno 2012, nell'ambito delle attività di competenza dell'Ufficio III RE, sono stati stipulati numerosi contratti relativi all'affidamento di servizi e forniture d'interesse per l'Ente. In particolare l'Ufficio III ha provveduto a razionalizzare la richiesta dei DURC ai soggetti con i quali l'Ente ha rapporti contrattuale mettendo in atto la "condivisione" in rete dei certificati acquisiti affinché il DURC prodotto da una ditta sia utilizzabile, purché in corso di validità, da più strutture scientifiche contemporaneamente senza spreco di tempo e di risorse. Nel corso del 2012 l'Ufficio ha uniformato lo schema dei pagamenti a quanto disposto dagli artt. 299 del Regolamento di attuazione del codice degli appalti, con riferimento ai contratti di importo superiore alla soglia comunitaria. Da ultimo si è proceduto ad uniformare l'applicazione delle penali contrattuali ai nuovi limiti fissati dal successivo art. 312.

L'art. 7, comma 2, del DL 7 maggio 2012, n. 52 "Disposizioni urgenti per la razionalizzazione della spesa pubblica", convertito con modificazioni dalla legge 6 luglio 2012 n. 94 ha posto la obbligatorietà del ricorso al MEPA per gli acquisti di beni e servizi di importo inferiore alla soglia di rilievo comunitario (Euro 200.000,00); da ciò ne discende che l'Istituto non può più avvalersi ordinariamente dell'Albo dei fornitori e prestatori di servizi istituito presso l'Ente medesimo. Di conseguenza si è proceduto a sopprimere dall'Albo una serie di categorie merceologiche già presenti nel catalogo elettronico della pubblica amministrazione.

Si segnala che il DL.vo n. 192 del 9 novembre 2012 ha modificato la precedente normativa in materia di ritardi di pagamento nelle transazioni commerciali a decorrere dal 2013 agevolando la possibilità, per il creditore, di ottenere la prestazione pecuniaria dovuta, ed equiparando in toto le pubbliche Amministrazioni ai privati. Le tempistiche di pagamento dell'Ufficio III sono in linea con il termine massimo di 60 giorni e nel periodo di riferimento sono state liquidate circa 2.000 fatture.

## Ufficio IV. Convenzioni, consorzi, fondazioni, partecipazioni societarie, brevetti

Per quanto concerne l'Ufficio IV RE, Convenzioni, consorzi, fondazioni, partecipazioni societarie, brevetti, nel corso del 2012 con riferimento alla cooperazione e allo sviluppo, si è continuato nella gestione dell'accordo stipulato nel 2008 con la DGCS del MAE, per la realizzazione in Sudafrica di una sperimentazione clinica di fase II del vaccino TAT, sviluppato dall'Istituto, nella lotta all'HIV/AIDS, nonché all'assistenza tecnica e formazione delle risorse

umane locali necessarie in Sudafrica per acquisire autonomia nella gestione dell'infezione da HIV.

Nell'ambito della collaborazione con il Ministero della Salute, la Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria ha approvato, nell'ambito del bando di Ricerca Finalizzata e Giovani Ricercatori 2010, nove nuovi progetti di Ricerca Finalizzata per un finanziamento complessivo di € 3.400.000,00 e quattro progetti rivolti ai Giovani Ricercatori (under 40) per un finanziamento complessivo di € 1.500.000,00 in cui l'Istituto è il coordinatore. Per quanto attiene i finanziamenti AIRC, a seguito di partecipazione da parte dei ricercatori dell'Istituto alla Call for proposal 2011, il Consiglio direttivo AIRC ha approvato il finanziamento di n. 13 progetti di ricerca, per un finanziamento complessivo per l'anno 2012 di € 999.000,00. Nel 2012 è proseguita la partecipazione dell'Istituto ai finanziamenti dei vari programmi europei di cui i più importanti sono il *7th Framework Programme* e il *Second Programme of Community Action in the Field of Health* (2008-2013).

Nel corso del 2012 l'Ufficio IV ha anche ricevuto due audit della CE relativamente a due finanziamenti gestiti in qualità di coordinatori – *EPISOUTH* ed *EUSTITE*, il cui esito è stato molto positivo per il progetto EUSTITE mentre non si conosce ancora quello del progetto EPISOUTH.

Tra le attività svolte dall'Ufficio IV rientra anche la gestione giuridica ed economica del personale con contratto di collaborazione (nel 2012 circa 130 unità) nonché quella contabile afferente i dipendenti a tempo determinato (a fine 2012 circa 260 unità), con finanziamento, in entrambi i casi, gravante su fondi di progetti di ricerca e accordi di collaborazione. Per soddisfare esigenze correlate a specifici programmi di ricerca, si è fatto poi ricorso alla concessione di borse di studio (nel 2012 circa 130 unità) a seguito di pubblica selezione, i cui oneri finanziari ricadono su specifici progetti di ricerca.

Occorre da ultimo menzionare altre esperienze che vedono coinvolto l'Istituto a diverso titolo: finanziamento indiretto di borse per dottorato universitario, attivazione di tirocini che vedono l'Istituto quale ente ospitante e un ridottissimo numero di prestazioni professionali con conseguente gestione fiscale.

## Ufficio V. Centro Elaborazioni Dati, Affari amministrativi e Relazioni con il pubblico

L'Ufficio V RE, nel corso del 2012, ha provveduto alla gestione e amministrazione dei sistemi centrali e periferici e delle procedure di servizio dell'area contabile (SCI, Sistema Contabile Integrato) e dell'area presenze (*Time Work, Stop and go*).

L'Ufficio V ha, inoltre, fornito, anche nel 2012, supporto alle strutture in materia di trasparenza e accesso ai documenti amministrativi e per le questioni attinenti alla privacy. Da ultimo nel 2012 il sito web istituzionale è stato adeguato e conformato al dettato del DL.vo 15/2009.

Le attività più rilevanti in tema di trasparenza sono state la manutenzione e aggiornamento della sezione "Trasparenza e Privacy" del sito web ISS, con pubblicazione dei dati richiesti dalla norma e distinti per macro aree; la redazione del Piano delle Performance 2012-2014 e del Piano della Trasparenza 2012-2014, la redazione della relazione sulla performance dell'anno 2011, il calcolo e pubblicazione dei tassi di assenza e presenza del personale distinto per Ufficio. In questa delicata attività l'Ufficio ha mantenuto costanti rapporti con l'Organismo Interno di Valutazione e con la CIVIT.

# Unità di Gestione Tecnica, patrimonio immobiliare, tutela della salute e sicurezza dei lavoratori

Anche nell'anno 2012 la Direzione Generale ha perseguito uno degli obiettivi fondamentali prefissati negli anni precedenti, concentrando l'attenzione nel perfezionamento del sistema a garanzia della sicurezza e della salute dei lavoratori e sull'ammodernamento strutturale.

Si riporta di seguito la relazione dell'attività effettuata dal Dirigente della Unità di Gestione Tecnica nel periodo gennaio-aprile 2012. Successivamente, in seguito all'avvicendamento nella responsabilità dell'Ufficio si è avuto un inevitabile rallentamento, con un'attività tendenzialmente tesa all'ordinaria amministrazione.

Nel corso dei primi quattro mesi del 2012 l'attività della GTPSL è consistita nel controllo e nel monitoraggio dei contratti di appalto già avviati nel corso del 2011 e questo sia per ciò che attiene ai lavori di manutenzione e i principali contratti di manutenzione degli impianti e sia per ciò che ha riguardato l'attività del Servizio Prevenzione e Protezione. In particolare per quanto riguarda i lavori:

- Sono stati avviati e firmati i contratti relativi alle manutenzione dei principali impianti presenti in ISS e in particolare il contratto per la manutenzione degli impianti idraulici e il contratto per la manutenzione delle cabine elettriche.
- Nel febbraio del 2012 si è provveduto alla aggiudicazione provvisoria del contratto di appalto per la manutenzione degli immobili in ISS così come previsto dall'elenco Annuale dei lavori.
- È stata espletata la procedura di gara per i lavori dell'edificio 36 con aggiudicazione definitiva e inizio dei lavori.
- Sono state avviate le necessarie verifiche sul progetto definitivo di Via delle Messi d'Oro;
- È stata effettuata la validazione del progetto di manutenzione straordinaria degli impianti elevatori.
- È stato predisposto il progetto definitivo per la ristrutturazione degli impianti elettrici con la relativa validazione del progetto.
- Si è provveduto alla validazione del progetto definitivo ed esecutivo della manutenzione straordinaria dei servizi igienici come previsto dall'elenco annuale dei lavori.
- Sono state completate le procedure per l'affidamento dei lavori per l'edificio 6 a (ottenimento dei pareri necessari).
- È stato firmato il contratto per la manutenzione di tutti gli impianti frigoriferi presenti in ISS.
- È stato firmato il contratto per lo smaltimento dell'amianto in ISS e in particolare oltre a diversi manufatti presenti in varie zone dell'ISS, si è provveduto allo smaltimento e all'incapsulamento dell'amianto nel locale denominato "Giardino d'Inverno".
- Sono stati eseguiti dei lavori di manutenzione straordinaria nel giardino dell'I.S.S. con una ristrutturazione anche degli impianti di irrigazione e di funzionamento delle principali fontane presenti nel giardino.
- È stato consegnato il progetto definitivo per la manutenzione straordinaria e il restauro della facciata dell'edificio principale di Viale Regina Elena, 299 così come previsto dall'elenco annuale dei lavori per il 2012.
- Sono state indette le procedure di gara per l'affidamento dei lavori di manutenzione straordinaria degli impianti elevatori e per la manutenzione straordinaria dei servizi igienici ambedue interventi previsti nel programma di interventi finalizzati alla messa a norma ai sensi del DL.vo 81/08 dell'I.S.S. finanziato dal Ministero della Salute.

- È stata verificata la progettazione per la manutenzione straordinaria del locale Centrale Termica presente in ISS.

Per quanto riguarda il Servizio Prevenzione e Protezione sono stati avviati i contratti stipulati nel corso dell'anno precedente e in particolare:

- Sono stati fatti i primi incontri organizzativi per l'avvio delle visite mediche previste dal DL.vo 81/2008 con il nuovo appaltatore definito a mezzo di convenzione Consip.
- È stato avviato il servizio di medici competenti in coordinamento con l'Esperto Qualificato e il nuovo Medico Autorizzato.
- Si è provveduto all'incarico per la definizione delle Deleghe ai sensi del DL.vo 81/2008.

Tra le azioni maggiormente significative in questo settore si evidenzia, tra le altre, l'attività di riclassificazione per la radioprotezione dei lavoratori dell'Ente ad opera del medico autorizzato. È stato implementato il software per la Gestione dei rischi iniziando contestualmente la distribuzione delle autorizzazioni per l'accesso ai vari Dipartimenti, Centri e Servizi, al fine di ottenere un capillare e continuo aggiornamento del Documento di valutazione dei rischi anche grazie alle informazioni immediate e puntuali di cui sono soprattutto i dirigenti e i preposti, quali principali attori del sistema di sicurezza dell'Ente, a disporre. È proseguita altresì l'attività di formazione, informazione e addestramento del personale dell'Ente. È stata espletata un'intera edizione del corso "il rischio in laboratorio: identificazione e prevenzione" effettuato da personale del Servizio Prevenzione e Protezione interno, e destinato soprattutto ai nuovi assunti, ai borsisti, ai tesisti e ai volontari che annualmente frequentano a vario titolo i nostri laboratori. Ben 585 lavoratori sono stati formati sulle metodologie per affrontare e prevenire i rischi connessi all'attività di ricerca espletata nei laboratori dell'Ente. È stata realizzata una prima edizione del corso per gli addetti al primo soccorso nel mese di dicembre.

In tema di gestione delle emergenze si è provveduto alla stesura, dopo il piano di emergenza generale, dei piani di emergenza specifici.

# PARTE 3
# Progetti speciali

Si presenta di seguito la programmazione dell'attività di ricerca dell'ISS dei Progetti Speciali (in ordine alfabetico).

# Accordo di collaborazione Italia-USA

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica.

Gli Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti d'America e l'ISS della Repubblica italiana, desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel *Memorandum* di Intesa firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali.

Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fatto scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca.

Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- l'organizzazione e l'attuazione congiunta di workshop;
- l'identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i ricercatori provenienti da Paesi in via di sviluppo e da economie in transizione;
- lo scambio di ricercatori;
- lo scambio di informazioni;
- lo scambio di materiali;
- la realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e clinica;
- la conduzione di progetti di ricerca congiunti in Paesi terzi in via di sviluppo e in transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai Paesi in via di sviluppo e in transizione.

## Malattie rare

L'accordo bilaterale fra l'Italia (ISS) e gli Stati Uniti (NIH) è stato sancito allo scopo di sviluppare e incrementare le attività di ricerca scientifica in diversi settori, incluso quello delle malattie rare. In questo contesto, l'ISS ha promosso nel 2006 una specifica "*Call for proposals – Rare Disease, 2006*" invitando la comunità scientifica a presentare progetti di ricerca rivolti allo studio e all'approfondimento delle malattie rare. In questo contesto sono stati finanziati 82 progetti principalmente focalizzati su tre tematiche rivolte a patogenesi, diagnosi e trattamento e gestione clinica. Dal 2007, ciascun responsabile scientifico è stato invitato a illustrare e discutere, durante l'annuale Congresso internazionale sulle Malattie Rare e Farmaci Orfani, organizzato all'ISS, lo stato d'arte e gli avanzamenti scientifici del progetto. Il Congresso in questione infatti è un'importante opportunità per la discussione scientifica e per stabilire nuove

reti collaborative. I principali risultati ottenuti in ciascun progetto sono stati pubblicati nei Volumi *ISTISAN Congressi* (07/C8 e 08/C10).

I progetti sono stati sviluppati nell'ambito di tematiche relative a patogenesi, diagnosi e trattamento e gestione clinica. In particolare le tematiche affrontate hanno riguardato:

- modelli di studio per la prevenzione di malattie rare;
- caratterizzazione di entità nosologiche e condizioni morbose senza diagnosi certa (dal sospetto diagnostico, alla caratterizzazione fenotipica e management clinico);
- sviluppo di nuovi approcci (molecolari, biochimici, strumentali, ecc.) diagnostici e prognostici;
- modelli sperimentali per lo sviluppo di nuove terapie (fase pre-clinica) e per la valutazione della loro sicurezza ed efficacia;
- ricerche in ambito epidemiologico e clinico, con particolare riferimento a studi su incidenza, prevalenza, fattori di rischio, ritardo diagnostico, percorsi e linee guida diagnostico-assistenziali, a partire da dati del Registro Nazionale Malattie Rare;
- validazione e ottimizzazione di modelli per la valutazione della qualità della vita dei cittadini affetti da malattie rare, anche in relazione alla qualità dei servizi erogati.

## Resoconto attività 2012

- È continuata la collaborazione fra il Centro Nazionale Malattie Rare e il National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)-NIH. NCATS (http://ncats.nih.gov) intende catalizzare molte risorse esistenti all'interno di NIH, sia in termini di nuove metodologie e tecnologie, sia in termini di progettualità per accelerare lo sviluppo e la validazione di nuovi strumenti diagnostici e nuove terapie. Questa collaborazione permetterà di realizzare progetti innovativi di ricerca congiunti (incentrati principalmente sulla ricerca traslazionale), scambi di protocolli e linee guida, mobilità fra i due Paesi di ricercatori e personale tecnico, organizzazione di Conferenze internazionali congiunte, organizzate alternativamente all'ISS e all'NIH. Grazie a questa collaborazione, il CNMR-ISS contribuirà a dare un maggiore impulso e sviluppo alla ricerca sulle malattie rare.
- Partecipazione dell'ISS-CNMR al International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC,http://ec.europa.eu/research/health/medical-research/rare-diseases/irdirc_en.html).

  A IRDiRC partecipano numerose istituzioni europee (Commissione europea e molti Paesi Membri, inclusa l'Italia) e internazionali (NIH-USA, Canada, Giappone, Australia, ecc.). L'obiettivo è di superare la frammentazione della ricerca sulle malattie rare: infatti fra le altre attività, saranno effettuati bandi di progetti di ricerca scientifica su tematiche condivise a livello mondiale e la comunità scientifica internazionale sarà invitata a partecipare.
- Collaborazione con l'International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs; ICORD: www.icord.se.

## Attività programmata 2013

Verrà proseguita la collaborazione tecnico-scientifica (es: sviluppo di nuovi tools diagnostici), organizzazione di conferenze congiunte, Summer Schools e workshops con:

- NIH/NCATS.
- IRDIRC.
- ICORD.

## Oncoproteomica

La oncoproteomica è la proteomica per la diagnosi precoce e la terapia mirata delle neoplasie. Lo studio del proteoma e delle caratteristiche quantitative/funzionali delle proteine in pazienti affetti da cancro ha acquistato in questi anni un ruolo fondamentale nella ricerca oncologica. L'analisi proteomica è oggi possibile grazie a nuove metodiche di spettrometria di massa e all'utilizzo di piattaforme tecnologiche ad alta processività ossia in *high-throughput*. Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche alle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense diretto dai Proff. Liotta e Petricoin presso la GMU e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS.

In sintesi, il Programma mira ad applicare la proteomica all'oncologia per rispondere alle più urgenti esigenze cliniche: l'identificazione di biomarcatori per la diagnosi precoce del cancro (sieroproteomica) e lo sviluppo di terapie innovative basate sull'individuazione di farmaci a bersaglio molecolare (fosfoproteomica) per una terapia personalizzata. L'analisi proteomica comparativa dei campioni biologici dei pazienti oncologici rispetto a quelli di soggetti sani ha così aperto la strada all'identificazione di nuovi marcatori precoci di malignità e alla scoperta di nuovi bersagli terapeutici.

Le attività previste dal Programma, operativo dal 2005, hanno incluso la realizzazione di progetti di ricerca congiunti, lo scambio di informazioni e di materiali, la possibilità di formazione offerta a giovani ricercatori italiani, la realizzazione di piattaforme tecnologiche e l'organizzazione congiunta di workshop ed eventi formativi.

A partire dalla sua implementazione, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha previsto la messa a punto di una serie di strumenti operativi che rappresentano la struttura di sostegno necessaria alla realizzazione degli obiettivi del Programma stesso: creazione di una Rete Nazionale di Centri Oncologici localizzati su tutto il territorio nazionale per il reclutamento di pazienti e controlli, e la raccolta di campioni biologici (la rete è attualmente costituita da 18 centri); realizzazione e mantenimento di una Biobanca Nazionale di sieri (presso l'Ospedale Maggiore di Milano); creazione e aggiornamento continuo di un database informatizzato per la raccolta dei dati clinici dei pazienti (presso l'ISS); implementazione e mantenimento di Piattaforme tecnologiche di supporto ai Centri oncologici italiani, per il trasferimento di *know-how* dai laboratori USA al nostro Paese.

Oltre alla creazione di tali infrastrutture, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha generato negli anni un enorme potenziale in termini di risorse umane altamente specializzate, grazie alla formazione di giovani ricercatori italiani, mediante l'assegnazione di borse di studio per il loro addestramento negli Stati Uniti e il loro futuro inserimento lavorativo in Italia (ad oggi sono state finanziate 42 borse di studio ad altrettanti candidati).

Ad oggi, in aggiunta ad una copiosa produzione scientifica, l'attuazione del Programma ha portato allo sviluppo di ben 37 brevetti internazionali a titolarità congiunta Italia e USA (per sei dei quali la proprietà intellettuale è stata ceduta ad aziende biotecnologiche), alla creazione di due imprese *spin-off* (*Ceres Nanoscience e Theranostics Health*) sulla base delle scoperte ottenute nell'ambito della collaborazione e, grazie alla creazione di sinergie tra ricercatori di base e investigatori clinici, all'avvio di quattro studi clinici.

### Resoconto attività 2012

Nel corso del 2012, nell'ambito degli studi di sieroproteomica è continuata la raccolta di sieri e schede cliniche dei soggetti arruolati dai Centri. È stata coordinata la spedizione di sieri alla Biobanca (Ospedale Maggiore di Milano) e di schede all'ISS (con relativo *data-entry*). Inoltre, sulla base delle specifiche richieste da parte dei ricercatori della GMU, sono stati selezionati

circa 180 sieri di pazienti affetti da cancro della prostata e della mammella che sono stati spediti alla GMU e è stato iniziato uno studio di validazione dei primi risultati ottenuti grazie alla metodica delle Nanoparticelle messa a punto e brevettata nell'ambito del Programma Italia-USA, con la quale sono stati identificati più di 430 nuovi potenziali biomarcatori. Nel corso del 2012 i nuovi campioni di siero spediti in USA sono stati utilizzati per confermarne la sensibilità e la specificità con saggi immunometrici e di MRM. Le analisi conclusive relative allo studio Prostata sono attualmente in corso e è iniziato quello di validazione dello studio Mammella. La stessa nanotecnologia è stata utilizzata per misurare i livelli di GH nelle urine non rilevabili con metodiche standard (progetto Doping). I primi risultati molto promettenti sono stati sottomessi per la pubblicazione.

Sul fronte della fosfoproteomica, nel corso del 2012 è stato registrato un significativo avanzamento del progetto multicentrico "Analisi fosfoproteomica delle metastasi epatiche da carcinoma del colon retto". Dopo la conclusione, nel 2011, della fase pilota per la messa a punto delle procedure standard per l'analisi su biopsia percutanea, la fase 2, che prevedeva un'analisi fosfoproteomica dei campioni raccolti, è in fase di conclusione. Ventotto campioni da biopsie resecabili e non-resecabili di metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto sono stati analizzati. Tutti i campioni sono stati microdissezionati per isolare l'epitelio tumorale e 160 endpoints sono stati selezionati tra i drug target sperimentali o approvati dall'FDA e analizzati tramite RPPA. L'analisi ha evidenziato differenze nei profili fosfoproteomici delle metastasi resecabili e non e hanno identificato alcuni ipotetici target per il trattamento nella popolazione con metastasi non-resecabili. Tra questi i pathway di MAPK e AURORA chinasi. La raccolta prospettica di un set di validazione multi-centrico sulla base di un protocollo comune di prelevamento, congelamento e stoccaggio dei campioni è in fase di avanzamento. Tale fase è propedeutica all'allestimento di uno studio clinico.

Parallelamente, è avanzato con successo un secondo studio multicentrico per la validazione di un nuovo agente fissante BHP, brevettato dalla GMU che presenta notevoli vantaggi rispetto ad altre metodiche di fissazione, sia per studi di tipo istologico che per analisi molecolari. Ulteriori studi per confermarne l'efficacia sono in corso coinvolgendo **5** Unità di patologi dislocati sul territorio nazionale e pezzi istologici di dieci tipi diversi di tumore.

Nel corso del 2012 le piattaforme tecnologiche sviluppate nell'ambito del Programma Italia-USA hanno fornito supporto tecnologico alla ricerca in campo oncologico dei ricercatori di Istituti oncologici italiani, enti di ricerca e università italiani. Nel settembre 2012 è stato organizzato un evento formativo in forma congiunta con il corso "Bioinformatics for Omics Sciences".

Nel corso del 2012 sono state finanziate e rinnovate alcune borse di studio e contratti a giovani ricercatori italiani operativi presso i laboratori della GMU.

## Attività programmata 2013

L'attività programmata per il 2013 riguarda il completamento della validazione dei marcatori tumorali diagnostici e prognostici individuati nel corso dello studio pilota di sieroproteomica grazie all'uso della metodica delle nanoparticelle, come precedentemente illustrato. I sieri di pazienti affetti da diversi tipi di tumori (colon, ovaio, melanoma, polmone e sarcoma) saranno selezionati presso l'ISS in base a criteri clinici (stadiazione) e in gruppi stratificati per sesso e fasce di età. I sieri selezionati saranno quindi sottoposti allo studio di validazione presso la GMU, con analisi quantitative immunometriche (ELISA, Western blot) o ad analisi quantitativa utilizzando la tecnologia MRM. Le suddette valutazioni saranno effettuate anche su sieri da soggetti controllo, in modo da ottenere una precisa valutazione della specificità e della sensibilità per ogni biomarcatore e per ogni tumore. Le suddette tecnologie sono attualmente disponibili e utilizzate dai borsisti del Programma Italia-USA presso la GMU.

Nel corso del 2013, nell'ambito dello studio *Help-Mild*, con il raggiungimento del numero target di soggetti arruolati, è previsto l'inizio dell'analisi sieroproteomica per identificare nuovi marcatori precoci di tumore del polmone in soggetti ad alto rischio.

Per quanto riguarda lo studio sul nuovo fissativo BHP sviluppato nell'ambito del Programma Italia-USA, è previsto il completamento della fase di valutazione comparativa con altri fissativi attualmente disponibili. Al termine di tale valutazione comparativa sarà effettuato un Meeting con i rappresentanti dei 5 Centri italiani per la pubblicizzazione dei risultati che appaiono molto incoraggianti e meritevoli di diffusione sui media nazionali e internazionali.

Nel corso del 2013 si prevede di dare inizio alla fase tre del progetto "Analisi fosfoproteomica delle metastasi epatiche da carcinoma del colon retto". In questa fase verrà attuato uno studio clinico multicentrico di *targeted therapy* basato sull'analisi del profilo fosfoproteomico. Il protocollo dello studio clinico sarà messo a punto da Oncologi Medici e Chirurghi dei Centri partecipanti utilizzando le informazioni ottenute nelle precedenti fasi del progetto. Non appena concordato il disegno dello studio clinico si procederà alla richiesta di approvazione da parte dei Comitati Etici e inizierà l'arruolamento dei pazienti.

Nel 2013 si effettuerà lo spostamento della Biobanca dall'Ospedale Maggiore di Milano all'ISS.

Nel corso del 2013 le piattaforme tecnologiche sviluppate nell'ambito del Programma Italia-USA continueranno a fornire supporto alla ricerca in campo oncologico dei ricercatori di Istituti oncologici italiani, enti di ricerca e università italiani.

Nel corso dell'anno saranno rinnovate alcune borse di studio per consentire lo svolgimento del lavoro dei giovani ricercatori italiani operativi presso i laboratori della GMU.

I risultati ottenuti saranno sottomessi per la pubblicazione.

## Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS

Nel 2002 è stato ratificato tra l'ISS e Chiron Corporation (oggi NOVARTIS) un accordo scientifico finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione contro l'HIV/AIDS comprendenti Tat in associazione ad altri antigeni di HIV. Obiettivo dell'accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da Chiron, è la creazione di una *task force* accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche innovative nel campo dei vaccini contro l'AIDS. L'accordo è fondato su risultati ottenuti indipendentemente da Chiron e ISS con i rispettivi vaccini. Il contributo di ISS è basato sull'esperienza pluriennale nel vaccino basato sulla proteina Tat, di cui si è recentemente conclusa con successo la fase I di sperimentazione clinica preventiva e terapeutica di fase I in Italia, per valutarne l'innocuità e l'immunogenicità. Chiron ha concluso la fase I della sperimentazione clinica di un vaccino preventivo basato sulla molecola trimerica ΔV2-Env, un immunogeno di nuova concezione in grado di indurre anticorpi neutralizzanti *cross-clade* grazie ad una migliorata esposizione del dominio (V3 *loop*) responsabile del riconoscimento dei co-recettori per HIV.

L'accordo, che si è concluso nel 2009, ha portato alla dimostrazione che la vaccinazione con Tat associato ad Env è sicura e immunogenica, escludendo l'eventualità di interferenze fra questi antigeni. Inoltre, rispetto agli animali vaccinati con il solo ΔV2-Env si è osservata negli animali vaccinati con entrambi gli antigeni un'induzione più precoce di anticorpi anti-Env con funzione neutralizzante, suggerendo un ruolo adiuvante di Tat, in accordo con gli effetti da noi dimostrati di questa proteina sulla maturazione di cellule dendritiche, processamento

dell'antigene e polarizzazione della risposta T *helper*. Per quanto concerne l'efficacia, la vaccinazione con Tat/ΔV2-Env è risultata superiore o uguale a quella conferita dal solo Env o Tat. In particolare, la protezione è consistita o nella negatività dei parametri di infezione (viremia plasmatica e DNA provirale non misurabili, assenza di calo dei linfociti CD4), o in una riduzione statisticamente significativa dei parametri virali (viremia plasmatica e DNA provirale) rispetto ai gruppi di controllo con contenimento dell'infezione nel sito di inoculo (rilevazione del provirus solo nel sito di inoculo e linfonodi regionali (Ferrantelli et al,. Vaccine, 29: 2918–2932, 2011).

Sulla base di questi e di altri risultati un trial vaccinale terapeutico di fase II basato sul Tat è stato completato in Italia ((T-002) (Ensoli et al PLoS ONE 2010) e uno analogo è attualmente in corso in Sudafrica (T-003), mentre è iniziato in Italia un trial clinico preventivo di fase I per la valutazione del vaccino basato sulla combinazione Tat/ΔV2-Env (P-002).

### Resoconto attività 2012

Fra i nuovi test in vitro messi a punto per valutare il potere neutralizzante di sieri con attività anti-Env di HIV-1 o con attività anti-Env and anti- Tat, il test di *uptake* della proteina Env complessata con Tat si è dimostrato estremamente sensibile e riproducibile. In particolare si è già cominciato ad utilizzarlo per valutare l'attività dei sieri di scimmie vaccinate con Tat ed Env, di soggetti infettati con HIV e di soggetti infettati con HIV e vaccinati con la proteina Tat. I risultati dimostrano il contributo importante degli anticorpi anti-Tat nel neutralizzare sia l'internalizzazione delle proteina Env di HIV che l'infezione di cellule target in presenza di Tat con ottimi risultati, in parte già pubblicati.

### Attività programmata 2013

Nel 2013 verrà completata la valutazione dei sieri del *trial* vaccinale terapeutico di fase II basato sul Tat condotto in Italia (T-002) e verrà iniziata quella dei sieri del *trial* vaccinale terapeutico di fase II basato sul Tat in corso in Sudafrica (T-003) e del *trial* vaccinale preventivo di fase I basato sulla co-immunizzazione con le proteine Tat ed Env (P-002). Inoltre verranno sviluppati nuovi test per meglio valutare l'attività degli anticorpi indotti e definire le loro caratteristiche biologiche e specificità, allo scopo di identificare gli epitopi proteggenti e correlati di protezione.

## Accordo tra ISS e *National Library of Medicine* (NLM): formazione medica e servizi sanitari

La collaborazione dovrebbe svilupparsi secondo due linee fondamentali: lo sviluppo di database conoscitivi multimediali, utilizzabili nelle attività che prevedono l'erogazione di azioni formative a distanza basate sulla piattaforma digitale che l'ISS ha perfezionato; l'utilizzazione delle risorse digitali della NLM per la conduzione di attività di supporto ai progetti di virtualità che l'ISS sta impostando (paziente virtuale, ospedale virtuale, distretto sanitario virtuale). Uno sviluppo particolare è previsto nell'ambito del *Visible Human Project* della stessa NLM, con l'attivazione di una sede *mirror* presso l'ISS, utilizzabile soprattutto per l'impostazione e la conduzione di trial clinici virtuali.

Risultati attesi: moduli formativi multimediali evoluti; paziente virtuale e organizzazione sanitaria virtuale approntati e disponibili su portale dedicato; *trial* virtuali impostati e validabili anche attraverso una specifica collaborazione che verrà proposta all'autorità regolatoria nazionale.

Trasferibilità: anche se lo sviluppo digitale non è sottoposto a brevettazione, si definiranno pacchetti di servizio che saranno erogati secondo il nomenclatore tariffario dell'ISS. Quanto sviluppato in *open source* sarà depositato presso il sito del riuso dell'autorità informatica centrale.

## Archivi sostanze e preparati pericolosi

Presso il CSC viene svolta un'intensa attività nel campo delle sostanze, delle miscele, degli articoli e dei preparati pericolosi. Nell'ambito di tali attività sono stati creati e vengono regolarmente aggiornati, sulla base delle disposizioni vigenti e delle informazioni tecnico-scientifiche disponibili, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Centro che possono essere resi accessibili a utenti selezionati, come i Centri Antiveleni nazionali per l'Archivio Preparati, alle autorità delle Regioni e Province autonome competenti o a tutti i cittadini, quale contributo ad una migliore conoscenza sulle sostanze utilizzate nella produzione di miscele e articoli o sostanze presenti in ambiente professionale e/o domestico, in un'ottica di sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili e non confidenziali.

L'Archivio Preparati Pericolosi (APP) rappresenta un punto di riferimento di primaria importanza nel quadro della prevenzione e della protezione dei consumatori e dei lavoratori esposti accidentalmente o professionalmente a prodotti chimici. L'APP è una banca dati informatizzata sui preparati pericolosi prevista dall'art. 15 del DL.vo n. 65 del 14.3.2003 riguardante la classificazione, l'imballaggio e l'etichettatura dei preparati pericolosi. In base all'art. 15 del citato decreto il responsabile dell'immissione sul mercato dei prodotti deve trasmettere all'ISS le informazioni relative ai preparati pericolosi, compresa la composizione chimica, da utilizzare esclusivamente per scopi sanitari in vista di misure preventive o curative e da adottare in caso di emergenza. Il CSC in seno all'ISS è incaricato di ricevere le informazioni relative ai preparati immessi sul mercato e considerati pericolosi per i loro effetti sulla salute o in base ai loro effetti a livello fisico e chimico, compresa la composizione chimica.

L'archivio inoltre riceve le dichiarazioni sui detergenti siano essi pericolosi che non pericolosi. L'accesso immediato alla composizione chimica dei preparati pericolosi è finalizzato a garantire tempi di intervento più rapidi in caso di emergenze, quali intossicazione accidentale, e rendere anche più efficaci gli interventi in materia di prevenzione. L'APP contiene informazioni confidenziali e è accessibile esclusivamente ai Centri Antiveleni che rispondono ai criteri previsti per l'accreditamento da parte del Ministero della Salute.

L'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC), istituito presso l'ISS, è una banca dati che contiene informazioni sulle caratteristiche intrinseche (chimiche, fisiche, tossicologiche) di sostanze chimiche sulle quali si basa la valutazione del rischio per la salute connesso alla loro presenza nei prodotti, negli articoli vari e nell'ambiente. Questa banca dati fattuale, aggiornata periodicamente, rappresenta per le autorità competenti un punto di riferimento nazionale per la raccolta delle informazioni disponibili sulle sostanze chimiche di maggior rilievo.

La Banca Dati Sostanze Chimiche riporta la classificazione ed etichettatura armonizzate ufficialmente dall'UE per circa 8000 sostanze, con i seguenti dettagli: nome, numeri CAS e CE, limiti di concentrazione specifici, riferimenti alla normativa europea e nazionale più aggiornata. Sono inoltre riportati i nomi e i numeri identificativi per le circa 101.000 sostanze cosiddette "esistenti" presenti sul mercato europeo. .Sono evidenziate per le singole voci le restrizioni

previste dall'Allegato XVII del Regolamento (CE) 1907/2006 in materia di fabbricazione, immissione sul mercato e uso di talune sostanze, preparati e articoli pericolosi.

È disponibile inoltre un convertitore GHS (*Globally Harmonized System*) che è stato attivato in collaborazione con l'Associazione Professionale *of Chemical Industry* (BG RCI) (www.bgrci.de), al fine di realizzare uno strumento di supporto alle aziende per una migliore gestione della transizione al nuovo sistema di classificazione ed etichettatura previsto dal Regolamento CLP. Tale convertitore consente di stabilire una "nuova" classificazione "GHS-conforme" basata sulla precedente classificazione conforme alla precedenti direttive 67/548/CE99/45/CE.

La Banca Dati Cancerogeni (BDC) è predisposta e aggiornata dal CSC, con il supporto del SIDBAE e di esperti interni ed esterni all'ISS. La BDC non classifica i cancerogeni ma presenta, in forma sintetica e integrata, le classificazioni e valutazioni di cancerogenicità ufficiali formulate da Organismi competenti a livello internazionale e nazionale quali l'UE, l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC), l'*US Environmental Protection Agency* e il *National Toxicology Program*. La BDC è una banca dati relazionale e è inoltre una banca fattuale, satellite dell'INSC dal quale deriva e si alimenta. I dati contenuti nella BDC sono utilizzabili 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 SIDBAE. 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 sotterrane, incluse nel DL.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 BDS realizzata e gestita in collaborazione con il CRIVIB, con il SIDBAE 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 (*Classification, Labelling and Packaging*), 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).

## Resoconto attività 2012

È proseguita l'attività per lo sviluppo di una Banca dati nazionale sui Nanomateriali fabbricati, importati e utilizzati in quanto tali o come componenti di articoli e miscele.

Sono proseguite le attività di gestione e aggiornamento di diverse banche dati informatiche quali l'INSC con l'aggiornamento di circa 100 schede e predisposizione di circa n. 50 nuove schede, la Banca dati delle Sostanze Chimiche che è stata aggiornata in base alle nuove indicazioni sulla classificazione delle sostanze previste dal Regolamento CLP, la Banca dati dei Cancerogeni con 400 nuove schede, la Banca dati dei Sensibilizzanti con 100 nuove schede, la Banca dati Bonifiche con 100 nuove schede e il sistema informatico "conversione GHS".

La Banca Dati sui Preparati pericolosi ha continuato nell'attività di supporto tecnico-scientifico per rispondere a 662 risposte a mezzo mail e 250 risposte di consulenza telefonica,

nella validazione di 374 nuove imprese italiane, 68 europee e una Extra-EU (Florida, USA) e nella gestione informatica supportata con n. 424 consulenze a mezzo mail.

### Attività programmata 2013

Le banche dati prodotte dal CSC saranno implementate e aggiornate in base alle più recenti conoscenze scientifiche e disposizioni legislative in materia di classificazione, etichettatura e imballaggio nella pagina web del CSC.

La banca dati sulla classificazione delle sostanze è continuamente aggiornata a seguito della pubblicazione, in genere su base annuale, degli adeguamenti al progresso tecnico del Regolamento (CE) 1272/2008 (CLP) e delle modifiche dell'Allegato XVII del Regolamento (CE) 1907/2006 in materia di restrizioni.

Le banche dati sugli agenti cancerogeni, agenti sensibilizzanti, bonifiche e dell'INSC saranno mantenute e aggiornate sia a seguito degli adeguamenti al progresso tecnico del Regolamento CLP, come pure della pubblicazione di nuove Monografie IARC, la n. 100 e la n. 101 pubblicate nel corso del 2012, del XII *Report on Carcinogens* del 2011 che ha aggiornato 240 profili di agenti chimici e degli aggiornamenti dell'*US ACGIH* e della *Deutsche Forschungsgemeinschaft* tedesca.

Si prevede di evidenziare e continuamente aggiornare, per le singole voci, le restrizioni previste dall'Allegato XVII del Regolamento (CE) 1907/2006 in materia di fabbricazione, immissione sul mercato e uso di talune sostanze, preparati e articoli pericolosi.

Continuerà l'attività correlata al mantenimento dell'help desk nazionale CLP istituto nel 2009 allo scopo di supportare le piccole e medie imprese nella delicata fase di passaggio dal vecchio al nuovo sistema di classificazione delle sostanze e miscele e in particolare sarà implementato il database per archiviare le richieste e le relative risposte al fine di identificare gli argomenti e garantire l'armonizzazione delle valutazioni e pareri.

Si prevede l'implementazione di una Banca dati Nazionale sui Nanomateriali fabbricati, importati e utilizzati in quanto tali o come componenti di articoli e miscele.

L'Archivio preparati pericolosi continuerà le proprie attività migliorando le prestazioni e proseguendo l'attività di monitoraggio sulla conformità dei dati registrati dalle imprese responsabili. Inoltre lo sviluppo dell'APP prevederà un *upgrade* del sistema informatico con adeguamento a piattaforme più attuali, la possibile revisione del format per la trasmissione delle informazioni e l'armonizzazione a livello nazionale ed europeo in conformità all'Art 45(4) del Regolamento CLP. L'help desk biocidi, come previsto dall'ECHA, sarà predisposto in analogia a quanto già presente per i regolamenti CLP presso il CSC e REACH presso il Ministero dello Sviluppo Economico.

## 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 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.vo 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 da Filippo Belardelli.. 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 DC 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 2012

Nell'ambito dello studio clinico *IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients*, autorizzato dalla Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I e condotto in collaborazione con l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata e Ospedale Sant'Andrea, Università Sapienza di Roma, sono stati trattati 5 pazienti. Le cellule, utilizzate nel protocollo clinico, sono un farmaco paziente specifico e vengono prodotte presso FaBioCell a partire da prodotti aferetici ottenuti dal paziente stesso. I trattamenti hanno dimostrato la tollerabilità del "vaccino terapeutico" costituito dalle IFN-DC. Non è stata registrata alcuna reazione avversa in nessuno dei pazienti arruolati. Il follow-up dei pazienti è attualmente in corso e prevede il monitoraggio immunologico effettuato su campioni prelevati dai pazienti fino ad un anno dalla somministrazione dell'ultima dose di vaccino.

In collaborazione con il gruppo del Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università Sapienza di Roma è stata completata la fase di convalida, secondo GMP, della procedura di produzione per l'espansione ex vivo di cellule Natural Killer (NK). La metodica di espansione è stata messa a punto, in esperimenti preclinici, dal gruppo del Dipartimento sopracitato. Sono state effettuate quattro preparazioni, a partire da cellule di volontari sani, in cui sono state ottenute cellule NK CD56+ CD3- in grado di effettuare elevata attività citotossica contro cellule target (K562). L'attività citotossica è stata rilevata sia mediante il saggio classico di rilascio del Cromo sia con il saggio di degranulazione mediante la rilevazione del marcatore CD107. È stato possibile mettere in evidenza anche la lisi di blasti tumorali eterologhi, anche se in questo caso si è avuta un minore efficienza. Le cellule NK sono state espanse, nelle quattro produzioni di convalida, da 16 a 19 volte.

I controlli sulla sicurezza del prodotto (sterilità, endotossina, micoplasma, cariotipo) hanno avuto costantemente esito conforme alle specifiche. La purezza, misurata con l'analisi fenotipica, è risultata maggiore del 95% in tutte le preparazioni.

In collaborazione con l'unità di Ematologia dell'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma, sono stati avviati studi per lo sviluppo di un vaccino terapeutico per il trattamento di pazienti affetti da linfomi non-Hodgkin (NLH) indolenti a cellule B. Gli studi sono stati focalizzati sull'analisi fenotipica e funzionale delle IFN-DC, differenziate a partire da prelievi di sangue periferico dei pazienti, pulsate o con preparazioni di cellule apoptotiche o con lisati derivati dal tumore autologo. I risultati ottenuti hanno evidenziato che è possibile ottenere una risposta CD4 tumore-specifica fortemente polarizzata in senso Th1, caratterizzata da una produzione precoce e sostenuta di IFN-γ. Sono ancora in corso di valutazione i risultati relativi all'induzione della risposta citotossica valutata mediante saggi ELISPOT in grado di rilevare la presenza di linfociti T producenti Granzyme a seguito della stimolazione con le IFN-DC.

## Attività programmata 2013

Nel corso del 2013 verrà concluso l'arruolamento dei pazienti nel protocollo clinico "IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients" e verranno analizzati i dati ottenuti dal monitoraggio immunologico dei pazienti trattati nel 2012. L'analisi permetterà di valutare l'efficacia della strategia vaccinale in termini di induzione di risposta immune specifica contro il tumore.

Prevediamo, inoltre, non appena ottenuta l'autorizzazione da parte dell'autorità competente, di iniziare la produzione di cellule NK da pazienti arruolati nel protocollo clinico "Phase I protocol of adoptive immunotherapy using autologous natural killer (NK) cells after enrichment and expansion under good manufacturing practice (GMP) conditions for patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) >60 years in complete remission (CR) or not eligible for other post-CR treatment modalities after induction with a tyrosine kinase inhibitor (TKI) plus steroids". I pazienti saranno arruolati presso Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università 'Sapienza' di Roma, dal gruppo del Prof. Robin Foà.

Nel primo semestre del 2013 verranno completati gli studi di convalida relativi al caricamento con antigeni, costituiti da cellule apoptotiche o lisati di tumori autologhi, di IFN-DC da impiegare per la vaccinazione terapeutica di pazienti affetti da NLH. La strategia di caricamento è in via di definizione in base ai dati sperimentali ottenuti in vivo, nel modello di topi SCID umanizzati, e in vitro. I dati preclinici raccolti verranno utilizzati per la redazione dell'Investigational Medicinal Product Dossier che verrà sottoposto per l'approvazione all'autorità competente. Prevediamo di poter iniziare l'arruolamento dei pazienti entro il 2013.

È anche in corso di preparazione un protocollo clinico destinato al trattamento di pazienti affette da carcinoma della cervice uterina. In questo caso le IFN-DC verranno pulsate con le oncoproteine ricombinanti, prodotte in GMP, E7 ed E6 del virus del papilloma umano HPV.

Infine, FaBioCell metterà a disposizione le proprie competenze tecniche e la propria struttura per far fronte alle richieste di produzione di farmaci cellulari che scaturiranno dalle attività delle infrastrutture di ricerca europee e nazionali (EATRIS e IATRIS) di cui il nostro gruppo è promotore.

## Attività ispettiva ad officine farmaceutiche per la verifica delle Buone Pratiche di Fabbricazione delle specialità medicinali, delle materie prime e degli eccipienti ad uso farmaceutico

L'AIFA, Autorità Regolatoria per l'Italia, sulla base delle precedenti positive esperienze di collaborazione, ha stipulato con l'ISS una convenzione, con il reciproco interesse ad addivenire ad una collaborazione finalizzata al raggiungimento di obiettivi comuni e alla promozione delle proprie attività nei reciproci campi d'azione.

Nell'ambito di questa convenzione il CRIVIB è in possesso di tutti i requisiti di esperienza, professionalità e capacità tecnologica atti garantire l'idoneo supporto per lo svolgimento delle attività tecnico-scientifiche di competenza dell'Agenzia e in particolare per le attività di valutazione dossier di medicinali per AIC Nazionali o di mutuo riconoscimento o per le autorizzazioni decentrate o centralizzate europee, per la valutazione della qualità dei farmaci, gli studi clinici, gli studi di farmacovigilanza attiva e infine la partecipazione ai gruppi tecnici dell'EMA.

Il Direttore del CRIVIB è incaricato altresì di coordinare tutta l'attività ispettiva ad officine farmaceutiche produttrici di medicinali e ad officine produttrici di API.

La valutazione dei medicinali si effettua esaminando la qualità, la sicurezza d'uso e l'efficacia, tutti parametri che forniscono una indicazione globale sul medicinale stesso.

In tale processo di valutazione sono coinvolti l'AIFA, e per numerosi aspetti il CRIVIB che, agendo in sinergia, assicurano che i medicinali utilizzati siano sempre del massimo livello possibile. La valutazione avviene attraverso l'esame dettagliato della documentazione,

compilata dal proponente, secondo il formato attualmente in vigore che prevede cinque moduli distinti (di cui i moduli 1 e 2 sono dedicati ad aspetti amministrativi e al sommario della documentazione mentre i moduli 3, 4 e 5 sono dedicati rispettivamente alla parte di qualità, non clinica e clinica). Tuttavia, non meno importante, per una corretta valutazione del medicinale, è l'analisi delle condizioni in cui il medicinale stesso è prodotto, condizioni che devono corrispondere a quanto stabilito in una serie di normative che definiscono le GMP.

Il rispetto di tali condizioni è valutabile esclusivamente attraverso visite ispettive o ispezioni alle officine farmaceutiche produttrici, effettuato da personale adeguatamente addestrato per lo specifico settore. In tale ambito ispettivo, un aspetto fondamentale è rappresentato dalla armonizzazione delle attività dei vari Ispettori nei vari Paesi Europei e non, e per questo motivo all'inizio del 2000 si è concretizzato sempre più nei dettagli un processo di armonizzazione in ambito europeo tra Europa e Canada, Europa e Giappone, Europa e PIC/S e Italia e WHO, anche secondo quanto stabilito dalle Procedura di Mutuo Riconoscimento delle Attività Ispettive definita in sede internazionale. Come già detto nei precedenti anni, in questa Procedura di Mutuo Riconoscimento è stato ovviamente coinvolta sia l'AIFA sia una parte dell'Istituto come struttura che ha fornito e fornisce supporto analitico all'AIFA stessa ma anche per il fatto di fornire personale attivamente coinvolto nella effettuazione delle ispezioni. L'insieme delle strutture di AIFA e dell'Istituto (legato all'AIFA da specifici Accordi di Collaborazione) svolge attività ispettiva sotto il coordinamento e la responsabilità dell'AIFA stessa, al fine di valutare la conformità alle GMP.

L'Accordo di Collaborazione instaurato tra l'Istituto e l'AIFA è stato focalizzato principalmente sulla effettuazione di un certo numero di ispezioni, anche reclutando nuovi Ispettori attingendo alle risorse di Personale dell'Istituto e formando gli Ispettori già arruolati e qualificati per questa attività. L'area inizialmente coperta dalle attività relative all'Accordo di Collaborazione era quella delle ispezioni ad officine farmaceutiche produttrici di medicinali, ma successivamente sono state incluse nelle attività anche le visite ispettive ad officine produttrici di API, con ulteriore reclutamento di un certo numero di Ispettori da Personale interno all'Istituto e loro formazione tecnica mediante corsi di vario livello interni ed esterni all'Istituto.

## Resoconto attività 2012

Nel corso del 2012 le attività incluse nell'accordo di collaborazione con l'AIFA sono state sostanzialmente focalizzate su tre tematiche: emissione di pareri tecnico-scientifici dopo valutazione di dossier di prodotti immunobiologici, effettuazione analisi di campioni di prodotti immunobiologici prelevati dai NAS sul territorio nazionale su richiesta dell'AIFA e attività ispettiva ad officine produttrici di materie prime farmacologicamente attive o prodotto finito.

Per quanto concerne l'attività di parere e valutazione di dossier, su richiesta ufficiale sono stati effettuati nel corso del 2012 circa 500 pareri tecnico-scientifici, la cui valutazione per alcuni di esse è ancora in fase interlocutoria, spesso per la complessità dell'argomento.

L'attività di valutazione di dossier degli immunobiologici comprende le procedure nazionali quali nuove autorizzazioni alla immissione in commercio o rinnovi di autorizzazioni, le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Procedure Decentrate sia come *Reference Member State* che come *Concernend Member State*.

È notevolmente aumentata nel corso dell'anno l'attività di valutazione di dossier nell'ambito di Procedure Centralizzate a livello Europeo soprattutto in quelle in cui l'Italia è il paese di riferimento come *rapporteur*, *co-rapporteur* o *peer review*.

Nel corso dell'anno alcuni esperti del CRIVIB sono stati coinvolti dall'AIFA per la loro alta professionalità nelle valutazioni di dossier di scientific advice, sempre in settori di competenza quali quelli relativi anche ai medicinali biotecnologici.

I controlli analitici richiesti al CRIVIB sui campioni prelevati dai Nas sul territorio nazionale, su richiesta AIFA nell'ambito del Programma Annuale di Controllo e nell'ambito dell'attività di Farmacosorveglianza sono stati circa 50.

Nell'ambito dell'attività ispettiva infine, ispettori senior e junior del CRIVIB e dell'Istituto, sotto il coordinamento del CRIVIB, hanno effettuato 90 ispezioni nel corso del 2012, un numero significativamente più elevato di quanto effettuato nel 2011 (circa il doppio), reso possibile non solo dalla disponibilità e capacità del personale ma anche dal flusso continuo di finanziamenti garantito dalla convenzione ormai avviata.

Tali ispezioni sono state condotte in maniera sostanzialmente eguale ad officine farmaceutiche produttrici di materie prime e di prodotto finito e hanno soddisfatto tutte le richieste dell'AIFA.

## Attività programmata 2013

Nel 2013 verrà svolta, come descritto nel consuntivo 2012, tutta l'attività che è contenuta nell'accordo di collaborazione in essere tra AIFA e ISS.

In tale ambito è contemplata attività di parere, attività analitica su medicinali prelevati dal mercato e attività ispettiva, sia di officine farmaceutiche che producono sia materie prime farmacologicamente attive che prodotto finito.

Tutte queste attività sono su richiesta dell'AIFA, e pertanto non è facilmente quantizzabile nell'arco del 2013 la quantità di pareri e analisi che verrà richiesta. Tuttavia, da una analisi preliminare dei *trend* si evidenzia che ancora per il 2013 le richieste saranno sostanzialmente di eguale numero rispetto agli anni precedenti, mentre potranno cambiare le tipologie dei prodotti per i quali i pareri verranno richiesti.

Tale attività che prevede un finanziamento da parte dell'AIFA sulla base di disciplinari tecnici condivisi dalle parti, verrà quantizzata anche in termini di numero e tipologia, ha costituito e costituirà anche per il 2013 un impegno comunque non nuovo visto che il CRIVIB ha da sempre svolto tale attività a livello elevato ma solo ora viene riconosciuto anche per quanto riguarda l'aspetto formale in un Accordo anche di natura finanziaria.

Analogamente, per le attività ispettive, se verrà garantito un adeguato flusso finanziario nell'ambito del progetto stesso, il numero dell'attività richiesta potrà aumentare, in considerazione del numero di Ispettori Junior e Senior che di cui attualmente dispone il CRIVIB e l'ISS stesso. Si rammenta che tale attività, pur coordinata dal CRIVIB, utilizza personale sia del CRIVIB stesso ma anche appartenente ad altri Centri/Dipartimenti.

Ci si propone di mantenere una costante capacità di condurre ispezioni ad officine che producono medicinali e materie prime con gli ispettori dell'Istituto sia mediante l'inserimento di alcuni nuovi elementi inclusi di recente che mediante la ridefinizione di quanti già in possesso di adeguata esperienza.

Verrà continuata la programmazione della formazione degli Ispettori Senior, Junior e degli Osservatori, utilizzando prevalentemente corsi monotematici ad alta specializzazione offerti da varie strutture esterne qualificate. Anche l'Associazione Farmaceutica Italiana (AFI) verrà nuovamente coinvolta nel processo di formazione degli Ispettori in un contesto di grande collaborazione e di grande maturità. In particolare continuerà la formazione attraverso workshop, giornate di formazione e momenti di scambio culturale sempre più con l'obiettivo finale di armonizzare al massimo livello possibile il comportamento dei vari Ispettori, aspetto che richiede un continuo e costante lavoro per mantenere i risultati conseguiti e cercare di elevare sempre di più le capacità gestionali dell'Ispettore stesso.

Questa parte del progetto costituirà un finanziamento importante per il 2013 che consentirà un consolidamento di molte attività del CRIVIB inerenti alla collaborazione con l'AIFA.

# 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 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 ECRIN.

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

ECRIN intende operare come un sistema di facilitazione della ricerca clinica europea, che sia in grado di coprire ogni area della sperimentazione clinica (dall'oncologia alle malattie cardio-vascolari, alla neurologia, alle malattie infettive), 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 una fase di servizi e consulenza al progetto prima della sottomissione al comitato scientifico di ECRIN, che esprime un parere sull'adeguatezza del progetto stesso agli obiettivi di ECRIN. Se il progetto viene considerato positivamente, verranno supportati i servizi necessari allo studio ad ogni stadio del trial clinico, nell'adattamento del protocollo clinico multinazionale ai contesti nazionali, in termini regolatori ed etici; l'individuazione di centri clinici per il reclutamento dei pazienti; l'elaborazione e stipula dei contratti di assicurazione; la fase di sottomissione del protocollo clinico e le interazioni con le autorità competenti e i comitati etici. Saranno forniti servizi di monitoraggio dei trial, di comunicazione degli eventi avversi, di *data management* e di formazione del personale.

L'aspetto peculiare di ECRIN è il supporto a studi multinazionali e, quindi, è particolarmente importante la partecipazione dei paesi europei.

Attualmente in ECRIN sono rappresentati 14 Paesi europei (Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Italia, Polonia, Spagna, Svezia, Svizzera e Gran Bretagna) che partecipano principalmente con reti nazionali di centri clinici (nodi) 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) dagli European Correspondents, figure chiave nella trasmissione delle informazioni e nella organizzazione delle attività dei partner nazionali.

I nodi nazionali sono una rete formata da Centri di Ricerca Clinica (*Clinical Research Centres,* CRC) o 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 *European Research Infrastructures Consortium* (ERIC), struttura europea legalmente riconosciuta, che assicurerà la sostenibilità dell'infrastruttura da parte degli Stati Membri firmatari l'accordo.

La partecipazione italiana ad ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica italiana 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 presenti in tale campo, che vanno dall'eterogeneità nella regolamentazione tra i diversi stati alla necessità di estendere gli studi ad un numero adeguato di soggetti, e, non ultimo, 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 scientifico 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 2012

Riguardo al nodo italiano dell'infrastruttura di ricerca europea, ItaCRIN, nel 2012 è stato messo a punto il sito web (www.itacrin.it), in cui sono riportate le informazioni utili ad illustrare obiettivi, attività e progetti correlati al nodo. Il sito prevede anche un'area riservata, per i soggetti interessati a partecipare alle attività del nodo, sia in veste di esperti in grado di fornire consulenza, sia in veste di ricercatori legati a strutture (centri di ricerca clinica e/o unità di sperimentazione clinica) in grado di fornire servizi per la sperimentazione.

L'identificazione delle strutture potenzialmente interessate ad aderire ad ItaCRIN è iniziata con la predisposizione di un database, messo a disposizione dall'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali dell'AIFA, che raccoglie i ricercatori responsabili di studi clinici italiani multinazionali, nelle diverse aree di ricerca medica, registrati negli ultimi cinque anni. Nel corso dell'anno, l'elenco è stato elaborato tenendo conto delle aree di ricerca con il maggior numero di sperimentazioni, allo scopo di predisporre un indirizzario utile a contattare direttamente i responsabili e sottoporre loro il questionario predisposto da ECRIN, contente le informazioni riguardanti i potenziali user di questa infrastruttura.

Il questionario è stato adattato e sarà pubblicato online nell'area riservata del sito di ItaCRIN, e costituirà il database contenente le informazioni anagrafiche dei ricercatori, delle strutture di riferimento, delle esperienze in *trial* clinici, e delle attività di servizio messe a disposizione. Ciò costituirà lo strumento chiave per la fase iniziale di realizzazione del nodo stesso.

Riguardo ECRIN, a gennaio 2012 è stato avviato il progetto FP7 ECRIN-*Integrating Activity* (ECRIN-IA), al quale l'ISS partecipa come coordinatore di ItaCRIN, finalizzato all'ampliamento e al potenziamento dell'infrastruttura europea. In particolare, ECRIN-IA prevede di supportare la conduzione di sei studi clinici multinazionali (2 per ognuna delle tre aree di Malattie rare, nutrizione e dispositivi medici), coprendone i costi dei servizi e a settembre 2012 ha pubblicato il bando che è stato diffuso in Italia nella homepage dell'ISS e di ItaCRIN e attraverso comunicazione al Ministero della Salute, MIUR, AIFA, istituzioni di ricerca e società scientifiche. Alla chiusura del bando (15 dicembre 2012) sono stati presentati 46 progetti (32 per Malattie Rare, quattro per i Dispositivi Medici, dieci per la Nutrizione), di cui cinque presentati dall'Italia. Il comitato scientifico di ECRIN procederà alla loro valutazione per il passaggio alla seconda fase, con la sottomissione dei progetti completi.

Riguardo la costituzione del consorzio europeo ECRIN-ERIC, nel corso del 2012, l'Italia, insieme a Francia, Germania e Spagna, ha elaborato, come da procedura, la documentazione necessaria da presentare alla CE (statuto del consorzio e relativi annessi tecnico e scientifico).

### Attività programmata 2013

La strutturazione del nodo ItaCRIN procederà attraverso la pubblicazione del questionario, da proporre ai ricercatori interessati, prevista nei primi mesi del 2013 sul sito www.itacrin.it. I target potenziali del questionario saranno raggiunti tramite mail e/o telefono al fine di illustrare gli obiettivi e le attività di ItaCRIN/ECRIN. Sono programmate riunioni del comitato consultivo del nodo nazionale al fine di individuare le modalità di attuazione del nodo stesso. Il sito web ItaCRIN sarà aggiornato con le attività europee e nazionali.

Per quanto riguarda il progetto ECRIN-IA, ItaCRIN sarà coinvolto nelle attività, previste dal WP7, di supporto alla sperimentazione clinica dei progetti che otterranno parere positivo del comitato scientifico di ECRIN e che prevederanno il coinvolgimento dell'Italia.

Nei primi mesi del 2013 è prevista la presentazione della domanda di costituzione del consorzio europeo ECRIN-ERIC, con annessa partecipazione dell'Italia come "Full Member", per cui il Ministero della Salute delega l'ISS, il cui iter presso la Commissione Europea dovrebbe completarsi in tre-sei mesi.

## 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 e innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo".

Infine, i DL.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.

Nel corso del 2012, l'assetto normativo relativo alla sperimentazione clinica è radicalmente cambiato. Il DL 13 settembre 2012, infatti, convertito nella legge n. 189 dell'8/11/2012, ha stabilito che "le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuite dal DL.vo 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".

*Importanza della sperimentazione di fase I*

La possibilità di sperimentare i nuovi farmaci nelle fasi precoci di sviluppo rappresenta un'importante occasione di crescita e 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 permettere che il trasferimento di competenze non determini ritardi e/o inefficienze in un processo ormai rodato e ben funzionante.

## Resoconto attività 2012

La Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, entrata in carica il 21/10/2011, ha continuato ad operare per tutto il 2012. Nel corso dell'anno si sono svolte undici riunioni (una al mese con l'esclusione di agosto), di cui una in teleconferenza.

Complessivamente nell'arco dell'anno sono state ricevute 51 domande di autorizzazione e 203 richieste di emendamenti sostanziali a protocolli già autorizzati.

Il carico di lavoro ha impegnato notevolmente la segreteria tecnico-scientifica, che attualmente si avvale 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 avvale 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.

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.

Nel corso del 2012 si sono svolti ulteriori corsi di formazione per gli esperti che, a differenza del corso svoltosi nel 2010 (Corso formativo per la valutazione degli aspetti di Qualità, Non clinica e Protocollo clinico ai fini dell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I), sono stati organizzati separatamente per le diverse parti del dossier di autorizzazione.

### Attività programmata 2013

Anche in conseguenza del trasferimento di competenze sopra descritto, nel corso del 2013 dovrà essere riorganizzata l'attività relativa alla gestione della banca dati di terapia genica e cellulare somatica.

Infine, la Commissione continuerà le consultazioni con le parti interessate al fine di approntare un progetto condiviso con il mondo della ricerca e quello industriale che consenta di potenziare la sperimentazione di fase I nel nostro Paese, anche attraverso la messa in atto di attività formative e l'individuazione di opportuni incentivi. Laddove si riterrà opportuno, saranno avviate iniziative per stimolare l'interesse dei ricercatori e dell'industria (migliorare la comunicazione), facilitare i proponenti nella presentazione delle domande (miglioramento del sito web di consultazione, programma di audizioni *pre-submission*) e per rendere più efficiente l'attività istruttoria senza modificare il contenuto scientifico.

## Banca di campioni biologici

È oggi ampiamente riconosciuto che la ricerca epidemiologica delle malattie cronico-degenerative 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 ed 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 *eppendorf*, 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.

Parcellizzare i diversi materiali biologici 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.

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 banca biologica del CNESPS i campioni biologici di diversi studi epidemiologici longitudinali:

- il Progetto CUORE, con le cinque coorti MATISS, MONICA-Latina, FINE, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare e Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey* (OEC e OEC/HES) il cui obiettivo è quello di rispondere a quesiti eziologici nel campo delle malattie cronico-degenerative, in particolare cardio-cerebrovascolari, valutare la stima del rischio cardiovascolare della popolazione italiana e ricercare nuovi fattori di rischio; si tratta di campioni biologici appartenenti a 25.000 individui raccolti dal 1993 al 2012;
- il Progetto IPREA e il Progetto DEMENZE 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 2900 individui.
- il Registro Nazionale Gemelli, 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.
- il Progetto ESEN, 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 3500 individui.
- il Progetto PICCOLI + in cui obiettivo è costituire una coorte di circa 3000 nati, con relativa raccolta di campioni biologici del neonato e della madre, da seguire prospettivamente fino a quattro anni di età. Disponiamo di informazioni su esposizioni in gravidanza, durante il periodo di follow-up e vengono monitorati *outcome* di salute pediatrici. Al dicembre 2012 nella biobanca CNESPS erano conservati circa 39.000 campioni tra sangue, siero, plasma, frammenti di cordone, spot su carta bibula.

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

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 (CCM) del Ministero della Salute; è inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e fa parte del BBMRI.

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

## Resoconto attività 2012

Nell'ambito OEC/HES 2008-2012 sono stati raccolti e stoccati i campioni biologici di 1.744 persone di età compresa fra 35 e 79 anni, arruolate ed esaminate nelle seguenti regioni: Valle D'Aosta, Lombardia, Puglia, Trentino, Abruzzo e Toscana. Ogni partecipante ha sottoscritto la propria approvazione allo studio e alla donazione dei propri campioni biologici. Il materiale biologico è stato stoccato in *paillettes* seguendo le procedure descritte nella parte generale dello studio. Nella stessa popolazione in studio sono state raccolte e stoccate le urine delle 24 ore; tutti i campioni di urine delle 24 ore raccolti nell'ambito del progetto OEC/HES 2008-2012 sono stati archiviati e sono conservati in freezer a -80°C.

Nell'ambito del Progetto Italia-USA *Fasting blood glucose and 10-year cardiovascular risk of the Italian population. Specimens of the CNESPS biobank* sono stati identificati 9.000 campioni di siero (selezione ed estrazione dei campioni del Progetto OEC 1998-2002) per la valutazione della glicemia su siero determinato nel Laboratorio della Fondazione di Ricerca e Cura "Giovanni Paolo II" dell'Università Cattolica di Campobasso.

Nell'ambito del Progetto PICCOLI+ "Arruolamento e sorveglianza epidemiologica di una coorte nazionale di nati", sono stati raccolti 39.000 campioni (siero, sangue intero, plasma, frammenti di cordone, spot di sangue su carta bibula) della coorte di nati a Torino, Trieste, Firenze e Roma e conservati in un freezer a -80° C e in vapori di azoto liquido, in attesa di essere successivamente analizzati.

Dal punto di vista tecnico sono state mantenute le migliori condizioni di stabilità per il buon funzionamento della BioBanca (controllo dell'azoto liquido, controllo dei backup dei contenitori e dei freezer, controllo delle elettrovalvole).

## Attività programmata 2013

Proseguirà la raccolta e lo stoccaggio dei campioni biologici nell'ambito del Progetto Piccoli+ "Arruolamento e sorveglianza epidemiologica di una coorte nazionale di nati", finanziato dal CCM (Lazio Regione capofila) che consiste nell'arruolamento, nella raccolta di materiale biologico (sangue da cordone nei neonati e di sangue venoso dalle madri) e nel follow-up per valutare lo stato di salute e l'accrescimento al primo anno di vita della coorte di 3000 nati in quattro città italiane (Torino, Trieste, Firenze, Roma).

Verranno implementate le informazioni sulle banche di popolazione presenti sul territorio nazionale. All'interno del network verranno avviati gruppi di lavoro dedicati alle varie aree (management, sicurezza, aspetti etico legali) che, previa ricognizione generale delle procedure

standard esistenti all'interno delle banche da mettere in rete, individuino i punti di forza e le carenze, al fine di realizzare procedure standardizzate e condivise.

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

La natura dell'agente trasmissibile delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) non è stata ancora definita con chiarezza, è invece riconosciuta l'esistenza di differenti ceppi infettanti distinguibili per le diverse caratteristiche cliniche, neuropatologiche e biochimiche della malattia nell'ospite.

La descrizione della variante dell'MCJ, causata dall'agente responsabile dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) ha reso fondamentale (per la ricerca come per la sorveglianza) la caratterizzazione dei ceppi di EST circolanti nei paesi dell'UE. La necessità di condurre tali studi è rafforzata dal timore che la BSE possa essersi diffusa anche alla popolazione ovi-caprina, venendo a rappresentare un'ulteriore fonte di rischio per l'uomo (*Opinion on "pre-emptive risk assessment should BSE in small ruminants be found under domestic conditions"*, SSC, 8-9 febbraio 2001). La caratterizzazione dei ceppi umani permetterebbe di identificare quali tra le forme umane originano come zoonosi. L'UE ha sottolineato la necessità di condurre studi di caratterizzazione dei ceppi di EST in numerosi documenti ufficiali (*Opinion on "The criteria for diagnosis of clinical and pre-clinical TSE disease in sheep and for differential biochemical diagnosis of TSE agent strains"*, *Scientific Steering Committee* (Regolamento (CE) 999/2001; SSC), 13-14 aprile 2000; *Opinion on "The use of non-human primate models for human TSEs"*, SSC, 6-7 settembre 2001). È stata inoltre da poco descritta nel nostro Paese una forma clinicopatologica sinora ignota di encefalopatia spongiforme bovina chiamata BASE, probabilmente causata da un ceppo differente da quello della BSE il cui spettro d'ospite è ancora da verificare.

Considerando il ruolo di primo piano svolto dall'ISS nell'ambito della sorveglianza e della ricerca sulle EST, si ritiene opportuno che presso l'ISS venga attivato un idoneo programma di caratterizzazione dei ceppi di EST umane e animali circolanti sul territorio nazionale. Tale programma si avvarrà della collaborazione delle strutture dell'SSN (IZS, Centro di referenza per le Encefalopatie Animali dell'IZS di Torino) coinvolte nella sorveglianza su questo gruppo di malattie.

A causa della natura incerta di questi agenti, i protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su differenti linee murine in seguito all'inoculazione di omogenato cerebrale ottenuto da casi di EST. Il protocollo di caratterizzazione su topo, per quanto lungo e laborioso, è l'unico che abbia un riconoscimento univoco da parte della comunità scientifica. Accanto a questo metodo, si prevede di utilizzare un secondo sistema più rapido, ma non ancora validato, basato sulla identificazione del *pattern* di mobilità elettroforetica della proteina prionica patologica e sullo studio del rapporto quantitativo tra le tre forme di glicosilazione della proteina (di-, mono-, de-glicosilata).

Lo studio si svolgerà in due parti. Verrà innanzitutto approfondita la caratterizzazione di inoculi umani e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi nello stesso ceppo ospite. Questo consentirà di stabilizzare i ceppi adattati e di creare dei modelli di riferimento delle EST più diffuse in Italia.

Nella seconda fase del progetto si prevede l'inoculazione in topi di materiale cerebrale infetto proveniente da soggetti affetti da diverse forme di MCJ (passaggio primario) con presentazione clinica (età all'esordio, durata della malattia, segni clinici), neuropatologica (distribuzione e

tipologia delle lesioni spongiotiche e tipologia degli accumuli di amiloide) e/o biochimica (*pattern* elettroforetico) atipica rispetto alle forme più comuni. Queste forme atipiche di MCJ potrebbero derivare da forme di EST animali e presentare un ignoto potenziale di trasmissibilità e inattese caratteristiche biologiche che sarebbe estremamente importante poter identificare. L'inoculazione in parallelo di forme umani e animali di EST atipiche può aiutare a comprendere l'esistenza di similitudini tra i ceppi ed eventualmente a stabilire relazione causali tra essi.

Questo studio consentirà pertanto di valutare l'eventuale circolazione di ceppi potenzialmente dotati di maggiore rischio di trasmissibilità inter-umana, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi di queste malattie e, di conseguenza, la loro classificazione. L'integrazione dei dati ottenuti dalla caratterizzazione dei ceppi di EST in ambito umano e veterinario garantirebbe un importante valore aggiunto all'attività svolta dall'ISS in questo campo. Nel campo delle EST animali, l'acquisizione di adeguate conoscenze sui ceppi circolanti nel patrimonio zootecnico nazionale consentirà di verificare se l'agente della BSE si stia diffondendo nel patrimonio ovi-caprino italiano e di porre le basi per future strategie di controllo ed eradicazione. Tale attività avrà inoltre importanti implicazioni di ordine economico, considerando che dalla qualifica sanitaria di ogni Paese dell'UE (ma anche di molti Paesi terzi), rispetto alle EST animali dipende il futuro degli scambi commerciali dei prodotti di origine animale (Regolamento (CE) 999/2001).

### Resoconto attività 2012

Durante il triennio 2012-2014 proseguiremo con gli studi di caratterizzazione dei ceppi di EST. In particolare tenteremo di caratterizzare in topi transgenici umanizzati il ceppo italiano di BASE (forma amiloidotica dell'encefalopatia spongiforme bovina) e il ceppo associato ad una caso di MCJ sporadica caratterizzato da spiccata amiotrofia. Questa attività consentirà di comparare il caso di BASE e il nuovo caso atipico di MCJ sporadica con la BSE e con i casi (classici e non) di MCJ sporadica già caratterizzati negli scorsi anni in topi transgenici al fine di valutare l'eventuale circolazione di ceppi di EST a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle EST e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

### Attività programmata 2013

Durante il 2013 proseguiremo con 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. Questa attività consentirà di comparare il caso di BASE e il nuovo caso atipico di MCJ sporadica con la BSE con i casi (classici e non) di MCJ sporadica già caratterizzati negli scorsi anni in topi transgenici al fine di valutare l'eventuale circolazione di ceppi di EST a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle EST e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

## 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 2012

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 2012 sono stati emessi 49 certificati di tipo e 61 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 dispositivi medici. Tale attività è stata essenzialmente di consulenza (pareri, risposte a interrogazioni parlamentari/question time ecc.) verso il Ministro della Sanità, il Ministero della Salute, il CSS, le regioni e in generale tutti gli organismi dell'SSN. Nel corso del 2012 sono stati emessi 47 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 2012 sono state evase tre 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 *Medical Device* e attività di elaborazione normative in ambito comunitario. Nel corso del 2012 sono state effettuate cinque ispezioni, ai sistemi di qualità delle ditte mediamente della durata di tre giorni ciascuna. Per quanto riguarda l'attività di elaborazione normative, 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), organizzato a Roma presso l'ISS stesso, della durata di due giorni;
- 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 un totale di otto giorni lavorativi a 15 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. Alla fine del 2012 sono iniziate le ispezioni per un totale di due.

## Attività programmata 2013

Nel corso del 2013 continuerà l'attività di certificazione dei DM che al solito prevede sia prove tecniche di laboratorio sui prodotti, che ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalla ditte costruttrici. Inoltre verrà incrementata la valutazione dei rischi connessi con l'utilizzo dei DM. Tale valutazione riguarderà: l'esame di protocolli di sperimentazione clinica di DMI, l'esame di report di incidenti o quasi incidenti sui DM; l'esame di pratiche riguardanti

problematiche sui DM che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS alla Commissione Unica sui Dispositivi Medici (CUD) e al CSS, e infine la consulenza in termini di pareri alle regioni e in generale a tutti gli organi dell'SSN.

Proseguirà l'attività di partecipazione a commissioni tecniche e gruppi di lavoro sia in ambito nazionale che internazionale al fine di seguire direttamente l'elaborazione di normative e norme in ambito comunitario relative sia ai dispositivi medici attualmente certificati che a quelli che dovranno successivamente essere controllati e/o certificati.

Continuerà anche nel 2013 l'attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei DM che si espleterà attraverso un'attività ispettiva ai fabbricanti, i mandatari e i distributori di dispositivi medici presenti sul territorio italiano.

## 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.

L'obiettivo generale del progetto EpiSouth (2006-2010) è stato quello di "Creare una rete di collaborazione in ambito epidemiologico in modo da migliorare la sorveglianza delle malattie infettive, la comunicazione e la formazione nei paesi dell'area del Mediterraneo e dei Balcani".

L'ambizione del Progetto EpiSouth è stata di coinvolgere quasi 30 Paesi (tra Europei e non-Europei) del Mediterraneo e dei Balcani con l'obiettivo di realizzare un quadro strutturato per raccogliere e divulgare informazioni sulle malattie infettive, rafforzare e formare le risorse umane e creare una rete di istituzioni di sanità pubblica permettendo di avere un quadro più chiaro del contesto peculiare in questa Regione.

Il Progetto EpiSouth si è concluso a giugno 2010 ma, per consolidare ed estendere i risultati raggiunti, il Progetto EpiSouth Plus è stato avviato il 15/10/2010.

L'obiettivo di EpiSouth Plus è quello di rafforzare la sicurezza sanitaria nel bacino del Mediterraneo e nei Balcani attraverso il rafforzamento della preparazione e della risposta a potenziali minacce per la salute, nonché la loro precoce identificazione a livello nazionale e regionale nel contesto dell'implementazione delle IHR-2005 della WHO.

Il Progetto intende rafforzare le capacità nazionali attraverso l'implementazione di azioni concertate e coordinate sulla base dei piani nazionali di preparazione e risposta e identificando strategie mirate che facilitino lo scambio di informazioni, allerte e procedure tra i Paesi UE e non-UE coinvolti nella Rete EpiSouth.

Il Progetto si incardina nel quadro del partenariato Euro Mediterraneo EuroMed-Unione per il Mediterraneo e è supportato da diversi enti finanziatori: DG EuropAid e DG SANCO della CE, Ministero della Salute italiano, ECDC.

Diverse area di attività sono state identificate e sono sviluppate attraverso pacchetti di lavoro (*Work Package* WP) coordinati congiuntamente da un Istituto di Sanità Pubblica o dal Ministero della Sanità, di un Paese membro della UE e di un Paese non appartenente alla UE. In particolare:

- coordinamento del progetto (WP1);
- divulgazione delle informazioni prodotte dal progetto (WP2);

- valutazione del progetto (WP3);
- Rete di Laboratori Regionali di Riferimento per il Mediterraneo (WP4);
- interoperabilità e sviluppo delle risorse per lo sviluppo di Piani nazionali di preparazione e controllo (*Generic preparadness plan*) e di Procedure per la gestione del rischio (WP5);
- sistema di allerta precoce ed *Epidemic intelligence* transfrontiera (WP6);
- raccolta di dati e valutazione di aspetti nazionali/internazionali che possano facilitare/interferire il nuovo Regolamento Sanitario Internazionale-IHR-2005 (WP7).

La partecipazione a reti Europee già esistenti su argomenti specifici è stata promossa per rafforzare la collaborazione e una risposta efficace ovunque in Europa, nel Bacino del Mediterraneo e nei Balcani.

I principali risultati conseguiti dal Progetto (2012) sono:

- organizzazione e conduzione del I Meeting dell'*Advisory Board* (AB) e del II *Steering Committee* (SC) del Progetto a Bruxelles (maggio 2012) dove si è raggiunto il consenso su tutti i documenti di progetto atti ad implementare le attività previste per la seconda annualità (*Work Plan* per il secondo anno; *Monitoring* e Valutazione intermedia; ecc.);
- produzione di quattro numeri della newsletter EpiSouth ideata per divulgare le attività progettuali;
- aggiornamento e manutenzione del nuovo sito EpiSouth Plus in inglese, francese e arabo;
- organizzazione e conduzione di una valutazione intermedia del Progetto EpiSouth (settembre-dicembre 2012);
- organizzazione e conduzione presso l'Istituto *Pasteur* di Parigi di un training di laboratorio sulla Dengue e la biosicurezza (luglio 2012);
- costituzione della Rete Regionale dei Laboratori del Mediterraneo e finalizzazione della *Directory* con i contatti dei laboratori coinvolti;
- organizzazione e conduzione presso l'ISCIII di Madrid di un workshop formativo su Preparazione a Risposta a potenziali minacce transfrontaliere per la salute (marzo 2012);
- produzione di 48 bollettini e-web riportanti info di *Epidemic Intelligence* sia a livello internazionale che regionale (Mediterraneo e Balcani);
- fase pilota della piattaforma per lo scambio di allerte tra i Paesi della Rete interoperabile anche con altri sistemi di allerta precoce messa a punto in collaborazione con l'ECDC (agosto-novembre 2012);
- supporto all'organizzazione e partecipazione al Meeting sulla sorveglianza dei *Points of Entry* nel contesto del nuovo Regolamento Sanitario Internazionale-IHR-2005 condotto presso la WHO di Lione (luglio 2012);
- organizzazione e conduzione del I Meeting EpiSouth presso l'ISS (Dicembre 2012).

## Resoconto attività 2012

Il Progetto EpiSouth Plus è stato avviato nell'Ottobre 2010, mentre molte delle attività del 2011 sono state dedicate alla stesura degli accordi tecnici e amministrativi con i Partners e ad identificare opportune strategie di *governance*, il 2012 è stato dedicato all'organizzazione e all'esecuzione della maggior parte delle attività previste dal Progetto.

*Missioni di coordinamento e incontri tecnici*

Nel periodo considerato, sono stati organizzati dal Progetto i seguenti incontri tecnici:

- meeting con gli Esperti Laboratoristi (Istituto *Pasteur*, Parigi, 13 gennaio 2012): l'incontro era dedicato alla selezione dei Laboratori dei Paesi del Mediterraneo rispondenti ai criteri minimi necessari, identificati dagli esperti partecipanti all'incontro, per far parte del network regionale dei Laboratori;

- SC e AB Meeting del Progetto (EC-DEVCO, Bruxelles, 29-30 Maggio 2012);
- supporto all'organizzazione e partecipazione al Meeting sulla sorveglianza dei *Points of Entry* nel contesto del nuovo Regolamento Sanitario Internazionale-IHR-2005 condotto presso la WHO di Lione (luglio 2012);
- I Meeting Generale del Progetto (ISS, Roma, 5-7 Dicembre 2012).

Nel periodo considerato, il personale del Progetto ha partecipato ai seguenti incontri tecnici organizzati da altre Istituzioni sulle tematiche progettuali:

- nel quadro delle attività atte a produrre linee guida e raccomandazioni per l'implementazione delle IHR-2005, il team di coordinamento di EpiSouth è stato invitato al Meeting organizzato dalla WHO-EMRO per il Rafforzamento della Sorveglianza e della Risposta in applicazione del nuovo Regolamento Sanitario Internazionale-IHR-2005 (*Intercountry Meeting on Strengthening of Surveillance and Response Capacities under IHR* 2005, Beirut, Lebanon 26-28 March 2012).

Il supporto dei Network in questo processo, e in particolare quello di EpiSouth, è stato formalmente riconosciuto e apprezzato sia durante il meeting sopra menzionato, sia durante la *Word Health Assembly* della WHO del maggio 2012 sia, infine, nel discorso conclusivo di John Dalli, Commissario Europeo per la *Health and Consumer Policy*, alla "*Conference on Cross border health threats in the EU and neighbouring countries*" (Nicosia, Cyprus, 05 July 2012)".

*Formazione in epidemiologia applicata e di campo*

È stato organizzato il Primo Modulo formativo, che si è tenuto a Madrid dal 27 febbraio al 2 marzo 2012, sulla base dei risultati emersi con la compilazione del questionario online preparato dall'ISCIII Spagnolo relativo alla valutazione delle capacità di preparazione e risposta dei Paesi della Rete EpiSouth.

*Divulgazione risultati del progetto*

Il Progetto è stato presentato e discusso all'*Inter-Agency Meeting on environmental health in Southern and Eastern Mediterranean*, Marseille, France 14 March 2012.

Un poster su EpiSouth è stato prodotto per la *EU High Level Conference* sui Programmi Sanitari che si è tenuta a Bruxelles il 2 maggio 2012.

## Attività programmata 2013

A causa di eventi esterni (la Primavera Araba) e interni (lunga e inaspettata negoziazione con la DG SANCO riguardo alla stesura di *Standard Operating Procedures* per la gestione delle allerte sulla Piattaforma EpiSouth), l'implementazione delle attività ha accumulato un ritardo di circa otto mesi.

Si è richiesta alla DG SANCO e alla DG DEVCO l'approvazione di una proroga del Progetto che dovrebbe estendere la durata delle attività fino al Dicembre 2013.

L'anno 2013 sarà perciò assai intenso in termini di attività programmate per consentire che tutti i risultati previsti siano conseguiti.

In particolare si prevede il secondo workshop con sessioni formative (ISCIII-Madrid, marzo), un *Simulation Exercise* sulla preparazione e risposta a minacce sanitarie (settembre); una indagine per evidenziare le necessità da supportare per migliorare la sorveglianza di possibili minacce presso i Punti di Entrata (che è risultata essere una priorità da rafforzare nel quadro dell'implementazione delle *International Health Regulations* 2005 (maggio-settembre), il 2° *training* di laboratorio su WNV (ISCIII-Madrid, aprile), la valutazione finale del Progetto (settembre-novembre), il 2° Meeting di Progetto (ISS-Roma, novembre).

# *EU Joint Action: health examination survey*

La *Joint Action* è una azione congiunta, lanciata dalla CE, rivolta a raggiungere obiettivi di particolare interesse in salute pubblica, comuni a tutti i paesi dell'UE, 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 cardiovascolari, che costituiscono le malattie di maggior frequenza, e le azioni comuni rivolte a contrastare le malattie cronico-degenerative, è necessario disporre di dati confrontabili, rappresentativi degli stati membri, periodicamente raccolti con metodologie comuni e 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, raramente standardizzata. 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.

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 rappresentativo della popolazione generale, estratto in ciascuna regione, 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 di alcune caratteristiche individuali, riconosciute come fattori di rischio, e abitudini di vita (alimentazione: consumo dei vari nutrienti, in particolare di sale, di alcol e di grassi saturi; 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 e 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.

Le HES si basano sull'esame di campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, sono quindi rivolte a tutta la popolazione, inclusi i migranti. 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, estratti in modo casuale dalla popolazione generale di un comune in ogni regione (tre regioni, Piemonte, Veneto e Lombardia, hanno fornito data la numerosità del campione, due comuni): un campione di 220 persone ogni milione e mezzo di abitanti, 25 persone per decade di età e sesso, dieci per l'ultimo quinquennio; ciò permette 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.

Nella primavera e nell'autunno del 2008 è stato condotto lo studio pilota in Friuli Venezia Giulia e in Molise. Il protocollo e il manuale delle operazioni, che contiene descrizioni dettagliate sugli strumenti da utilizzare e sulle procedure e metodologie da adottare nella esecuzione degli esami e nella raccolta dei dati, è stato approvato dal centro di coordinamento europeo. Antropometria e pressione arteriosa sono state misurate; informazioni su abitudini e stili di vita sono state raccolte attraverso questionari, in particolare un questionario alimentare autosomministrato basato su frequenza di consumo e alimenti, un questionario sulla attività fisica e sulla abitudine al fumo, nonché sulla esposizione al fumo passivo; è stato inoltre somministrato 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 i CDC di Atlanta per il controllo di qualità delle determinazioni lipidiche. È stata 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). Per ogni persona sono conservati campioni biologici (siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate, urine 24h) nella biobanca del CNESPS. Tutti i dati raccolti sono disponibili sul sito web del progetto CUORE (www.cuore.iss.it); è stato realizzato un software per la estrazione del campione, un software per la raccolta informatica delle caratteristiche individuali, inclusivo 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.

È iniziata l'elaborazione dei dati raccolti che si protrarrà per i prossimi tre anni.

## Resoconto attività 2012

Nel 2012 l'indagine è stata condotta in altre cinque regioni: sono state esaminate, nella fascia di età 35-79 anni, 663 persone in Puglia, 207 persone in Lombardia, 236 persone in Trentino, 221 persone in Valle d'Aosta, 417 persone in Toscana. La partecipazione media di tutto il campione esaminato dal 2008 al 2012 è stata del 55% variando in base alle caratteristiche della località, rurale, urbana o metropolitana. Sono state distribuite ai partecipanti le risposte agli esami a cui sono stati sottoposti, accompagnate da suggerimenti per l'adozione di un sano stile di vita.

Tutti gli operatori che hanno condotto l'indagine sul campo sono stati addestrati per la applicazione delle procedure e delle metodologie standardizzate per la raccolta dei dati e sono stati seguiti e sottoposti a controlli di qualità per i primi sette giorni dello screening nei vari comuni. Sono state effettuate centralmente le determinazioni di laboratorio relative all'assetto lipidico e alla glicemia come previsto dal protocollo; i campioni biologici sono conservati nella banca biologica del CNESPS. Per tutte le regioni sono stati determinati il sodio, il potassio la creatinina nelle urine delle 24 ore.

Sono stati elaborati i dati raccolti per ogni regione e resi disponibili sul sito web del Progetto CUORE (www.cuore.iss.it).

Sono stati inviati al Centro di Coordimanento Europeo di Helsinki i dati relativi allo studio pilota europeo, che riguardano i soggetti di età compresa fra 25 e 64 anni.

### Attività programmata 2013

Verranno analizzati i dati raccolti sulla distribuzione dei fattori di rischio, delle condizioni a rischio, delle principali patologie cronico-degenerative, per fasce di età e sesso, per regione, per macroaree geografiche, per l'intero territorio nazionale; verranno elaborate analisi di confronto con i dati raccolti nell'ambito dell'OEC 1998-2002 per valutare i trend dell'ultimo decennio; particolare attenzione verrà posta nel confronto dello stato di salute nelle diverse classi socio-economiche. Per alcuni gruppi di popolazione quali gli anziani, i migranti, le donne in menopausa, saranno disponibili statistiche separate. Tutti i dati raccolti saranno disponibili sul sito web del progetto Cuore (www.cuore.iss.it) e pubblicati in riviste scientifiche. Verranno realizzate analisi di confronto sulla distribuzione dei fattori di rischio e delle condizioni a rischio a livello europeo, analizzando i dati in pool con gli altri dati raccolti nell'ambito della Joint Action nei 14 paesi europei partecipanti.

## *European AIDS Treatment Network* (NEAT)

Nell'ambito del VI Programma Quadro di Ricerca Europeo [FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6, nell'area LSH-2005-2.3.0-1 "HIV/AIDS *Therapeutic Clinical trials network - NETWORK OF EXCELLENCE*"] la CE (VI Programma Quadro – DG *Research and Innovation*) ha assegnato all'ISS, in particolare al Direttore del Dipartimento del Farmaco, il coordinamento dell'unico *Network of Excellence* sulla ricerca clinica HIV/AIDS in Europa (2007-2012).

Il NEAT (European AIDS Treatment Network) è il più grande network europeo esistente che vede la partecipazione di 44 centri partner in 16 diversi paesi, e più di 350 centri affiliati, che rappresentano i centri europei di eccellenza nel campo dell'HIV con lunga tradizione di ricerca clinica in questo campo. Partecipano inoltre cinque agenzie nazionali e alcuni centri dei nuovi paesi membri della CE.

Obiettivo del NEAT è di creare una stabile e duratura collaborazione a livello europeo per quanto riguarda la ricerca clinica nel campo dell'HIV, sfruttando e capitalizzando le *expertise* e le risorse esistenti ma disperse in Europa. Le attività del NEAT si focalizzano sullo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche, sull'incentivazione delle attività di *networking*, sulla promozione della ricerca translazionale e sulla conduzione di sperimentazioni cliniche multicentriche internazionali di fase III e IV. NEAT interagisce inoltre con le autorità regolatorie nazionali ed europee per armonizzare la raccolta dei dati di efficacia e tossicità. Contribuisce infine a implementare le nuove direttive comunitarie sulla sperimentazione clinica, a ottimizzare risorse e infrastrutture, e a diffondere tecnologia e norme etiche. Inoltre il progetto prevede anche l'organizzazione di progetti educazionali che possano aiutare ad esportare in tutti i paesi coinvolti le conoscenze esistenti in Europa, e facilitare la mobilità dei ricercatori e clinici, in particolare coinvolgendo e promuovendo la collaborazione con i paesi dell'Europa dell'est.

Il Programma Comune delle Attività del NEAT è strutturato in quattro aree principali:

- funzionamento del network: prevede le attività di gestione quali management, ricerca di fondi, contatti internazionali, tecnologia di informazione e qualità;
- ricerca clinica: prevede la conduzione coordinata di attività di ricerca clinica focalizzata in particolare su studi clinici randomizzati;
- promozione dell'integrazione e armonizzazione della ricerca clinica a livello europeo;
- diffusione dell'eccellenza attraverso programmi di formazione.

La missione del NEAT è quella di rafforzare la capacità europea nella ricerca clinica nel settore HIV. Il network realizzato costituisce una massa critica di risorse e competenze in grado

di promuovere, guidare e accelerare le attività di ricerca clinica in questo delicato settore, come complemento all'attività di ricerca condotta dalle industrie farmaceutiche.

Inoltre il NEAT si propone di tracciare una *roadmap* per una durevole revisione del modo di condurre la ricerca clinica nel settore HIV/AIDS in Europa al fine di giungere ad una progressiva e duratura integrazione tra gli stati membri. Nel fare ciò, NEAT preparerà il terreno per la realizzazione di un organismo di coordinamento centrale capace di promuovere e condurre programmi di ricerca integrati, indipendenti e interdipendenti, rafforzando così il concetto di Area di Ricerca Europea. L'obiettivo principale e più ambizioso del network è rappresentato dal *trial* clinico NEAT-001. Esso rappresenta il più grande studio strategico pan-europeo mai organizzato nel campo dell'HIV/AIDS. Il protocollo prevede di comparare due regimi antiretrovirali per i pazienti HIV+naive al trattamento: la combinazione tenofovir/emtricitabina/darunavir, indicata dalle linee guida internazionali come il regime di *prima scelta in questi pazienti*, e la *combinazione darunavir/raltegravir*, combinazione innovativa e promettente, ancora mai testata in estesi studi clinici randomizzati. Il disegno dello studio, che prevede l'arruolamento di 800 pazienti da 87 centri dislocati su 15 paesi europei, durerà 96 settimane, consentendo quindi una valutazione su lungo periodo, dell'efficacia e sicurezza di entrambe i regimi. Oltre al protocollo principale, una serie di sottostudi sono stati disegnati per esplorare nuovi e importanti aspetti delle terapie antiretrovirali, quali l'impatto del trattamento sul metabolismo osseo e le funzioni cognitive. La difficoltà nell'organizzare un tale studio è legata alla necessità di armonizzare e rispettare le richieste etiche e regolatorie di ciascun paese partecipante, rispettando contemporaneamente le regole della commissione europea. Inoltre anche l'aspetto finanziario ha richiesto sforzi aggiuntivi per la necessità di reperire risorse aggiuntive al finanziamento europeo. Tuttavia, l'importanza del progetto e l'impatto previsto dei risultati che saranno ottenuti ha permesso non solo di reperire i fondi necessari ma anche di assicurare la piena collaborazione e dedizione di tutti i partecipanti. Inoltre la comunità dei pazienti ha fortemente supportato lo studio.

Un altro importante prodotto del NEAT sarà lo studio HIV/HCV-Probe-C, che affronta il problema emergente a livello mondiale delle infezioni acute da HCV nei soggetti HIV-positivi. Per lo studio di tale problematica, all'interno del NEAT è stato istituito un gruppo comprendente i maggiori esperti nel settore a livello europeo. Lo scopo sarà quello di istituire una coorte di pazienti per uno studio prospettivo osservazionale sulla storia naturale e sul trattamento delle infezioni acute da HCV negli individui HIV+ in Europa. La coorte prevede 600 tra soggetti HIV+ e HIV- e rappresenterà una sorgente importante e senza precedenti di dati utili per la diagnosi, la definizione dei casi, l'epidemiologia, i fattori di rischio per la trasmissione del virus, la storia naturale e la patogenesi di questa co-infezione.

## Resoconto attività 2012

Per quanto riguarda le aree principali di attività del NEAT, nell'anno 2012 l'attività di ricerca clinica si è focalizzata principalmente sul *trial* NEAT-001. Sono stati arruolati e randomizzati entro il 5 ottobre 2011, 807 pazienti, come previsto dal protocollo. Tutti i 15 paesi partecipanti hanno arruolato almeno un paziente e sono stati aperti 82 siti (sui 92 inizialmente previsti; 89%): due in Austria, quattro in Belgio, due in Danimarca, otto in Germania, 19 in Francia, otto in Gran Bretagna, tre in Grecia, uno in Ungheria, nove in Italia, due in Irlanda, tre in Olanda, uno in Polonia, tre in Portogallo, 13 in Spagna, quattro in Svezia. I pazienti arruolati sono stati 807 di cui quattro in Austria, 52 in Belgio, 24 in Danimarca, 103 in Germania, 228 in Francia, 103 in Gran Bretagna, nove in Grecia, sei in Ungheria, 115 in Italia, 12 in Irlanda, sei in Olanda, 11 in Polonia, 25 in Portogallo, 78 in Spagna, 31 in Svezia. Lo studio terminerà a fine 2013.

Nel 2012 è stato portato avanti lo studio *Probe-C*, nell'ambito del quale sono state prodotte numerosissime pubblicazioni scientifiche. Il protocollo dello studio è stato finalizzato, come anche la scheda di consenso informato. Nei paesi partecipanti è stata ottenuta l'approvazione dai comitati etici. Inoltre in collaborazione con Euro SIDA HICDEP, è stato implementato un database specifico per l'inserimento di tutti i dati.

Nell'ambito dei *NEAT Integration Grants*, sono stati portati avanti gli otto progetti finanziati a fine 2010, per la promozione dell'integrazione della ricerca tra i partner del network anche con la collaborazione di sette centri esterni. Questi progetti hanno portato a diverse pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali.

### Attività programmata 2013

Per quanto riguarda lo studio clinico NEAT-001, si prevede, entro l'inizio del 2013, l'analisi *ad interim* dei dati raccolti (entro settembre 2012 si prevede la visita della 48 settimana dell'ultimo paziente). Inoltre verranno portati avanti numerosi sottostudi collegati al NEAT-001, e dall'analisi dei dati si prevede di ottenere risultati di grande rilevanza scientifica.

Nell'ambito dello studio Probe-C, si prevede nel 2013 di iniziare l'analisi genetica dei campioni raccolti a livello di polimorfismo dell'IL-28, oltre alla risposta al trattamento e alla analisi dei fattori di rischio. Inoltre verranno terminati nel 2012 i sottostudi previsti (Immunologia, virologia, farmacocinetica).

Nell'ambito dell'attività di integrazione scientifica, è stato finalizzato nel 2012 un accordo con la *Gilead Sciences Europe*, per il finanziamento di tre progetti di ricerca che prevedono la collaborazione tra partner del NEAT. I progetti finanziati dovranno cadere nelle aree della ricerca traslazionale e di base o nella ricerca clinica nel campo dell'HIV includendo le co-infezioni HIV/HCV, escludendo gli studi clinici randomizzati.

Inoltre verranno portati a termine nel corso del 2013 tutti gli *Integration Grant* finanziati. Si prevede la produzione di numerose pubblicazioni scientifiche.

## 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 un'azione di coordinamento e organizzazione dei patrimoni esistenti e 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, il 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 quali BBMRI-IT delle biobanche 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. Al momento il panorama delle biobanche in Italia è molto eterogeneo, comprendendo tutta la gamma di situazioni che vanno da biobanche e reti di biobanche tematiche ben organizzate e conformi a criteri di qualità internazionali ad una pletora di collezioni di materiale biologico che, seppure di notevole interesse scientifico, sono purtroppo molto carenti dal punto di vista dell'organizzazione e della sistematizzazione. Le biobanche sono infatti carenti di personale specializzato e di fondi sufficienti per adeguare gli impianti alle normative in modo da garantire la qualità, lo stoccaggio dei campioni in sicurezza, la loro distribuzione e la gestione informatizzata dei dati secondo quanto previsto dalle leggi per la tutela della riservatezza. Gran parte di tale patrimonio non è censito e il relativo grado di qualità non valutato.

Il processo di integrazione delle biobanche italiane in una rete nazionale offrirà nuove opportunità alla comunità scientifica, poiché le reti di biobanche di ricerca 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*.

A dicembre 2011, 13 Stati Membri, inclusa l'Italia, hanno aderito a costituire il consorzio BBMRI-ERIC, la Francia sta completando l'iter di firma e altri Paesi (Svizzera, Polonia, Turchia, Irlanda e Germania) hanno dichiarato l'intenzione di partecipare quali Membri Osservatori. La partecipazione italiana alla costituenda BBMRI-ERIC è stata garantita dall'ISS, che ha rappresentato il Paese nelle fasi preparatorie del progetto di infrastruttura e che nell'estate del 2010 ha ricevuto il mandato dal Ministero della Salute di costituire il Nodo Italiano di BBMRI, cioè la rete nazionale delle biobanche. In ottemperanza a tale mandato, nel luglio 2010 il Presidente dell'ISS ha costituito il nodo nazionale di BBMRI (BBMRI-IT), e, contestualmente, ha istituito il Comitato Consultivo (http://www.bbmri-eric.it/nodo/cont.php?lang=1&tipo=3&id=267) di BBMRI-IT. Le attività di BBMRI-IT sono pubblicate e costantemente aggiornate sul sito www.bbmri-eric.it.

## Resoconto attività 2012

Nel 2012, il nodo italiano di BBMRI ha condotto le attività di coordinamento della rete italiana delle biobanche, che possono essere riassunte in:

- mantenimento e aggiornamento del sito web www.bbmri-eric.it. Il sito fornisce una informazione aggiornata alla rete nazionale delle biobanche, agli stakeholder del settore e tutti gli operatori interessati in particolare su: partecipazione dell'Italia al network

europeo, eventi e documentazione aggiornata su delibere del garante e legislazione (primaria e di indirizzo), sulle biobanche a livello nazionale e documenti sui programmi quadro europei. Un servizio aggiuntosi nel corso del 2012 è stato quello di fornire un elenco dei principali bandi in corso per progetti di ricerca;
- organizzazione e rendicontazione delle attività del Comitato consultivo del nodo italiano di BBMRI;
- partecipazione a numerosi incontri e convegni per diffondere le attività e finalità della rete nazionale ed europea sulle attività delle biobanche (i."Il nodo italiano di BBMRI" alla Tavola Rotonda: "Promuovere la medicina traslazionale attraverso le infrastrutture dedicate alla salute e alla ricerca", ISS, 14 febbraio 2012; ii. "Il network italiano delle biobanche di ricerca e la piattaforma IT" al *Workshop on Biobanking Software*, Bioskills, 25 ottobre 2011, Milano; iii. "Il network europeo delle biobanche BBMRI e la partecipazione italiana", Corso Teorico-Pratico: "Biobanca Oncologica dei Tessuti", Istituto nazionale Tumori IRCCS – Fondazione Pascale, Napoli, 20-21 giugno 2011; iv. "BIOBANCHE: aspetti scientifici ed etico-giuridici a confronto, Istituto Auxologico Italiano, Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico, Milano 18 maggio 2012; v. "Programmazione sanitaria e innovazione. Un concorso di idee" ISS, 9 maggio 2012) e gruppi di lavoro.
- monitoraggio sulle biobanche e reti di biobanche (tematiche e regionali) operanti in Italia;
- avvio di processi di armonizzazione tra collezioni e reti nazionali nell'ambito delle svolte con il progetto HIBP (Italian hub of population biobanks: www.iss.it/hibp).

Grandi sono stati gli avanzamenti della costituzione della rete europea BBMRI a cui l'Italia ha partecipato mediante i rappresentanti governativi e nell'agosto 2012 si è giunti alla prima richiesta di istituzione del consorzio legale BBMRI-ERIC alla CE.

Il Presidente dell'ISS, per imprimere un'accelerazione alla costituzione del Nodo nazionale, ha nominato il Comitato di Coordinamento Ristretto del Comitato Consultivo (CRC), e istituito una segreteria tecnico-scientifica del nodo nazionale. Il CRC ha dato impulso alla istituzione di sette attività programmatiche (*Common services*), nucleo iniziale della istituzione di servizi nazionali comuni per le attività delle biobanche.

Nel 2012, inoltre, nell'ambito delle attività sulle biobanche l'ISS ha formalizzato una convenzione scientifica con il CNR per la costituzione della rete nazionale dei centri di risorse biologiche nazionali e un accordo di collaborazione con il consorzio CARSO (Bari) per la consulenza sulle biobanche nell'ambito del progetto nazionale "Omica e nanotecnologie applicative agli esseri viventi per la diagnostica delle malattie" (ONEV).

## Attività programmata 2013

In primo luogo, per la continuità del progetto e delle sue finalità, si impone che nel piano delle attività sia previsto il prosieguo e l'implementazione di quelle svolte nel 2012.

In particolare, l'attività del nodo italiano di BBMRI sarà focalizzata su:
- svolgimento delle attività inerenti il coordinamento nazionale della rete italiana delle biobanche e di segreteria tecnico-scientifica del nodo;
- lavoro di sostegno alla implementazione dei common services nazionali e alla loro integrazione nei costituendi consorzi europei;
- sito web: allestimento e aggiornamenti continui di piattaforma innovativa del nodo nazionale e interfacciamento alle iniziative di catalogo nazionale delle biobanche e delle biorisorse;
- miglioramento della conoscenza della mappa nazionale delle biobanche e reti e maggiore integrazione con le iniziative regionali sulle biobanche;

- organizzazione dell'assemblea nazionale delle biobanche;
- avvio e partecipazione ad iniziative di formazione nel biobanking;
- organizzazione di iniziative indirizzate agli stakeholder del settore (pazienti/ donatori; aziende farmaceutiche; politici e decision-makers);
- iniziative verso gli organi di governo preposti per l'implementazione di una cornice etico-legale delle attività delle biobanche di ricerca a livello nazionale. In particolare, il nodo intende e farsi promotore di iniziative atti a delineare il contorno delle attività di una biobanca di ricerca per il miglioramento della salute umana e l'introduzione del concetto di donazione del campione biologico al fine di ricerca.

Inoltre, in considerazione della attesa formalizzazione del consorzio europeo BBMRI-ERIC entro la prima metà del 2013, il nodo si farà carico della adesione italiana e della partecipazione alle attività scientifiche e di programmazione inerenti al consorzio europeo BBMRI-ERIC.

## Il nodo nazionale di *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine* (EATRIS) e la rete italiana IATRIS

Nell'ultimo decennio una forte attenzione della comunità scientifica, dei governi e dell'opinione pubblica in generale è stata concentrata sulla necessità di promuovere a livello sia nazionale che internazionale la ricerca traslazionale, ovvero iniziative specifiche idonee a permettere un efficiente trasferimento delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche a vantaggio dei pazienti e del cittadino. Tale necessità è particolarmente importante per l'Italia, dove l'eccellenza della ricerca biomedica non trova adeguato riscontro nello sviluppo concreto di nuovi farmaci e interventi medici preventivi o terapeutici, ma rispecchia anche un'esigenza transnazionale, che vede i paesi europei protagonisti di un processo di rilancio della ricerca sanitaria e della competitività in un contesto globale. In questi ultimi anni l'ISS ha svolto un ruolo sempre più attivo nel promuovere la ricerca traslazionale attraverso la promozione di progetti in collaborazione con altri centri di ricerca e clinici in Italia e mediante le recenti azioni di coordinamento di reti di eccellenza della ricerca in campo oncologico.Già nel 2006 venivano descritte dall'Europa i fabbisogni infrastrutturali nel campo delle scienze biomediche e veniva finanziata la fase preparatoria per la costruzione di un'infrastruttura dedicata in modo specifico alla medicina traslazionale: il progetto EATRIS. Obiettivo del progetto EATRIS è la creazione di una Infrastruttura di Ricerca (IR) distribuita in Europa come rete di centri in grado di offrire i servizi di qualità e alta cogenza tecnico-scientifica necessari per il trasferimento dei risultati della ricerca di laboratorio in applicazioni cliniche, con particolare attenzione alle sperimentazione di fase I-IIa. Nel 2008, l'ISS, in qualità di rappresentante dell'Italia, ha ricevuto dal Ministero dell'Università e Ricerca, di concerto con il Ministero della Salute, il mandato di coordinare la partecipazione italiana ad EATRIS. A tal fine, l'ISS ha avviato la costruzione del nodo nazionale denominato IATRIS, coordinando una rete di istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale in grado di dare contributi specifici e complementari nell'area della medicina traslazionale. IATRIS rappresenta, oltre che un nodo nazionale, un progetto a lungo termine che si prefigge l'obiettivo di favorire l'avanzamento di progetti di ricerca traslazionale di particolare rilevanza scientifica e sanitaria per il Paese fornendo supporto, competenze specifiche e accesso ad infrastrutture in qualità. Tale obiettivo sarà raggiunto attraverso la costruzione già avviata e il potenziamento di una rete di centri traslazionali distribuiti sul territorio nazionale, ognuno dei quali dotato di tecnologie

d'avanguardia e strutture operative che garantiscano l'accesso a un sistema efficiente e integrato di trasformazione delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche, secondo criteri di assicurazione della qualità.

Le istituzioni referenti per competenze e servizi complementari per la medicina traslazionale, che compongono un primo nucleo di IATRIS coordinato dall'ISS, sono di seguito elencate relativamente ai prototipi di prodotti indicati:

- ISS (Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate, PMTA);
- Network Italiano per l'*Imaging* Molecolare – IMINET (Tracers per *Imaging*);
- CNR (*Small Molecules*);
- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri – IRFMN (*Small Molecules*);
- ACC (Biomarcatori, PMTA).

L'area di patologia su cui IATRIS intende focalizzare maggiormente le attività, almeno in questa prima fase, è il cancro. IATRIS offrirà servizi ad un'utenza nazionale e internazionale (università, enti di ricerca pubblici e privati) per lo sviluppo delle suddette tipologie di prodotti, fungendo da interfaccia con gli altri nodi europei in EATRIS. La IATRIS è basata su una strategia inclusiva verso tutte le realtà nazionali in grado di fornire servizi con valore aggiunto per IATRIS stessa. In particolare, il settore dei PMTA è emerso come quello nel quale il Paese può offrire alla comunità scientifica nazionale e internazionale servizi specifici per lo sviluppo di questi prodotti, per i quali esiste la necessità della definizione, nel rispetto della normativa europea vigente, di parametri e modelli per lo sviluppo, la caratterizzazione dal punto di vista del profilo di tossicità/sicurezza/efficacia e il controllo di qualità pre-clinico. L'ISS, nell'ambito di IATRIS ed EATRIS, rappresenta l'elemento di risposta nazionale ed europea a tale esigenza grazie anche al ruolo cruciale che ricopre sia per le competenze in ambito regolatorio e scientifico, sia per la dotazione di laboratori GMP per la produzione e controllo di qualità per PMTA (officina farmaceutica FaBioCell). L'ISS intende svolgere tale ruolo in azione sinergica e complementare con le altre istituzioni che sul territorio nazionale verranno identificate come valore aggiunto per la IATRIS nel settore dei PMTA. Al momento, le seguenti istituzioni compongono, in aggiunta all'ISS, il nucleo della IATRIS dedicato allo sviluppo dei PMTA:

- Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna;
- Ospedale San Raffaele, Milano;
- Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma;
- Centro di Medicina Rigenerativa, Modena;
- Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Palermo.

Nel marzo 2011 è stata avviata dall'ISS una fase sperimentale di apertura di IATRIS a progetti pilota di medicina traslazionale proposti da diversi Enti di Ricerca Pubblici sul territorio nazionale (si veda il sito www.iatris.it). Alcuni progetti ritenuti particolarmente promettenti sono stati discussi per valutare quale tipo di supporto potesse offrire IATRIS per il loro avvio e per il superamento dei diversi "colli di bottiglia" che i progetti presentavano. Il complesso delle attività sopra citate è stato possibile grazie ad un forte impegno dell'ISS nel coordinare le attività di informazione, *networking*, consulenza in ambito scientifico e regolatorio nei vari settori richiesti.

## Resoconto attività 2012

Relativamente alle attività di coordinamento della partecipazione nazionale ad EATRIS, l'ISS ha intrapreso le azioni, in rapporto anche agli sviluppi di EATRIS, volte a identificare le strutture italiane interessate e necessarie per lo sviluppo delle varie piattaforme di prodotto presenti in EATRIS, al fine di rendere la partecipazione delle istituzioni nazionali il più

rappresentativa possibile. Sono state potenziate, attraverso il reclutamento di nuovi centri e la ricognizione di nuove infrastrutture e competenze, le piattaforme dei PMTA, delle *Small Molecules*, dei *Tracers* e dei Biomarcatori, mentre è stata creata la piattaforma dei Vaccini, per la quale il nostro paese non aveva ancora dato il suo contributo. Lo staff dell'ISS, composto da ricercatori esperti nelle varie piattaforme, ha coordinato il lavoro di raccordo con EATRIS per quanto riguarda la compilazione di questionari inviati dal *Coordination & Support* a tutti i centri che hanno espresso per il nostro paese l'interesse a contribuire con specifiche attività di servizio all'infrastruttura europea. I questionari sono stati in parte finalizzati. I dati inclusi nei questionari andranno a far parte di un database di EATRIS, per ciò che riguarda le risorse disponibili per servizi dedicati alla medicina traslazionale in settori specifici. Alcuni di questi centri erano già presenti nella rete nazionale, mentre altri centri sono di nuova acquisizione.

Riguardo alle attività in ambito nazionale, è stato fatto un monitoraggio del progresso dei Progetti Pilota avviati nel 2011 e in fase di avanzamento nel 2012. Un certo numero di progetti, grazie all'attività di consulenza e supporto svolta su base collaborativa tra gli esperti interni all'ISS e i collaboratori dei centri nazionali IATRIS, sta per entrare in fase clinica. In particolare, FaBioCell, l'officina farmaceutica dell'ISS, sta collaborando alla preparazione di alcuni farmaci cellulari nell'ambito di tre progetti pilota IATRIS per la loro sperimentazione clinica di fase I.

A febbraio 2012 è stato organizzato il workshop "Promuovere la Medicina Traslazionale attraverso le Infrastrutture dedicate alla Salute e alla Ricerca". Il meeting ha avuto l'obiettivo di illustrare come le tre IR (EATRIS, ECRIN e BBMRI), al momento in una fase di transizione verso la costituzione di uno *status* legale di consorzi europei (ERIC), con inizio della fase operativa previsto nel 2013, possano contribuire allo sviluppo del network nazionali della medicina traslazionale, e di presentare l'iniziativa dei Progetti Pilota, mediante l'esposizione dei progetti da parte dei relativi responsabili scientifici. Sono state svolte inoltre attività editoriali per la produzione di opuscoli informativi sulle tre IR e i rispettivi nodi nazionali e sulla Cell Factory dell'ISS FaBioCell.

## Attività programmata 2013

Nell'ambito delle attività relative alla partecipazione a EATRIS, lo staff e il coordinamento nazionale gestito dall'ISS seguirà tutte la fasi di transizione verso la costituzione di ERIC. Sarà compito del coordinamento portare avanti il monitoraggio della revisione e approvazione, da parte di tutti i centri italiani partecipanti, della documentazione da sottoscrivere per la partecipazione all'infrastruttura europea. Sono previsti vari meeting internazionali per il lancio ufficiale dell'infrastruttura e meeting specifici per piattaforme di prodotto.

Sul fronte della attività nazionali, è prevista l'organizzazione del workshop "L'Infrastruttura di Ricerca EATRIS e il Nodo Italiano: Stato di avanzamento e prospettive", dedicato alla presentazione e discussione delle piattaforme di prodotto e dei servizi che ciascun centro italiano offre nell'ambito del progetto EATRIS, e al consolidamento della rete nazionale IATRIS.

Nell'ambito della rete nazionale IATRIS, una parte delle attività sarà dedicata all'impegno sotto il profilo organizzativo e collaborativo che consenta al nodo IATRIS di evolvere in una vera e propria infrastruttura nazionale aperta agli utenti. Gli obiettivi da raggiungere sono:

- promuovere l'offerta e soddisfare le esigenze degli utenti in Italia (PMI, LE, enti di ricerca) in relazione a progetti di ricerca traslazionale attraverso l'erogazione di servizi avanzati che consentano di ottimizzare l'efficacia economica e temporale dei progetti proposti.

- attivare progettualità intorno a temi di forte interesse per l'Italia, specialmente nelle aree dove esistono eccellenze competitive a livello internazionale, nel contesto dell'ottavo Programma Quadro "Horizon 2020".

A tal fine, sarà necessario dotare la rete IATRIS di una sovrastruttura organizzativa che regoli gli obiettivi, le responsabilità dei partecipanti, le risorse ecc. Si procederà pertanto alla proposizione di una accordo del tipo *Consortium Agreement* fra i partecipanti alla rete nazionale. Un'importante attività prevista per il 2013 è la creazione di *Task Force* che coordinano l'implementazione di progetti specifici nelle varie piattaforme di prodotto: Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate, piccole molecole, traccianti, biomarcatori, vaccini. Ogni task force comprenderà i rappresentanti degli enti ove risiedono competenze specifiche nelle singole tipologie di prodotto.

Inoltre, al fine di potenziare alcuni servizi specifici sono previste le seguenti attività:

- l'attivazione di un Front Door, per assistenza e consulenza sugli aspetti regolatori riguardanti gli studi clinici;
- informazione su opportunità di finanziamento e bandi per progetti di ricerca;
- *focal point* per aspetti riguardanti *Intellectual Property* e *Technology Transfer*;
- programmazione di corsi di formazione avanzata in settori riguardanti la medicina traslazionale.

# Il sistema di sorveglianza PASSI

La Sorveglianza Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia (PASSI) si caratterizza come una sorveglianza in Sanità Pubblica che raccoglie in continuo informazioni sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali della popolazione italiana adulta di 18-69 anni, connessi all'insorgenza della malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la prevenzione delle malattie croniche.

I temi indagati sono il fumo, la inattività fisica, l'eccesso ponderale, il consumo di alcol, la dieta povera di frutta e verdura, il rischio cardiovascolare, l'adesione a interventi di prevenzione (oncologica, vaccinazione), l'adozione di misure sicurezza per prevenzione degli incidenti stradali o in ambienti di vita e di lavoro, e ancora la salute percepita, lo stato di benessere fisico e psicologico e alcuni aspetti inerenti la qualità della vita connessa alla salute.

Nel 2006 il Ministero della Salute affida al CNESPS dell'ISS il compito di progettare e sperimentare un sistema di sorveglianza per il monitoraggio dei progressi verso gli obiettivi dei PSN e regionali e per la valutazione del Piano Nazionale della Prevenzione, dove le informazioni raccolte devono servire alla programmazione aziendale e regionale e consentire una valutazione e un ri-orientamento delle politiche di sanità pubblica a livello locale.

Per rispondere a questi obiettivi, nel 2007, in collaborazione con tutte le Regioni e PA italiane, viene avviata in forma sperimentale la sorveglianza PASSI che, entrando a regime nel 2008, si caratterizza quindi come strumento interno all'SSN in grado di produrre, in maniera continua e tempestiva, informazioni a livello di ASL e Regione.

La raccolta delle informazioni avviene tramite interviste telefoniche, effettuate nel corso di tutto l'anno da operatori delle ASL, a campioni mensili rappresentativi per sesso ed età della popolazione di 18-69enni del proprio bacino di utenza (estratti dalla anagrafe sanitaria degli assistiti della ASL). Ogni ASL partecipante effettua circa 25 interviste al mese (per 11 mensilità) per un totale di circa 300 interviste l'anno. Il questionario utilizzato è costituito da un nucleo fisso di domande e da eventuali moduli opzionali per rispondere a specifiche esigenze o a problemi emergenti. Ad oggi sono state raccolte oltre 200.000 interviste.

I dati raccolti vengono poi riversati via internet in un database nazionale, cui hanno accesso i coordinatori aziendali e regionali, secondo un approccio gerarchico ognuno per i dati di propria competenza. Tramite strumenti di analisi standard dei dati, rilasciati a livello centrale, ciascuna regione o ASL partecipante è in grado di ricavare gli indicatori previsti. Entro il secondo trimestre di ogni anno sono disponibili ad ASL e Regioni i dati e strumenti di analisi relativi all'anno di rilevazione precedente. Il database nazionale fornisce inoltre in automatico alcuni indicatori di monitoraggio di qualità dei dati e di processo del sistema.

PASSI viene quindi disegnato come un sistema di sorveglianza gestito dalle ASL che lo portano avanti in ogni fase, dalla rilevazione all'utilizzo dei risultati, giovandosi del supporto e dell'assistenza di un coordinamento centrale, che assicura la messa a punto e diffusione di procedure standardizzate di rilevazione (il piano di campionamento, il questionario standardizzato, gli strumenti di monitoraggio della qualità dei dati raccolti e delle performance nella rilevazione delle singole aziende), di strumenti di analisi dei dati (per la elaborazione dei dati aziendali e regionali) e provvede alla comunicazione dei risultati (diffusione su sito web dei principali risultati a livello nazionale e regionale). Per la gestione dei dati, il rilascio degli strumenti di analisi e monitoraggio, la comunicazione tra responsabili e la diffusione dei risultati al cittadino ci si avvale di una piattaforma web, ad accesso riservato ai soli operatori della sorveglianza, e di un website dedicato aperto a tutti.

Adattandosi bene al servizio sanitario regionalizzato PASSI è costruito dunque come sistema su tre livelli: un livello aziendale con le attività di rilevazione, memorizzazione dei dati, analisi e comunicazione alle comunità locali; un livello di coordinamento regionale che provvede, tra l'altro, alla comunicazione ai pianificatori regionali e alla definizione delle esigenze/obiettivi territorili di rilevazione; un livello centrale con compiti di disegno della rilevazione, piani di analisi, formazione e sviluppo.

Il continuo confronto e il feedback con le Regioni operato attraverso i sistemi di condivisione via web di dati e risultati ma anche attraverso le occasioni di confronto diretto organizzate nel corso dell'anno (workshop, *site visit*), garantiscono recettività delle esigenze locali. Nell'arco di 12 mesi vengono discussi, condivisi e messi a punto con i referenti regionali eventuali modifiche o moduli aggiuntivi ai questionari esistenti rispondenti alle esigenze locali, affinché siano operativi nell'anno successivo di rilevazione.

Tarato quindi sui bisogni locali, utile ai fini della programmazione regionale e aziendale e verifica delle performance raggiunte e della eventuale adozione di misure correttive agli interventi già adottati, il sistema si è mostrato flessibile e adattabile a rispondere a esigenze generali o locali, anche in situazioni di emergenza (stagione 2009-2010 pandemia di influenza A/H1N1 2009-2010, Terremoto Aquila 2009).

## Resoconto attività 2012

*Il sistema informativo*

- Rilevazione. Nel 2012 ne sono state effettuate oltre 37.000, superando l'obiettivo annuale; è migliorata l'estensione, già buona, della rilevazione rispetto l'anno precedente e complessivamente hanno partecipato 135 su 144 ASL, coinvolgendo circa 1.000 operatori; tutte le Regioni e PA hanno assicurato la partecipazione con campioni rappresentativi a livello regionale (unica eccezione la Lombardia, che da sempre aderisce con quattro ASL su 12).
- Monitoraggio. Sono stati messi a punto e rilasciati nuovi strumenti di monitoraggio sulla qualità dei dati e sulle performance di processo del sistema e nuove procedure di sintesi grafica (Radar) degli indicatori per facilitare il confronto tra le ASL all'interno delle regioni. Il continuo feedback con le Regioni operato nel corso dell'anno su questi aspetti

è risultato efficace nel migliorare le performance 2012 complessive delle ASL. Con un tasso di risposta dell'89% e di rifiuto dell'8%, gli indicatori di performance a livello nazionale sono molto buoni, se comparati a indagini simili. Nel 2012 sono stati avviati anche approfondimenti su aspetti legati alla qualità dei dati (mancate risposte, caratteristiche delle sostituzioni).

*Il network*

- Formazione. Sono stati organizzati per gli operatori PASSI:
  - un percorso formativo accreditato ECM (18 crediti), in modalità *blended* (con formazione a distanza e sul campo), per intervistatori e coordinatori aziendali; aperto anche alla partecipazione di operatori coinvolti in altre sorveglianze, ha visto la partecipazione di oltre 600 operatori PASSI;
  - quattro workshop accreditati ECM (9 crediti per evento), rivolti ai coordinatori/referenti regionali, con una giornata dedicata alla valutazione di aspetti specifici dell'attività del sistema e un'altra dedicata ad approfondimenti su specifici temi che vede coinvolti referenti regionali con compiti di programmazione sanitaria, referenti di progetti CCM che operano sullo specifico tema ed esperti di settore. I temi affrontati nel 2012: "Disuguaglianze sociali nella salute", "Salute delle persone con diabete", "Programmi di screening oncologici", "La salute occupazionale";
  - due seminari su analisi statistiche avanzate nell'ambito della manifestazione nazionale dedicata a Guadagnare Salute (Venezia 21-22 giugno 2012).

*Collaborazione con gruppi/centri di competenza e approfondimenti tematici*

Continuano le collaborazioni con l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) per la stesura dei Rapporti brevi ONS, che si arricchiscono dei dati PASSI su l'adesione agli screening non organizzati; con IGEA sul Diabete; con AIE su disuguaglianze di salute e gli effetti della crisi economica sulla salute; con i Medici del lavoro sulla salute occupazionale; con la GARD sulle malattie respiratorie croniche. Avviate anche collaborazioni con epidemiologici esperti di Fumo.

Si è conclusa inoltre l'analisi dei risultati provenienti dallo studio CometeS condotto per valutare, attraverso la sorveglianza PASSI, gli effetti a distanza del terremoto all'Aquila del 2009 sulla salute della popolazione colpita e destinato a ricavare indicazioni per orientare meglio le politiche e i servizi sanitari e per migliorare le conoscenze su gli effetti dei disastri naturali che durano nel tempo.

*La comunicazione dei risultati*

- Web site. Sono stati pubblicati su sito web dedicato:
  - 20 sezioni del report nazionale, corredate di grafici, tabelle e commenti ai risultati 2011, dove le sezioni relative ai quattro fattori di rischio di Guadagnare Salute e agli screening oncologici sono stati arricchiti dei risultati delle serie storiche dal 2008 al 2011;
  - 3 schede tematiche su fumo, alcol e obesità in occasione delle giornate dedicate a questi temi;
  - approfondimenti tematici su sicurezza sul lavoro e metodologici sugli indicatori PASSI.

Lo stesso sito ospita anche i contributi PASSI che giungono dalle ASL e Regioni partecipanti.

*Comunicazione scientifica*

Diversi i contributi su riviste scientifiche:

- tre contributi nei Rapporti brevi ONS sugli screening;
- due articoli su Ben Notiziario ISS (Malattie respiratorie, Sicurezza sul lavoro);

- quattro contributi su "Numeri come Notizie" di E&P (prevalenza dei fumatori per condizione socio-economica, copertura vaccinale antiinfluenzale nelle persone affette da patologie croniche; sintomi depressivi nella comunità aquilana dopo il terremoto del 2009; salute occupazionale);
- un articolo internazionale + un rapporto ISTISAN (studio Cometes);
- un articolo internazionale (Fattori rischio cardiovascolare).

Numerose le partecipazioni a convegni/congressi, in ambito epidemiologico e di Sanità Pubblica (IGEA, AIE, ONS, Guadagnare Salute, Giscor, Città Sane, Forum Mediterraneo in Sanità, Euro Epi, European IUHPE).

## Attività programmata 2013

*Il sistema informativo*

- Rilevazione e monitoraggio. Obiettivo per il 2013 è garantire le buone performance raggiunte in termini di estensione e qualità della rilevazione, con interventi che assicurino la massima partecipazione delle ASL con campioni aziendali.

*Il network*

- Formazione. Si estende nel 2013 l'offerta formativa a distanza, realizzata nel 2012, agli operatori PASSI che non hanno partecipato. Previsti quattro workshop, accreditati ECM, rivolti ai Coordinatori/Referenti regionali, su temi con loro condivisi; il 1° workshop è dedicato alle malattie respiratorie croniche e ai fattori di rischio di aggravamento delle persone che ne sono affette; il 2°di giugno sarà dedicato alla Sorveglianza di Sanità Pubblica e aspetti etici; gli altri due eventi saranno dedicati a temi da concordare. La newsletter Passi-One indirizzata a tutta la rete PASSI verrà utilizzata per comunicare i resoconti dei quattro workshop e approfondimenti su metodi, esperienze, notizie, dati e aggiornamenti su specifici argomenti.
- Self audit. Partirà a marzo 2013 il secondo Self Audit, una rilevazione realizzata via internet, indirizzata ai Coordinatori Aziendali della rete PASSI, per descrivere come opera il sistema nella pratica, in particolare le risorse umane coinvolte, il grado di cooperazione intraregionale, il livello di istituzionalizzazione sul territorio, l'intensità della formazione svolta, la comunicazione dei risultati per gli usi scientifici, istituzionali e divulgativi.
- Collaborazione con gruppi/centri di competenza e approfondimenti tematici. Continuano le collaborazioni avviate con l'ONS sugli screening, con IGEA sul Diabete, con i Medici del lavoro su sicurezza sul lavoro e salute occupazionale; con la GARD sulle malattie respiratorie croniche.

  Inoltre continuano le analisi e gli approfondimenti su:

  - aspetti inerenti l'abitudine al fumo (i cambiamenti spazio-temporali nelle prevalenze di fumatori nella popolazione e in gruppi specifici, i tentativi di smettere di fumare, il rispetto del divieto del fumo nei luoghi pubblici e di lavoro);
  - disuguaglianze nella salute ed effetti della crisi economica sulla salute;
  - profili di salute/rischio/condizioni socio-demografiche dei soggetti ad alto rischio per fumo, alcol, sedentarietà ed eccesso ponderale, per le persone che hanno subito un accidente cerebrovascolare o un infarto del miocardio e per le persone con probabili sintomi depressivi.

*La comunicazione dei risultati*

- Web site. Il sito web, con una veste 2013 rinnovata nell'organizzazione e nei contenuti, viene sistematicamente alimentato con le sezioni del report nazionale relative al 2012;

continua la pubblicazione di schede tematiche su fumo, alcool, obesità e rischio cardiovascolari in occasione delle giornate dedicate a questi temi e gli approfondimenti tematici in occasione delle altre giornate mondiali dedicate alla salute (*World Cancer Day*, Migranti e salute, *International Women's Day*, *World Immunization Week*, *World Heart Day*, *World Mental Health Day*, *World Diabetes Day*). Il sito continua ad accogliere la reportistica proveniente da ASL/Regioni.

- Comunicazione scientifica. Continua il contributo alla stesura dei Rapporti brevi ONS sugli screening e i contributi (4 annui) sulla rubrica "Numeri come Notizie" di E&P; in programmazione due rapporti ISTISAN (report nazionale completo 2011 e uno dedicato al diabete); in conclusione per riviste internazionali un articolo di carattere metodologico su qualità dei dati PASSI e uno su fumo.

# Il volo di Pegaso

"Il Volo di Pegaso" è un concorso artistico-letterario ideato dal CNMR per dare visibilità alle centinaia di migliaia di persone che convivono con una malattia rara.

Le persone con malattie rare condividono numerose difficoltà di diagnosi e cura; pazienti e familiari vivono spesso in un cerchio di isolamento, che ulteriormente amplifica difficoltà e solitudine.

La medicina talvolta dimentica che dietro ogni singola malattia c'è una persona e relega in secondo piano le emozioni, le paure e le speranze di quanti sono costretti a convivere con essa.

Il concorso "Il Volo di Pegaso" intende ricordare ad ognuno di noi che parlare di malattie rare vuol dire parlare, sì, di alterazioni molecolari e sintomi, ma anche di esperienze di vita, di emozioni e di diritti. Assicurare il diritto alla salute di queste persone significa anche garantire loro spazi di espressione e visibilità. L'impegno dell'ISS va anche in questa direzione e questo concorso ne è una prova concreta.

"Il Volo di Pegaso" utilizza tutte le forme espressive della medicina narrativa: dalla narrazione, alla poesia, alle forme d'arte visiva.

La prima edizione del concorso si è tenuta nel 2009 e è stato un grande successo, perché sono pervenute numerosissime opere (racconti, poesie, fotografie, disegni, pitture e sculture).

Nel 2010 è stata organizzata la seconda edizione, anch'essa di grande successo.

Per ogni edizione de "Il Volo di Pegaso" il CNMR pubblica un Libro contenete tutti gli elaborati dei partecipanti.

Inoltre, tutte le attività del "Volo di Pegaso" sono visibili sul sito web ad esso dedicato (www.iss.it/cnmr).

## Resoconto attività 2012

In occasione della Giornata Mondiale per le malattie rare, si è svolto all'ISS, l'Incontro nazionale dedicato alla premiazione dei vincitori del terzo Concorso artistico-letterario "Il Volo di Pegaso: raccontare le malattie rare, parole e immagini - le voci del silenzio" organizzato dal CNMR.

Una giuria esterna all'ISS ha valutato le 400 opere pervenute e selezionato, per originalità e qualità, i vincitori.

In questa edizione molti artisti dell'Accademia delle Belle Arti di Roma hanno partecipato presentando le loro opere.

Le giornaliste Giovanna Rossiello, Roberta Barbi, Federica Gentile e Teresa Carbone hanno letto le opere vincitrici.

Il Maestro De Carlo e i musicisti del Conservatorio "A. Casella" dell'Aquila hanno suonato brani musicali di John Dowland.

Anche quest'anno, come sempre le scuole, sono state le grandi protagoniste di questo evento.

Infatti fra i vincitori ci sono state intere classi e singoli alunni.

Durante la premiazione dei vincitori è stata allestita la mostra con tutte le opere figurative; inoltre è stata pubblicata l'antologia contenente tutti gli elaborati dei partecipanti.

### Attività programmata 2013

Obiettivo del 2013 è dare voce e visibilità al cittadino che convive con una malattia rara. Per raggiungere lo scopo, questo progetto si propone di aggiornarsi continuamente nei contenuti e nella forma.

Nel prossimo anno si intende indirizzare l'attività di sensibilizzazione alle malattie rare, inserendola in progetti di educazione alla salute rivolti agli studenti delle scuole di ogni ordine e grado.

Verranno ampliate le tematiche e si cercheranno nuovi canali di diffusione dell'evento.

## Incidenti in ambienti di civile abitazione

L'incidente in ambienti di civile abitazione è definito come un evento accidentale avvenuto in casa o nelle sue pertinenze (cortili, garage, giardini, scale, ecc.) che porta la vittima al Pronto Soccorso. Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 ogni 100.000 residenti l'anno).

La Legge 3 dicembre 1999, n. 493, relativa alle "Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici" istituisce (e finanzia) un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).

L'art. 4 della stessa Legge attiva "presso l'ISS un sistema informativo per la raccolta [...] dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali[...]".

A tal proposito, l'ISS ha attivato il SINIACA, nominando un responsabile, fornendo stime affidabili su molti aspetti del fenomeno e individuando strategie praticabili per la prevenzione dello stesso.

Negli incontri con i rappresentanti regionali, avvenuti presso l'ISS nel corso del 2001, sono stati definiti i contenuti del Sistema: mortalità, accessi al Pronto Soccorso, SDO, invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge 493/1999, resisi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCOST e proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT, come indicato nel paragrafo dedicato alla sicurezza stradale.

### Resoconto attività 2012

Svolta nell'ambito del progetto CCM, SINIACA- *Injury Data Base* (IDB). Nella prima fase progettuale l'Unità Operativa (UO) di progetto, attivata presso il Reparto Ambiente e Traumi dell'ISS, i cui compiti vertono sostanzialmente nell'assicurare il coordinamento generale e il supporto alle attività di rilevazione e di controllo qualità dati delle unità operative delle 11 Regioni partecipanti, nonché nell'elaborazione e analisi nazionale dei dati, ha svolto e terminato la serie di attività pre-fissati dal crono-programma per il primo periodo di attività, secondo gli obiettivi specifici di progetto. In particolare: verifica stato sistemi informativi di PS ed eventuali necessità di aggiornamento o modifica, sviluppo e rilascio codifiche aggiornate SINIACA, DATIS e PS incidenti e violenza; preparazione manuali di codifica, sensibilizzazione e formazione operatori della rilevazione, controllo qualità dati, elaborazione e analisi dati, ricognizione regionale sistemi di rilevazione di PS basati su informazioni sintetiche tipologia generale incidente.

### Attività programmata 2013

Già nei primi due mesi dell'anno si è provveduto a progettare, sviluppare, testare e inviare alle UO regionali partecipanti al progetto, un software specifico per la registrazione degli infortuni pervenuti presso i Centri di pronto soccorso ospedaliero (PS) collaboranti al progetto. Tale software si è reso necessario per l'impossibilità espressa da alcune UO esterne di operare le modifiche necessarie ai software centralizzati utilizzati per la registrazione dei pazienti in dotazione al proprio PS. Altre UO sono state invece in grado di provvedere alla modifica dei propri software aziendali. La rilevazione dati, già attiva nei centri pilota del sistema di sorveglianza, sarà attivata nei centri nuovi al sistema. Si provvederà alla trasmissione a livello centrale dei dati, al controllo di qualità e alla loro elaborazione.

## Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

L'UE ha scelto di perseguire un elevato livello di tutela della salute nel settore alimentare (Regolamento (CE) 178/2002). Per far ciò si è dotata di una legislazione estremamente avanzata, costituita da un quadro armonizzato di norme per l'organizzazione dell'intero settore della sicurezza alimentare. In questo contesto, la designazione di Laboratori di Riferimento Europei (*European Union Reference Laboratories* – EU-RL) e Nazionali (LNR) di comprovato valore tecnico-scientifico e organizzativo ha l'obiettivo di contribuire ad assicurare un'elevata qualità e uniformità dei risultati analitici a livello europeo, funzionale ad un approccio armonizzato in materia di controlli ufficiali degli alimenti.

Il Dipartimento di SPVSA svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nel settore della sanità pubblica veterinaria e della sicurezza alimentare. Grazie all'eccellenza scientifica raggiunta, presso il Dipartimento di SPVSA operano numerosi laboratori e centri di referenza nazionali e internazionali.

In particolare sono collocati due dei tre EU-RL presenti in Italia:

- il *Community Reference Laboratory* for *Escherichia coli (E. coli)*, including *Verotoxigenic E. coli* (VTEC)
- il *Community Reference Laboratory* for *Chemical Elements in Food of Animal origin.*

Questi operano su incarico della DG SANCO della Commissione Europea, in base al Regolamento (CE) 882/2004.

A livello nazionale, presso il Dipartimento di SPVSA sono collocati i seguenti Laboratori e Centri Nazionali di Riferimento, istituiti dal Ministero della Salute, sia in applicazione del Regolamento (CE) 882/2004, che con specifici provvedimenti:

- LNR per le infezioni da *E. coli*;
- LNR per il controllo della Contaminazione virale dei molluschi bivalvi;
- LNR per il latte;
- LNR per gli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA);
- LNR Additivi nei mangimi;
- LNR per i residui negli alimenti di origine animale;
- LNR Metalli pesanti negli alimenti;
- LNR Micotossine negli alimenti.
- Laboratorio nazionale di riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi trasmissibili (EST) degli animali
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB)
- Laboratorio nazionale di riferimento per la diagnostica e tipizzazione dei Norovirus in caso di episodi epidemici.

I laboratori di riferimento operano in conformità alla norma UNI EN ISO/IEC 17025 nell'ambito dell'SGQ del Dipartimento (n. accreditamento ACCREDIA 0779).

***Laboratorio Europeo di Riferimento per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale (EURL-CEFAO)***

L'EURL-CEFAO, ai sensi della Dir. 96/23/CE, ha il compito di fornire supporto tecnico-scientifico agli LNR della UE (NRLs), alla CE e ai Paesi terzi.

***Laboratorio Europeo e Laboratorio Nazionale di Riferimento per E. coli***

Le infezioni da *E. coli*-VTEC costituiscono un grave problema di sanità pubblica e sono incluse dalla UE nella lista ad elevata priorità delle zoonosi da sorvegliare e controllare (Direttiva 2003/99 EC sulla sorveglianza e il controllo delle zoonosi). Fin dagli anni '90, il Dipartimento di SPVSA ha svolto un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo sulle infezioni da VTEC, sia in campo veterinario che medico. Nel 2006, il Dipartimento è stato designato dal Ministero della Salute quale LNR per questi patogeni e dalla CE quale CRL per *E. coli*. Le attività includono la tipizzazione feno-genotipica degli stipiti a fini epidemiologici, la messa a punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la ricerca negli alimenti, l'organizzazione di test inter-laboratorio a livello comunitario e nazionale. Le attività di sorveglianza includono la partecipazione al sistema europeo di sorveglianza delle infezioni enteriche ENTER-NET, come laboratorio di riferimento italiano per le infezioni da VTEC. I risultati della sorveglianza sono disponibili per la consultazione attraverso il portale WEB dell'ISS. In ambito veterinario vengono condotti studi sulla prevalenza dei VTEC nelle popolazioni animali e nei prodotti di origine animale, insieme alla tipizzazione molecolare dei ceppi isolati. Tali studi forniscono le informazioni di base per tracciare le principali vie di trasmissione dell'infezione lungo la filiera di produzione degli alimenti.

Il laboratorio partecipa alla attività del Registro Nazionale della Sindrome emolitico uremica, grave complicanza pediatrica delle infezioni da *E. coli*-VTEC, collocato presso il Dipartimento di SPVSA che, in questo ambito, funge da "cerniera" tra medicina umana e medicina veterinaria.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per la contaminazione virale dei molluschi bivalvi***

È stato designato nel 2002 e i suoi compiti sono:

- coordinare le attività dei Laboratori Periferici che effettuano i controlli virologici dei molluschi bivalvi;

- assistere le competenti autorità dello Stato Membro nell'organizzare un sistema di monitoraggio per le contaminazioni batteriche e virali dei molluschi bivalvi;
- organizzare saggi comparativi tra i vari Laboratori Periferici relativamente ai parametri microbiologici da controllare;
- disseminare le informazioni provenienti dall'CRL;
- collaborare con i laboratori dell'SSN e il CRL.

***LNR in materia di analisi e di prove sul latte e sui prodotti a base di latte***

Il laboratorio, istituito con DPR del 14 gennaio 1997 n. 54, opera in conformità al Reg (CE) 853/2004 e al Reg (CE) 882/2004 che prevedono la collaborazione con il *l'European Union Reference Laboratory for Milk and Milk Products* (EU-RL-MMP) l'*Agence nationale de securité sanitaire* (ANSES) di Maison Alfort, Francia, il coordinamento delle strutture periferiche dell'SSN, l'organizzazione e la partecipazione a saggi interlaboratorio.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento sugli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA)***

L'attività è incentrata sui seguenti compiti:

- assistere i laboratori nazionali per il controllo ufficiale degli alimenti con lo sviluppo e la validazione di metodi analitici per la determinazione degli IPA in matrici alimentari;
- organizzare circuiti inter-laboratorio;
- contribuire ad armonizzare il controllo ufficiale;
- contribuire a coordinare e promuovere campagne di monitoraggio per la determinazione degli IPA negli alimenti.

Tale attività fa riferimento al Regolamento (CE) 1881/2006 che fissa livelli massimi di benzo(a)pirene (BaP) in alcuni alimenti, al Regolamento (CE) 333/2007 che stabilisce i criteri per il campionamento e le analisi di BaP negli alimenti e alla Raccomandazione della CE n. 108/05/CE che richiede ulteriori dati sui livelli di IPA in alcuni alimenti.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli additivi nei mangimi***

Questo LNR svolge attività di sostegno del CRL nell'ambito delle attività a sostegno del CRL per le autorizzazioni degli additivi negli alimenti per animali, previste dal Regolamento (CE) 1831/2003 e in accordo con il Regolamento (CE) 378/2005, che nomina ufficialmente il Dipartimento come LNR per la partecipazione al Consorzio di LNR europei.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui negli animali vivi e negli alimenti di origine animale***

Al Dipartimento fanno capo le attività concernerti le sostanze ad effetto anabolizzante e sostanze non autorizzate (Cat. A), le sostanze antibatteriche (Cat. B1), altri prodotti medicinali veterinari (Cat. B2) e altre sostanze e agenti contaminanti per l'ambiente quali elementi chimici e micotossine (Cat. B3b e B3d) come elencate nell'allegato 1 del DL.vo 4.8.99 n. 336 (G.U. n. 230 del 30.9.99, recepimento della direttiva 96/23/EC del 29.4.96). Le attività includono:

- sviluppo e validazione di metodi di screening, post-screening e conferma per l'analisi di farmaci ad attività antibatterica, di altri farmaci e di contaminanti in alimenti di origine animale;
- assistenza al Ministero della Salute nella stesura annuale dei Piani Nazionali Residui di cui all'art. 13 del citato DL.vo n. 336;
- organizzazione periodica di prove comparative per la verifica delle prestazioni analitiche degli IZS.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per i metalli pesanti negli alimenti***

Il LNR per i metalli pesanti negli alimenti è stato istituito nel 2010 con i compiti identificati nell'art. 33 del Regolamento (CE) 882/2004 che prevede, per ogni Stato Membro, la nomina di LNR a supporto delle attività dei laboratori comunitari di riferimento indicati nel Regolamento

(CE) 776/2006. I metalli pesanti sono disciplinati a livello comunitario dai Regolamenti CE 1881/2006 e 629/2008. In tali normative sono definiti i limiti massimi consentiti nei prodotti alimentari di diversi contaminanti tra cui Pb, Cd e Hg. La normativa comunitaria prevede inoltre, nel Regolamento (CE) 333/2007, le modalità con cui effettuare il campionamento dei prodotti alimentari da sottoporre al controllo e i requisiti dei metodi analitici utilizzati in tale attività.

Il LNR opera per formare e informare coloro che operano nei laboratori ufficiali di controllo nazionali, relativamente al proprio settore di competenza. A tale scopo, mantiene strette relazioni con EURL-CEFAO, Roma; IRMM, Geel, Belgio.

Il LNR opera al fine di coordinare le attività dei laboratori ufficiali responsabili delle attività analitiche organizzando anche test comparativi tra i laboratori nazionali. È inoltre compito del LNR offrire assistenza tecnico-scientifica al Ministero della Salute per l'attuazione dei piani di controllo e per la risoluzione di specifiche questioni attraverso l'emissione di pareri.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per le micotossine in alimenti e mangimi***

L'LNR Micotossine, come da regolamento, opera con la finalità di formare e informare le strutture laboratoristiche che operano sul territorio nazionale relativamente alle attività di controllo ufficiale effettuate sugli alimenti e sui mangimi per il controllo delle micotossine, organizzare studi interlaboratorio, supportando anche il Ministero della Salute nello sviluppo di attività legate alla valutazione del rischio da micotossine derivante dal consumo di alimenti e mangimi.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali***

La scrapie, EST, propria dei piccoli ruminanti e ampiamente diffusa in Italia, si è aggiunta alla BSE tra le malattie ritenute di interesse prioritario per l'UE (Regolamento (CE) 999/2001). Accanto ai test rapidi, i nuovi criteri di sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Regolamento (CE) 36/2005) prevedono la conduzione di approfondimenti analitici mirati alla caratterizzazione dei ceppi di prione e allo studio del gene della proteina prionica di tutti i casi di EST confermati. La sorveglianza dell'encefalopatia spongiforme bovina (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE) nella popolazione ovi-caprina europea ha portato all'identificazione in Francia e Regno Unito dei primi casi di BSE in due capre. La normativa ha introdotto ulteriori elementi di forte novità individuando nella selezione dei caratterini resistenza genetica alle malattie da prioni l'asse portante delle strategie di profilassi e controllo di tali patologie negli ovini. È nota infatti l'esistenza di polimorfismi del gene della PrP in grado di modulare la suscettibilità/resistenza alle EST. Tale effetto è tuttavia in parte dipendente dal ceppo di agente in causa. La realizzazione dei piani di selezione genetica nei Paesi europei (Regolamento (CE) 999/2001) rappresenta una strategia innovativa e di enormi proporzioni nella gestione di una malattia trasmissibile. Tuttavia proprio in quanto ambiziosa e innovativa, tale strategia pone la necessità di accompagnare la sorveglianza ad un attento governo sanitario e ad una qualificata attività di ricerca.

***Centro nazionale di riferimento per il botulismo (CNRB)***

L'attività del CNRB è stata formalizzata con lettera del luglio 1988 e successiva Circolare n. 9 del 01-07-1996 del Ministero della Sanità, "Misure di prevenzione e controllo delle intossicazioni da botulino" e può essere così sintetizzata:

- diagnosi rapida di laboratorio dei casi sospetti sia di origine alimentare che infettivo nell'uomo e negli animali;
- isolamento, tipizzazione sierologica, sub tipizzazione molecolare e gestione dei ceppi di clostridi produttori di tossine botuliniche isolati da casi di botulismo umano e animale;
- collaborazione con le strutture periferiche dell'SSN per l'individuazione del veicolo alimentare nei casi di botulismo alimentare mediante indagini epidemiologiche;

- collaborazione con il Sistema di Allerta del Ministero della Salute per la gestione delle emergenze alimentari in caso di coinvolgimento di conserve di origine industriali;
- raccolta ed elaborazione delle informazioni e dei clinici ed epidemiologici relativi alle notifiche di sospetto caso di botulismo umano e animale;
- formazione del personale che opera presso le strutture periferiche dell'SSN;
- sviluppo e coordinamento di attività di ricerca con partner nazionali e internazionali.

## Resoconto attività 2012

Nel corso del 2012, in base a quanto previsto dal Regolamneto (CE) 882/2004, gli EU-RL hanno fornito assistenza scientifica e tecnica alla CE e ai LNR, organizzato test comparativi e corsi di formazione.

In merito ai LNR, nel 2012 questi hanno collaborato con gli EU-RL, coordinato le attività dei laboratori ufficiali nazionali, organizzato tra questi test comparativi, fornito assistenza tecnica e scientifica e trasmesso le informazioni fornite dagli EU-RL ai laboratori nazionali ufficiali e al Minstero della Salute, fornito supporto al Ministero della Salute per l'attuazione dei piani di controllo. Complessivamente, nel corso del 2011 sono stati analizzati dai Laboratori di Riferimento del Dipartimento di SPVSA, oltre 1.100 campioni, mediante metodiche di analisi microbiologiche, biomolecolari, genetiche, immunologiche e chimiche.

Funzionale alle attività dei Laboratori di Riferimento, è l'operatività di un SGQ conforme alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025. Nel 2011, il Dipartimento di SPVSA ha ottenuto l'accreditamento per campo flessibile, consentendo in futuro una maggiore agilità nell'accesso all'accreditamento di alcune prove.

Poiché l'eccellenza scientifica costituisce il presupposto dell'attribuzione di un ruolo di riferimento e, nello stesso tempo, rappresenta il necessario sostegno della qualità delle funzioni di supporto al sistema, i Laboratori di Riferimento hanno continuato a perseguire una qualificata attività di ricerca anche nel 2012.

Sono state condotte ricerche sulla patogenesi, i meccanismi di trasmissione, i determinanti di patogenicità e l'epidemiologia di infezioni sostenute da agenti batterici, virali e da prioni, rientranti negli ambiti di competenza dei Laboratori di Riferimento. È stata svolta attività di sviluppo di metodologie diagnostiche e profilattiche innovative per il controllo di tali agenti. Sono stati condotti studi di tipizzazione dei microrganismi al fine di definirne l'epidemiologia e il potenziale zoonotico o di trasmissione inter-specifica.

Sono inoltre proseguite le ricerche mirate a garantire la sicurezza chimica e microbiologica degli alimenti. In particolare, sono stati condotti studi volti a valutare l'esposizione di gruppi particolarmente a rischio (es. pazienti celiaci) alle micotossine e sviluppati metodi di analisi per i residui di farmaci, additivi e contaminanti, nonchè di OGM e micotossine negli alimenti. Nell'ambito della contaminazione microbiologica e dell'igiene degli alimenti, sono stati sviluppati strumenti diagnostici e realizzati studi di caratterizzazione di agenti batterici e virali (salmonella, vibrioni, clostridi neurotossigeni, virus enterici), nonché ricerche volte allo sviluppo di strategie innovative di prevenzione e controllo delle mastiti bovine.

## Attività programmata 2013

La funzione di riferimento tecnico-scientifico, propria degli EU-RL e dei LNR costituisce una delle rappresentazioni più efficaci e qualificanti di quello che dovrebbe essere il ruolo proprio dell'ISS quale organo centrale dell'SSN.

Le attività dei LNR proseguiranno nel 2013 secondo quanto previsto dalla normativa vigente e in linea con le esigenze dell'attività di sorveglianza e controllo. Tali attività comprenderanno l'assistenza e il coordinamento dei Laboratori coinvolti nel controllo ufficiale, specialmente nella gestione di emergenze di sicurezza alimentare, in merito ai metodi analitici e diagnostici, lo sviluppo e l'armonizzazione dei metodi di prova, l'organizzazione di prove valutative interlaboratorio, la produzione di materiali di riferimento, la formazione del personale dell'SSN, il supporto e la consulenza al Ministero della Salute in particolar modo per quanto riguarda la predisposizione dei piani nazionali di sorveglianza e controllo, la partecipazione ai workshop e alle prove interlaboratorio organizzate dagli EU-RL, la diffusione delle informazioni provenienti dagli EU-RL. Gli EU-RL, continueranno a svolgere le proprie funzioni di riferimento e coordinamento tecnico- scientifico per la Commissione Europea e gli LNR.

I Laboratori di Riferimento promuoveranno e parteciperanno a progetti di ricerca nei propri ambiti di competenza al fine di mantenere e promuovere il livello della propria autorevolezza scientifica.

Riguardo all'SGQ, proseguirà l'attività di informatizzazione e razionalizzazione del SGQ Dipartimentale, il programma di estensione dell'accreditamento ad altre prove e verrà perseguito l'obiettivo dell'adeguamento dell'SGQ al fine di richiedere l'accreditamento del Dipartimento di SPVSA come provider di prove interlaboratorio (*PT-provider*), secondo la norma ISO 17043.

Considerato il particolare interesse che riveste la copresenza della medicina umana e della medicina veterinaria presso l'ISS, appare rilevante l'attività del LNR per le infezioni da *E.coli* che si amplierà a comprendere il ruolo di Laboratorio di Riferimento per le infezioni umane da VTEC nell'ambito del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, effettuando la tipizzazione di stipiti di E. coli e indagini diagnostiche su pazienti con sospetto di infezione da VTEC, in particolare nei casi di sindrome emolitico uremica. Queste attività consentiranno all'Italia di partecipare alle attività di sorveglianza previste dall'EDCD per le infezioni da VTEC.

L'integrazione tra medicina umana e medicina veterinaria farà parte anche delle attività del LNR per la Genetica e la Caratterizzazione dei ceppi di prioni, attraverso il confronto fra isolati di malattie animali e isolati di malattie da prioni umane, nell'ambito di un progetto di ricerca (Ric. Finalizzata 2009) mirato a valutare il rischio per l'uomo delle malattie da prioni degli animali.

Analogamente, il CNRB proseguirà la sua attività di supporto diagnostico per le strutture di medicina umana e veterinaria dell'SSN; verranno accolte le richieste di fornitura di metodiche analitiche e di materiali di riferimento per la determinazione di tossine botuliniche e clostridi produttori di tossine botuliniche e verrà condotto un programma di formazione del personale delle strutture di medicina umana e veterinaria dell'SSN coinvolte nel controllo e nella diagnosi di laboratorio dei casi di botulismo.

Il complesso delle attività che verranno svolte dai Laboratori di Riferimento nell'interfaccia uomo/animale saranno programmate di concerto con il Reparto di Epidemiologia Veterinaria e Analisi del Rischio al fine di impiegare i dati prodotti per indagare il reale impatto delle varie patologie, i fattori di rischio in causa e l'efficacia delle misure di controllo.

# Lotta al doping sportivo

La Legge sulla "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping" prevede che la tutela sanitaria delle attività sportive spetti al Ministero della Salute e che il doping diventi reato penale.

La Legge attribuisce al Ministero della Salute i seguenti compiti:

- stabilire e aggiornare per decreto le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite;
- istituire la commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD), presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento.

Con Decreto del 13 aprile 2001 (GU 08 maggio 2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l'esercizio della vigilanza da parte dell'ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell'attività sportiva.

L'Istituto procede alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia nei controlli antidoping stabiliti dalla CVD.

## Resoconto attività 2012

In base all'accordo di collaborazione tra l'ISS e la CVD, si elencano le attività riguardo al doping:

- è proseguito l'aggiornamento del *Reporting System Doping-Antidoping* comprendente l'archiviazione di avvenimenti connessi al doping e la produzione di report.;
- nel corso dei mesi gennaio-dicembre 2012 sono state effettuate 45 visite ispettive sul territorio nazionale da parte degli ispettori dell'ISS (afferenti al Reparto di Farmacodipendenza, Tossicodipendenza e Doping), incaricati di verificare le modalità di esecuzione dei prelievi antidoping al fine di effettuare il programma di vigilanza per l'attuazione dei controlli di cui all'art. 1 del DM 13 aprile 2001;
- è proseguita l'attività relativa alla convenzione tra CVD e l'ISS per un progetto di formazione/informazione per la tutela della attività sportive e la prevenzione sul doping che ha visto attuare i seguenti progetti:
  - percorsi di aggiornamento per la magistratura per l'applicazione della legge 376/2000: è stato organizzato un incontro di studio sul tema "Il contrasto al traffico di sostanze dopanti: fonti normative e tecniche investigative";
  - master per ispettore investigativo antidoping – NAS;
  - è stato realizzato e attivato il Corso Master FAD Antidoping, dedicato agli MMG e specialisti in medicina dello sport;
  - sono state portate avanti le azioni necessarie alla realizzazione del portale istituzionale creato per la CVD con sito web e utilizzo del sistema *Content Management System* (CMS);
  - è proseguita l'attività relativa al progetto "Analisi farmaco-tossicologiche di integratori alimentari utilizzati in ambito sportivo e mappatura nazionale dell'offerta" in collaborazione con i NAS;
  - è proseguita l'attività relativa al progetto "Nanoproteomica per la determinazione dell'uso dell'ormone della crescita ricombinante: correlazione con indicatori biochimici di addiction nell'atleta";
  - è stato organizzato il convegno "La tutela della salute nelle attività sportive e la lotte al doping", tenutosi in ISS il 17 maggio 2012.

## Attività programmata 2013

Proseguimento di tutte le attività già in convenzione (in particolare master FAD, sito web sul doping, vigilanza, *reporting system*).

Nell'ambito della collaborazione tra l'ISS e la CVD, sarà realizzato il Progetto "Sistema Nazionale di Allerta doping".

# OKkio alla salute

OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza dello stato ponderale dei bambini tra sei e dieci anni e fattori ad esso associati (alimentazione, attività fisica, sedentarietà, fattori familiari e scolastici), promosso dal Ministero della Salute-CCM in collaborazione con il MIUR e coordinato dall'ISS in collaborazione con le Regioni. Si tratta del primo monitoraggio condotto sulla popolazione in età evolutiva, con strumenti e parametri uniformi, in accordo con la WHO, in grado di fornire l'esatto quadro del fenomeno in Italia. La raccolta dei dati è effettuata da operatori dell'SSN appositamente formati (più di 1.000 in tutta Italia) sulla base di un protocollo condiviso; per le misurazioni antropometriche (peso e altezza) sono stati utilizzati gli stessi modelli di bilance e stadiometri in tutte le regioni.

Alla prima raccolta dati, effettuata nel 2008, hanno partecipato tutte le regioni (tranne le provincie autonome di Trento e Bolzano, che l'hanno effettuata nel 2009, e la Lombardia che ha partecipato con la sola ASL Città di Milano), che hanno raccolto dati su un campione di 45.590 bambini, appartenenti a 2.610 classi terze delle scuole primarie, sia statali che paritarie. Sono stati, inoltre, compilati questionari da 46.469 genitori e da 2.461 insegnanti e dirigenti scolastici. I tassi di rifiuto sono stati molto bassi (3,4% a livello nazionale).

Alla seconda raccolta, effettuata nel 2010, hanno partecipato tutte le regioni (la Lombardia con la sola ASL di Milano). Grazie ai dati di prevalenza raccolti nel 2008-9, è stato possibile ridurre il campione necessario e sono quindi stati raccolti dati su 42.155 bambini (tasso di rifiuto 3,2%) e 43.999 genitori.

Nel 2012 si è svolta la terza raccolta dati a cui hanno partecipato 2.623 classi, 46.492 bambini e 48.682 genitori, distribuiti in tutte le regioni italiane, inclusa la Lombardia che per la prima volta ha aderito alla sorveglianza con tutte le ASL. Si conferma l'elevato livello di partecipazione osservato nelle precedenti rilevazioni: solo il 3,1% dei genitori ha rifiutato l'adesione dei figli; questo è un importante indicatore di processo che depone per un'adeguata organizzazione delle attività in termini di comunicazione tra operatori delle ASL, dirigenti scolastici, insegnanti e genitori. I dati del 2012 confermano livelli preoccupanti di eccesso ponderale: il 22,1% dei bambini è risultato in sovrappeso e il 10,2% in condizioni di obesità, con percentuali più alte nelle regioni del centro e del sud. Tuttavia, si evidenzia una leggera diminuzione rispetto a quanto rilevato nelle precedenti raccolte (22,9% dei bambini è in sovrappeso e l'11,1% è obeso nel 2010 e 23,2% e 12,0% rispettivamente nella prima raccolta). L'eccesso ponderale (sovrappeso+obesità) risulta leggermente più alto tra i maschi e diminuisce col crescere dell'istruzione della madre.

Molto frequenti sono risultate anche abitudini alimentari scorrette e stili di vita sedentari. Il 9% dei bambini non consuma la prima colazione e il 30% non fa una colazione qualitativamente bilanciata. Solo il 32% di bambini consuma un'adeguata merenda a metà mattina. Il 23% dei genitori dichiara che i propri figli non consumano quotidianamente frutta e verdura, mentre solo il 2% dei bambini supera le quattro porzioni giornaliere. Il 48% dei bambini assume quotidianamente bevande zuccherate e/o gassate (cola, aranciata, tè, succhi di frutta).

Anche i valori dell'inattività fisica e dei comportamenti sedentari, pur mostrando un miglioramento, permangono elevati: il 16% dei bambini pratica sport per non più di un'ora a settimana, il 17% non ha fatto attività fisica il giorno precedente l'indagine, il 42% ha la TV in camera, il 36% guarda la TV e/o gioca con i videogiochi per più di due ore al giorno e solo un bambino su quattro si reca a scuola a piedi o in bicicletta. Anche in questo caso si osserva un gradiente nord-sud e un'associazione con il livello di istruzione della madre.

I genitori non sempre hanno un quadro corretto dello stato ponderale del proprio figlio: tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, il 38% non ritiene che il proprio figlio sia in eccesso ponderale e solo il 30% pensa che la quantità di cibo da lui assunta sia eccessiva. Inoltre, solo il

40% delle madri di figli fisicamente poco attivi ritiene che il proprio figlio svolga un'attività motoria insufficiente. Questi dati sono simili a quelli osservati nelle precedenti rilevazioni.

Grazie alla partecipazione attiva dei dirigenti scolastici e degli insegnanti, sono stati raccolti dati in 2.355 plessi di scuole primarie italiane, relativamente alla struttura degli impianti, ai programmi didattici, alle iniziative di promozione della sana nutrizione e dell'attività fisica degli alunni. È emerso che il 72% delle scuole possiede una mensa; il 47% prevede la distribuzione per la merenda di metà mattina di alimenti salutari (frutta, yogurt ecc.); il 35% delle classi svolge meno di due ore di attività motoria a settimana. Inoltre, solo una scuola su tre ha coinvolto i genitori in iniziative favorenti una sana alimentazione e una su quattro in quelle riguardanti l'attività motoria.

Il sistema di sorveglianza prevede una raccolta biennale e partecipa con i propri dati al progetto della WHO Europeo "*Childhood Obesity Surveillance Initiative* (COSI)". OKkio alla SALUTE permetterà di monitorare il fenomeno nel tempo e geograficamente e di promuovere interventi di prevenzione.

### Resoconto attività 2012

Durante il 2012 si sono svolte le seguenti attività:

- realizzazione della terza raccolta dati in tutte le regioni e nelle PA di Trento e Bolzano;
- diffusione dei materiali per la comunicazione nelle scuole partecipanti alla terza raccolta dati di OKkio alla SALUTE;
- pubblicazione dei risultati dello studio di approfondimento sulle abitudini alimentari e altri fattori che possono contribuire a favorire l'obesità nei bambini (Zoom8), in collaborazione con l'INRAN;
- partecipazione al progetto Europeo *WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative*, con incontri per il confronto con gli altri Paesi partecipanti;
- organizzazione di incontri con i referenti regionali;
- diffusione dei risultati attraverso convegni e pubblicazioni divulgative e scientifiche;
- preparazione di materiale di comunicazione per gli alunni della scuola secondaria per la diffusione dello studio HBSC;
- inizio della revisione della letteratura scientifica sugli interventi effettuati nella scuola per la prevenzione dell'obesità nei bambini.

### Attività programmata 2013

Proseguimento di tutte le attività già in convenzione (in particolare master FAD, sito web sul doping, vigilanza, *reporting system*).

Nell'ambito della collaborazione tra l'ISS e la CVD, sarà realizzato il Progetto "Sistema Nazionale di Allerta doping".

## Osservatorio nazionale per il monitoraggio della iodoprofilassi in Italia

Le conseguenze della carenza nutrizionale di iodio costituiscono ancora oggi un grave problema sanitario e sociale che interessa un numero elevato di persone se si pensa che 459 milioni di Europei e sei miloni di Italiani ancora esposti alla carenza nutrizionale di iodio. La

strategia raccomandata dalla WHO a livello mondiale per l'eradicazione dei disturbi da carenza iodica è quella di utilizzare come veicolo il sale alimentare arricchendolo delle opportune quantità di iodio. Tale scelta è giustificata dal fatto che il sale è un alimento consumato da quasi tutta la popolazione e il suo consumo è stabile. Inoltre, risulta un prodotto alimentare sul quale è possibile attuare efficacemente programmi di sorveglianza nei diversi punti critici del sistema di produzione e distribuzione.

L'emanazione nel marzo del 2005 della legge n. 55 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica" mette a disposizione a livello nazionale un importante strumento legislativo volto a ridurre la frequenza dei disordini derivanti della carenza di iodio. La normativa prevede, infatti, una serie di misure volte a promuovere il consumo di sale arricchito su tutto il territorio nazionale, quali la presenza obbligatoria di sale arricchito con iodio nei punti vendita, la fornitura del sale comune soltanto su specifica richiesta dei consumatori, l'uso di sale arricchito di iodio nella ristorazione collettiva e la possibilità di utilizzazione nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari.

A supporto dello strumento legislativo è stato attivato un idoneo piano di monitoraggio su scala nazionale in grado di garantire la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione previsto dalla legge n. 55. Questo è il motivo per cui, in virtù dell'Intesa Stato-Regioni del 26 febbraio 2009 (GU n. 75 del 31-3-2009), è stato istituito presso l'ISS l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI) che ha il compito di coordinare attività finalizzate alla verifica periodica dell'efficienza e dell'efficacia della iodoprofilassi e al monitoraggio di eventuali effetti avversi conseguenti all'uso generalizzato di sale arricchito di iodio nella popolazione. In accordo con le linee guida della WHO, l'efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di raggiungere la popolazione e quindi di migliorarne l'apporto iodico, viene valutata attraverso l'analisi dei dati di consumo annuale di sale iodato, del contenuto di iodio nelle confezioni immesse sul mercato e, infine, attraverso la determinazione della ioduria in campioni di bambini in età scolare rappresentativi della popolazione generale. Diversamente, l'efficacia della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di produrre un effetto positivo sulla popolazione in termini di riduzione di alcune patologie, viene valutata attraverso l'analisi dei dati del TSH neonatale, che rappresenta un indicatore biologico molto sensibile alla carenza nutrizionale di iodio e che, grazie allo screening neonatale di massa per l'ipotiroidismo congenito, viene determinato in tutti i neonati italiani. L'efficacia della iodoprofilassi è anche valutata verificando l'attesa riduzione di alcune patologie da carenza iodica quali il gozzo, attraverso la realizzazione di specifiche indagini epidemiologiche sul territorio, e alcune forme di ipotiroidismo congenito grazie al contributo che viene fornito dal Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti coordinato dall'ISS. Infine. viene valutata anche l'occorrenza di eventuali effetti indesiderati della iodoprofilassi, quale l'ipertiroidismo. È prevista, inoltre, un'attività di sostegno alla campagna di informazione sull'uso di sale arricchito di iodio presso la popolazione.

Le strutture dell'ISS che partecipano alle attività dell'Osservatorio sono il Dipartimento di BCN, cui è affidato il coordinamento, il Dipartimento di SPVSA e il CNESPS che, già da diversi anni, sono coinvolte in attività connesse con le problematiche relative allo iodio e alla sorveglianza e allo studio di alcune patologie tiroidee.

L'OSNAMI oltre a svolgere una attenta attività di monitoraggio su scala nazionale rappresenta anche un potente strumento epidemiologico che può contribuire ad aumentare le conoscenze su:

- aspetti ancora poco conosciuti relativi all'intake di iodio a livello di popolazione nel nostro Paese, considerando che il fabbisogno giornaliero di iodio stimato dalla WHO risulta variabile in funzione dell'età (adult 150 microg/die; bambin 90 µg/die) e della condizione fisiologica (gravidanza: 250 µg/die);

- aspetti controversi riguardanti l'utilizzo di alcuni marcatori biologici nel monitoraggio della iodoprofilassi. Relativamente a quest'ultimo punto, è stata messa in discussione da alcuni autori la robustezza del TSH neonatale rilevato allo screening, quale indicatore biologico sensibile della carenza nutrizionale di iodio nella popolazione neonatale. Tale parametro infatti, se non correttamente utilizzato, può risentire di numerosi bias dovuti alla metodologia impiegata per la sua determinazione e al fatto che i neonati pretermine, sempre più numerosi, presentano frequentemente un ritardato innalzamento del TSH per l'immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide che li caratterizza. Per tali motivi la WHO ha recentemente sottolineato l'esigenza di realizzare studi altamente rappresentativi che consentano di verificare la reale robustezza e l'utilità di questo parametro.

### Resoconto attività 2012

L'attività dell'OSNAMI nell'anno 2012 è stata prevalentemente dedicata:
- alla diffusa attività di monitoraggio i cui risultati che hanno messo in evidenza come tale programma di prevenzione su scala nazionale necessiti ancora di un'ampia azione di informazione/sensibilizzazione della popolazione sui benefici derivanti dall'utilizzo del sale iodato, affinché tale intervento abbia un tangibile effetto sia in termini di efficienza che di efficacia.
- al proseguimento con i medici dei Servizi per l'Igiene degli Alimenti e la Nutrizione delle strutture territoriali dell'SSN, specificamente per la promozione dell'utilizzo di sale iodato presso la ristorazione collettiva.
- all'organizzazione di un convegno nazionale sulla iodoprofilassi durante il quale sono stati affrontati i temi più attuali ad essa relativi e che ha visto la partecipazione dei più importanti esperti nazionali in tale settore dell'endocrinologia.
- all'aggiornamento del sito web dell'OSNAMI (http://www.iss.it/osnami/).

### Attività programmata 2013

L'attività OSNAMI prevista per l'anno 2013 includerà:
- la prosecuzione del programma di monitoraggio pianificato in accordo con le linee guida della WHO;
- la quantificazione dell'intake di iodio attraverso la dieta a livello della popolazione, sulla base dei consumi alimentari tipici della popolazione italiana recentemente riportati dall'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione;
- la valutazione del TSH neonatale, quale indicatore biologico sensibile agli effetti della esposizione alla carenza iodica in età fetale e neonatale, analizzando i fattori che possono influenzare negativamente la sua robustezza nell'azione di monitoraggio della iodoprofilassi;
- l'aggiornamento del sito web dell'OSNAMI.

## Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga

L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga (OssFAD) mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN e raccomandate dalla WHO e dall'UE. L'Osservatorio attua programmi per il controllo e la promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro e individua i modelli operativi più efficaci per la promozione degli stili di

vita sani. L'Osservatorio promuove sia progetti di ricerca che d'intervento, tale attività è resa possibile grazie anche all'équipe multidisciplinare (biologi, chimici farmaceutici, psicologi, tecnici di laboratorio e amministrativi) che costituisce l'Osservatorio.

L'Osservatorio in questi anni ha:

- organizzato Convegni sul Fumo e sul Doping;
- attivato Servizi di Telefono Verde, anonimi e gratuiti, su Fumo, Alcol, Droga, Doping;
- realizzato e aggiornato periodicamente il sito web www.oss.it/ofad mettendo a disposizione una copiosa documentazione scientifica e divulgativa realizzata dall'OssFAD e da altre istituzioni;
- censito e aggiornato ogni anno la rete dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo);
- realizzato e distribuito materiali didattici sulla prevenzione delle dipendenze;
- organizzato corsi di formazione rivolti ad operatori socio-sanitari;
- realizzato materiali formativi sulle dipendenze dedicati agli operatori socio-sanitari (linee guida, manuali formativi, ecc).

Le attività dell'Osservatorio hanno ottenuto un favorevole impatto negli operatori sanitari, nella popolazione e in generale nei mezzi di comunicazione.

Le finalità dell'Osservatorio sono ancora attuali e si ritiene importante attuare progetti di prevenzione e promozione della salute in particolare rivolti ai giovani in collaborazione con varie istituzioni (la Presidenza del Consiglio dei Ministri, Ministero della Salute) nei settori fumo, alcol, droga e doping.

## Resoconto attività 2012

Nel 2012 sono state svolte le seguenti attività:

- l'OssFAD ha organizzato il Convegno Nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale" giunto ormai alla XIV edizione in occasione della Giornata Mondiale senza Tabacco 2012 e il Convegno Nazionale dal titolo "La Tutela della Salute nelle attività sportive e la lotta al doping";
- il Telefono Verde contro il Fumo (TVF) e il Telefono Verde Alcol (TVAl) hanno continuato le proprie attività: divulgazione delle informazioni scientifiche sugli effetti prodotti dal tabacco e dall'alcol, sulle terapie possibili e sugli aspetti legislativi;
- è proseguito l'aggiornamento dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo) che ha permesso di organizzare una banca dati che è stata pubblicata sul sito www.iss.it/ofad. Nel 2012 sono stati censiti 380 Centri di cui 295 afferenti all'SSN e 85 alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT);
- si è proseguita e conclusa l'attività del Telefono Verde Naso Rosso;
- si è realizzata la pubblicazione sui Centri Antifumo dal titolo "Guida ai servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco (aggiornamento 2011)" – Strumenti di Riferimento (12/S1) e è stata inviata a tutti i Centri Antifumo;
- è proseguita la distribuzione dei materiali didattici e informativi agli operatori socio-sanitari;
- è continuata l'attività del Telefono Verde Anti Doping (TVAD) rivolto all'intera popolazione e in particolare ai giovani e ai loro familiari, agli operatori sportivi e socio-sanitari, alle istituzioni pubbliche e private;
- sono state prodotte e diffuse brochure informative del servizio di TVF;
- è stato attivato il Numero Verde dell'OssFAD con la finalità di fornire informazioni sulle attività dell'Osservatorio.

Ampio spazio è stato dato all'aggiornamento del sito web dell'OssFAD (www.iss.it/ofad). Il sito web mette a disposizione degli utenti una grande quantità di materiale sul tema delle dipendenze.

Nella Home Page è stata creata una sezione dedicata al gioco d'azzardo dove è possibile accedere all'elenco delle strutture territoriali e alle associazioni, che fornisco un supporto alle persone che hanno un problema con il gioco d'azzardo.

Nella sezione FUMO sono stati inseriti nuovi documenti relativi a: la Giornata Mondiale senza Tabacco, Rapporto Annuale sul Fumo 2012, Indagine DOXA, Premio "Salute e Sanità". Sono stati inseriti i documenti: "*WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco*" e il "Manuale di Sensibilizzazione e Informazione sulle tematiche collegate al fumo di tabacco".

Nella sezione ALCOL è stata aggiornata la pagina dedicata alle pubblicazioni, sono stati inseriti nuovi indirizzari sui servizi territoriali per le dipendenze.

È stato inserito il Report dell'Istat su "L'uso e l'abuso di alcol in Italia-Anno 2011", la versione finale del "Nuovo Piano d'Azione Europeo per ridurre il consumo dannoso di alcol 2012-2020" pubblicata dalla WHO e la Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della legge 30.3.2001 n. 125 "legge quadro in materia di Alcol e problemi alcol-correlati".

Nella sezione DOPING si è provveduto ad aggiornare la lista delle sostanze vietate per doping e il codice mondiale antidoping della WADA. Sono state inserite tutte le informazioni relative al Corso Master di FAD "La tutela della salute nelle attività sportive e la prevenzione del doping".

Inoltre è stato inserito il materiale relativo al Convegno Nazionale "La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta al doping". È stato inserito il *Reporting System Doping-Antidoping 2011.*

Nella sezione DROGA è stata aggiornata la "Cochrane Area" in cui sono pubblicati aggiornamenti sistematici delle attività che sono frutto della collaborazione tra l'Osservatorio e il Gruppo editoriale Cochrane su Droga e Alcol;

Sono state rese disponibili on line la "Relazione Annuale 2011 - Evoluzione del fenomeno della droga in Europa", e la "World Drug report-2011" delle Nazioni Unite.

Sono state rese disponibili on line la "Relazione Annuale 2011 - Evoluzione del fenomeno della droga in Europa", e la "World Drug report-2011" delle Nazioni Unite.

## Attività programmata 2013

Le attività programmate per il 2013 sono:

- organizzazione del XV Convegno Nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale" in occasione della Giornata Mondiale senza Tabacco 2013 promossa dalla WHO. Il tema per il 2013 sarà: "Divieto della pubblicità, della promozione e della sponsorizzazione del tabacco";
- il proseguimento delle attività del Telefono Verde contro il Fumo, Telefono Verde Alcol, Droga, Telefono Verde Doping e del Numero Verde dell'OssFAD;
- realizzazione di nuovi materiali rivolti alla popolazione generale di informazione sui Servizi di Telefono Verde;
- realizzazione dell'Indagine Doxa 2012;
- aggiornamento dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo);- realizzazione della pubblicazione sui Centri Antifumo dal titolo "Guida ai servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco (aggiornamento 2012)" ;
- aggiornamento continuo del sito web www.iss.it/ofad;

- realizzazione di campagne comunicazione sui rischi del fumo attivo e passivo;
- attività di ricerca sui nuovi consumi giovanili e dei comportamenti indotti dall'assunzione di integratori, alcol, *energy drink*, *smart drugs* e sostanze psicotrope;
- attività di ricerca sugli interventi di cessazione del fumo nei giovani e sui nuovi fattori di rischio nell'incidentalità stradale giovanile;
- proseguimento dell'attività di collaborazione per le politiche sull'alcol con la WHO;
- *proseguimento della collaborazione tra* l'OssFAD e il Gruppo editoriale *Cochrane* su Droga e Alcool che si è dimostrata, nel corso degli anni, assai fruttuosa dal punto di vista scientifico.

## Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie

L'ISS svolge da alcuni anni una attività di certificazione per il rilascio del marchio CE sui DM ai sensi delle direttive comunitarie 90/385/CEE il cui campo di applicazione sono i DM impiantabili attivi e 93/42/CEE il cui campo di applicazione sono i DM diversi da quelli regolamentati dalla direttiva 90/385. Questa attività è svolta dall'ISS in qualità di organo tecnico del Ministro della Salute in seguito alla designazione dell'ISS presso la Commissione UE quale Organismo Notificato (ON 0373) dall'Autorità Competente Italiana (Ministero della Salute) a fronte del recepimento delle direttive europee.

La proposta nasce su richiesta del Direttore del Dipartimento TES come razionalizzazione dell'attività già espletata in origine nella condizione strutturale dei laboratori, prima della riorganizzazione proposta dal nuovo statuto dell'ISS. Si propone di affrontare la riorganizzazione procedurale delle attività in oggetto al fine di recepire gli orientamenti internazionali più recenti, garantire che l'ISS possa utilmente affrontare l'esplosione del mercato dei DM attualmente in essere e creare un modello di sistema organizzativo aderente alle responsabilità legali che detta attività comporta, compatibilmente con la regolamentazione interna dell'ente.

Particolare attenzione verrà posta agli aspetti economici, infatti la proposta contempla l'adesione all'orientamento recentemente indicato dal Ministero della Salute riguardante la collaborazione tra enti sia pubblici che privati, orientata a raggiungere l'autogestione finanziaria se non l'attivo finanziario, l'incremento dell'attività in termini di efficienza e apertura di nuove linee di certificazione di prodotto, con un ritorno in termini di prestigio e di visibilità dell'ISS. Il progetto prevede di mantenere le procedure aderenti con continuità agli aggiornamenti comunitari.

Per la realizzazione del progetto è auspicabile l'interazione tecnico-scientifico-amministrativa con i ruoli chiave (*key people*) impegnati sulle tematiche oggetto dell'attività in ISS.

*Trasferibilità*

Le esperienze frutto del progetto permetteranno a questa amministrazione di ottenere percorsi tecnico amministrativi definiti per questa attività; tutte le realizzazioni che saranno poste in essere potranno essere prese in considerazione per future necessità organizzative di altri dipartimenti (es. certificazione dei Diagnostici in-vitro). Si intende stimolare la definizione di un manuale di qualità e un nuovo corpo procedurale per le attività di certificazione, facendo uso sia delle esperienze già poste in essere presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica, sia da esperienze gestionali realizzate presso altri dipartimenti, e sia del contributo di privati

accreditati. Infine si auspica che il SIDBAE dell'ISS possa fornire una piattaforma informatica (es. rete intranet dedicata) comprensiva di programmi appropriati per la tipologia delle pratiche da espletare e la qualità del lavoro di tutti i colleghi coinvolti.

## Resoconto attività 2012

Nei prossimi anni si intende:

- supportare la messa a punto di un sistema di qualità completo per le attività di certificazione almeno all'interno del dipartimento TES, aggiornandolo con gli allegati delle direttive necessari a rispondere ai nuovi clienti dell'ISS;
- permettere al nuovo direttore di dipartimento di costruire una proposta interna al dipartimento, da valutare con i colleghi e rendere ampiamente condivisa, così da poter attuare le procedure tecnico-amministrative necessarie a rendere l'attività di certificazione ben integrata con quelle di ricerca e vigilanza correntemente eseguita per il Ministero della Salute. Il lavoro sarà così svolto di concerto con gli esperti di settore secondo le linee guida della direzione del dipartimento;
- promuovere l'edizione dello schema "piano di certificazione" di ciascuna linea di prodotto che permetta di ottenere un percorso procedurale in grado di integrare i singoli protocolli di prova, la gestione dei campioni, e del personale coinvolto;
- mettere a un percorso di certificazione secondo l'allegato II per le apparecchiature di grandi dimensioni e complessità secondo i nuovi dettami della direttiva 2007/47/CE;
- acquisire nuove linee per aumentare il ventaglio dell'offerta dell'ISS;
- curare aspetti pubblicitari come pagina Web e mettere in atto quanto necessario a far conoscere l'attività dell'ISS come "Test House";
- effettuare l'aggiornamento tariffario ed eventualmente mettere a punto un sistema automatico della selezione tariffa in funzione dell'offerta ISS collaborando con le appropriate competenze dell'ISS;
- conseguire la trasferibiltà procedurale e il completamento dello schema documentale sulle linee di prodotto rimanenti (Attività già procedurate Valvole cardiache, stent coronarici e vascolari, vasi protesici, tubi valvolati e dispositivi per annuloplastica, anca).

## Attività programmata 2013

- Definizione della nuova struttura organizzativa dell'attività richiesta dal nuovo regolamento europeo.
- Ridefinizione della struttura di gestione documentale per ogni linea di prodotto.
- Preparazione dei supporti documentali e modulistica conseguenti le innovazioni nel sistema di Qualità.
- Rinnovo dell'organigramma emesso da parte del direttore di dipartimento.
- Partecipazione alla continua ricognizione comunitaria riguardante le Test House in Europa, in grado di offrire una opinione con prove sul mercato comune.
- Rinnovo della pagina Web e revisione informazioni necessarie alla comunicazione del rischio nell'ambito delle direttive comunitarie sui DM.
- Aggiornamento tariffario per le nuove linee di prodotto.

# Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER)

Questo progetto dell'ISS vuole mettere in rete, in collaborazione con l'AISF (Associazione Italiana per lo studio delle malattie del fegato), la maggior parte dei centri italiani che studiano le epatiti virali. In particolare vuole studiare gli outcome a lungo termine dell'introduzione dei numerosi farmaci *direct acting* contro l'epatite C, che promettono di cambiare in modo sostanziale il decorso di questa infezione. La prevalenza di epatite C in Itaila è elevatissima ed elevati sono anche i costi relativi alla morbidità a lungo termine di questa infezione. Questo progetto, attraverso la creazione di una coorte prospettica di almeno 10.000 pazienti, vuole valutare nel lungo tempo e su numeri importanti, non solo gli aspetti di efficacia e tollerabilità delle terapie future, ma anche analizzare aspetti legati alla qualità della vita dei pazienti. A partire dalla coorte, potranno essere disegnati e realizzati studi strategici, di ricerca traslazionale e farmacoeconomica. L'ISS potrà, attraverso questo progetto, e come già avvenuto per l'HIV/AIDS, porsi come grande istituzione in grado di mettere insieme le grandi competenze che esistono nel Paese, coordinare la ricerca nazionale sulle epatiti e farla ulteriormente crescere a livello europeo e internazionale.

Premessa. Una percentuale importante della popolazione italiana (comunque non inferiore al 2% e stimata intorno a 1.5 milioni di persone) è cronicamente infettata dal Virus dell'Epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV), percentuale che aumenta nella popolazione anziana e nel Centro-Sud del Paese. La cronicità è caratterizzata da una progressiva esacerbazione delle patologie correlate quali cirrosi ed epatocarcinoma che insorgono specie nel lungo periodo e causano elevati tassi di morbilità e mortalità. Al momento non esistono vaccini profilattici e la terapia standard utilizzata, basata su una combinazione Interferon Peghilato (Peg-IFN) e Ribavirina (RBV), cura solo una percentuale dei soggetti cronicamente infetti. Inoltre la terapia standard presenta frequenti e rilevanti effetti indesiderati.

Nonostante i progressi compiuti nel trattamento dell'epatite C, esistono ancora oggi importanti aspetti clinici irrisolti:

- quasi la metà dei pazienti con genotipo 1 e 4 non ottiene una risposta virologica sostenuta (*Sustained Virological Response*, SVR);
- la durata della terapia è lunga (fino a 72 settimane);
- la terapia comporta una serie di eventi avversi, che portano spesso all'interruzione del trattamento in circa il 20% dei pazienti;
- la controindicazione alla terapia in un'ampia percentuale di pazienti per la presenza contemporanea di altre patologie o per la presenza di malattia epatica in stadio troppo avanzato.

Per questa ragione la ricerca farmacologica ha avviato la sperimentazione di nuovi composti ad attività antivirale diretta e specifica su HCV (*Directly Acting Antivirals*-DAA). L'associazione alla terapia standard dei DAA di prima generazione, Telaprevir e Boceprevir, due inibitori delle proteasi NS3/4A, determina un aumento significativo della SVR, che arriva fino al 70% nei pazienti infettati con il genotipo 1, che rappresenta, al momento, la popolazione più difficile da trattare.

Nel corso del 2011, Boceprevir e Telaprevir, sono stati approvati sia dall'EMA che dal *Food Drug Agency*, le autorità responsabili per l'immissione di nuovi farmaci sul mercato rispettivamente in Europa e i negli US. Numerosi nuovi DAAs sono in via di sviluppo. Tra i farmaci che hanno come target la replicazione del virus sono compresi gli inibitori della NS5B polimerasi, che possono essere distinti in analoghi nucleosidici (NI) e non nucleosidici (NNI). Studi recenti hanno valutato l'efficacia antivirale di combinazioni tra DAA differenti senza

PEG-IFN e RBV. La maggioranza delle analisi *ad interim* indicano che pazienti trattati con solo due DAA mostrano un *breakthrough* virale che può essere significativamente ridotto aggiungendo anche la sola RBV. Altro target terapeutico è rappresentato dalla ciclofillina B, contro cui sono stati sviluppati inibitori (Debio-025) che si sono dimostrati efficaci in caso di co-infezione HIV-HCV. È stata anche valutata la combinazione tra Debio-025 e PEG-IFNα 2a che si è dimostrata più efficace della monoterapia ed efficace su tutti i genotipi.

Per stabilire quali siano i pazienti che maggiormente potranno beneficiare dei nuovi trattamenti saranno ovviamente necessari studi strategici per studiare gli outcome terapeutici nei differenti contesti clinici, il miglioramento della situazione clinica e della qualità della vita, gli effetti collaterali eventualmente correlati al genere; per definire la durata ottimale delle terapie e determinazione delle modalità di sospensione della terapia nei pazienti non rispondenti; per monitorare gli effetti secondari indesiderati, per aumentare la *compliance*, per ridurre il periodo di trattamento, e conseguentemente i costi delle terapie nel loro complesso; per valutare la personalizzazione delle terapie in popolazioni specifiche (anziani, co-infettati con HIV, immigrati o popolazioni emarginate, pazienti non rispondenti a protocolli terapeutici standardizzati, pazienti in attesa di trapianto e trapiantati ecc); per valutare il ruolo della diversità virale nella risposta alla terapia anti-HCV correlata, esiti clinici e risposta alle terapie; per sviluppare modelli farmaco-economici e di analisi rischio-beneficio.

L'obiettivo finale e ideale dell'introduzione dei nuovi farmaci sarà probabilmente quello di ottenere regimi terapeutici *once-a-day*, che agiscano su tutti i genotipi virali, che siano sicuri e ben tollerati, che non inducano resistenze, che non abbiano bisogno di essere "guidati" dalla risposta iniziale, che rendano possibile raggiungere una risposta virologica sostenuta in tempi brevissimi e che portino alla "cura", cioè all'eradicazione completa di HCV dalla persona infettata nel 100% dei casi. Il raggiungimento di questo obiettivo sarà legato non soltanto alla qualità, sicurezza ed efficacia dei nuovi farmaci, ma anche alla nostra capacità di sviluppare opportuni percorsi di ricerca.

## Resoconto attività 2012

Origine e definizione della Piattaforma PITER. Il 20 febbraio 2012, l'ISS ha siglato l'accordo di collaborazione scientifica con l'AISF per lo sviluppo di una piattaforma di studio sulle problematiche relative all'utilizzo dei nuovi farmaci anti-HCV. La Piattaforma PITER vede la collaborazione tra i maggiori centri clinici epatologici e infettivologici distribuiti su tutto il territorio nazionale, che verranno direttamente coordinati dall'ISS e dall'AISF attraverso un Comitato Scientifico.

## Attività programmata 2013

- *Obiettivi del Progetto.* PITER si propone di studiare in tutti i suoi aspetti le epatiti virali. Attività iniziale della piattaforma è la creazione di una coorte longitudinale di circa 10.000 pazienti portatori del virus dell'epatite C, sulla quale potranno essere innestati studi ancillari e sotto-studi specifici. In particolare, PITER svilupperà progetti di ricerca per chiarire i seguenti aspetti delle nuove terapie: misurare gli outcome clinici a lungo termine nei diversi contesti biologici e clinici; monitorare gli effetti secondari e ridurre la durata del trattamento standard; valutare nuovi combinazioni di DAA e l'efficacia di strategie innovative.
- *Disegno generale.* Il principale obiettivo sarà far partire la grande coorte di pazienti HCV positivi arruolati in tutte le regioni italiane. Questo imponente studio longitudinale sarà in

grado di raccogliere un numero straordinario di dati clinici e biologici e permetterà il successivo miglioramento dei protocolli terapeutici e migliorare l'appropriatezza delle cure per l'epatite.

- *Criteri di inclusione.* Tutti i pazienti con infezione da HCV che giungano, consecutivamente, all'osservazione presso i Centri Clinici partecipanti allo studio PITER, in un determinato arco temporale (definito in base al volume di pazienti/centro), che non siano in trattamento al momento dell'arruolamento.
  L'ISS provvederà all'organizzazione e coordinamento del progetto, che prevede, tra l'altro la raccolta telematica dei dati (via web).
- *Studi ancillari.* I possibili studi ancillari realizzabili grazie alla messa in opera della coorte principale riguardano, tra l'altro:
  - Fisiologia Clinica e Terapia: caratterizzazione del paziente HCV positivo diabetico e/o insulino-resistente, impatto della terapia antivirale nei pazienti cirrotici con HCC sottoposti a trattamento con resezione o termo ablazione, studio sulla qualità di vita.
  - Ricerca Translazionale: studi di cinetica e variabilità virale e/o genetica in pazienti trattati con le attuali terapie per predizione precoce di effetto terapeutico, predizione effetti collaterali.
  - Popolazioni speciali: donne in menopausa, coinfezione da HIV+, coinfezione da HBV (ev HDV /HEV), dializzati e nefropatici, pazienti in terapia immunosoppressiva farmaci biologici e chemioterapia, crioglobulinemici e forme linfoproliferative, trapiantati di fegato, in lista per trapianto di fegato, altri trapianti di organo solido e trapiantati di midollo, cirrotici con storia di scompenso o HCC (pregresso od in atto), diabete e sindrome metabolica, pediatrici, pazienti in terapia sostitutiva per dipendenza da farmaci, talassemici e altre emoglobinopatie, intolleranti ad Interferone.
  - Salute Pubblica. Studio dei costi (diretti e indiretti) della cura delle epatopatie croniche, aderenza alla terapia dell'epatiti croniche virali.
- *Rilevanza per l'SSN.* Nel breve periodo, questo progetto si propone di contribuire alla migliore gestione clinico-terapeutica dei pazienti con infezione da HCV. Nel lungo termine, sarà possibile contribuire a valutare l'impatto di sanità pubblica dei nuovi trattamenti per l'epatite C, in termini di riduzione della morbilità e mortalità, per paragonare il rischio-beneficio e il costo-beneficio di diverse strategie. I risultati di questo studio potranno fornire elementi scientifici importanti alle istituzioni nazionali del paese e delle regioni per prendere decisioni strategiche che riguardano l'impiego e l'appropriatezza d'uso delle nuove terapie per il trattamento dell'epatite C.
- *Rilevanza per l'ISS.* Con l'avvio di questo progetto, l'ISS ha gettato le basi per coordinare, insieme all'AISF, una grande rete nazionale dei centri epatologici e infettivologici italiani e creare importanti collaborazioni internazionali nell'ambito della ricerca sulle epatiti virali.

## Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta

Il progetto di ricerca "Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta", approvato dal Ministero della Salute e la cui esecuzione è stata affidata a questo Istituto, ha come fine un aumento del livello di protezione dei cittadini italiani dai rischi dell'eccessiva esposizione alla radiazione ultravioletta (UV) solare e/o artificiale. Gli elementi di valutazione che sono alla base del progetto sono sostanzialmente di ordine scientifico e di ordine socio-economico, e sono tali da far risaltare ampiamente la sua valenza sanitaria.

In sintesi essi sono:

- l'evidenza di effetti sanitari: nel 2009 la radiazione UV è stata classificata dalla IARC come cancerogeno per l'uomo (gruppo 1), ma fin dal 1992 la radiazione solare è nel gruppo 1 della IARC; inoltre sono ben noti altri effetti non cancerogeni, sia a breve che a lungo termine, sulla pelle e sull'occhio esposti alla radiazione UV;
- la notevole rilevanza dei costi umani e sociali associati agli effetti provocati dalla eccessiva esposizione alla radiazione UV solare o artificiale;
- la dimostrazione, fornita dai programmi simili al Progetto, adottati in altri Paesi, che è possibile ridurre in misura tangibile i rischi e i costi ad essi associati con misure di prevenzione primaria.

### Resoconto attività 2012

Nel corso del 2012, non essendo stati assegnati fondi per uno sviluppo del progetto, così come era accaduto dal 2005 al 2011, le attività afferenti sono state necessariamente limitate.

È stata avviata la rielaborazione del sito tematico "Buon Senso al Sole", realizzato nell'ambito di questo progetto, secondo le regole attualmente previste per i siti tematici da ospitare presso il portale dell'ISS, al fine di introdurre sul sito stesso i necessari aggiornamenti che tengano conto degli sviluppi scientifici e normativi più recenti.

Sono stati presi contatti con ISRPA per la definizione di un accordo di collaborazione sul tema "Esposizione della popolazione alla radiazione solare UV: definizione di metodologie di misura per la valutazione del rischio nei diversi scenari di esposizione (mare, alta montagna, ecc.)".

### Attività programmata 2013

Nel corso del 2013 è auspicabile che vengano fornite le risorse affinché il progetto possa sopravvivere e nel contempo si possano introdurre, nei prodotti di informazione sanitaria già realizzati, i necessari aggiornamenti che tengano conto degli sviluppi scientifici e normativi più recenti. Si auspica in particolare che sia possibile la messa in linea dell'aggiornamento del sito tematico "Buon Senso al Sole".

Si prevede l'avvio di collaborazioni scientifiche con altri enti di ricerca, quale l'ISPRA, sia per la caratterizzazione del rischio, compresa la valutazione delle esposizioni, sia in relazione alla prevenzione dei rischi per la salute connessi alle esposizioni alla radiazione ultravioletta (UV), con particolare riferimento all'utilizzazione di lampade abbronzanti e alle esposizioni non occupazionali alla radiazione solare.

## Progetto ERA (Epidemiologia e Ricerca Applicata) studio della mortalità evitabile e dei ricoveri ospedalieri

La mortalità evitabile è un'acquisizione scientifica consolidata e si definisce classicamente come la mortalità dovuta a cause rispetto alle quali vi sono robuste evidenze scientifiche di interventi di prevenzione, diagnostica e terapia capaci di "evitare" (nel senso di contrastare e ridurre al massimo) il numero di decessi da esse provocati.

La mortalità evitabile si distingue in tre categorie, a seconda del tipo di intervento in grado di contrastare le varie cause:

- evitabile con interventi di prevenzione primaria (es. il tumore al polmone attraverso la lotta al tabagismo);

- evitabile attraverso interventi di prevenzione secondaria (es. il tumore al collo dell'utero attraverso la diffusione di screening per la diagnosi precoce);
- evitabile attraverso interventi di igiene e assistenza sanitaria (es. le gravi patologie cardiache che si giovano di tempestivi interventi di soccorso).

La mortalità evitabile rappresenta un interessante indicatore che consente di misurare e confrontare i periodi di vita persi per cause prevenibili e può fornire un utile contributo ai fini della programmazione di interventi di Sanità Pubblica.

L'ISS, attraverso il suo Ufficio di Statistica, è da tempo impegnato nello studio della mortalità evitabile. Tale attività di ricerca si è avvalsa di una proficua collaborazione multidisciplinare e inter-istituzionale: l'Università di Tor Vergata (Cattedra di Igiene), l'ISTAT, il Ministero della Salute e la Nebo Ricerche.

Lo studio, chiamato in acronimo ERA (Epidemiologia e Ricerca Applicata) si è proposto di descrivere il quadro demografico, la mortalità evitabile e i ricoveri avvalendosi di rigorosi metodi scientifici, applicati ai dati ufficiali resi disponibili dall'ISTAT e dal Ministero della Salute.

Lo studio si è già svolto in tre fasi e ha dato luogo a tre corposi volumi (Atlante ERA 2006 - Mortalità evitabile e contesto demografico per USL, Atlante ERA 2007- Mortalità Evitabile per Genere e ASL, Atlante ERA 2008- Schede di Dimissione Ospedaliera per Genere e USL) che hanno fornito una descrizione demografica, di mortalità e dei ricoveri che muove da un sintetico quadro nazionale, prosegue con una visione di insieme regionale, viene approfondito attraverso le mappe provinciali e si conclude con l'analisi per ciascuna delle quasi 200 USL italiane.

*La I fase dello studio*

Nella prima fase lo studio ha seguito l'indicazione classica della mortalità evitabile, analizzando i decessi nella fascia di età 5-69 anni.

Nonostante negli ultimi anni la situazione della mortalità evitabile stia costantemente migliorando (non a caso l'Italia è uno dei paesi più longevi al mondo), ancora nel 2002, anno analizzato nell'Atlante 2006, quasi 70.000 persone sono morte per cause evitabili, come dire che un morto ogni dieci di quell'anno aveva tra 5 e 69 anni di età e la causa di morte era fra quelle che la letteratura scientifica riconosce come comprimibile con azioni preventive adeguate.

*La II fase dello studio*

Nella seconda fase si è effettuata un'evoluzione e un approfondimento alla luce di due importanti elementi di cui le politiche attinenti alla salute nel nostro Paese debbono tenere conto: l'allungamento della vita media e le differenze di genere. I risultati sono dunque riferiti alle età 0-74 anni e ad uomini e donne.

Uomini e donne si differenziano nettamente nella caratterizzazione delle cause di morte contrastabili. Gli uomini muoiono soprattutto per tumori maligni dell'apparato respiratorio (circa 16.200 decessi nel 2002) e per malattie ischemiche del cuore (15.600 decessi), seguiti dai decessi per tumore dell'apparato digerente e per incidente (circa 10.000 decessi per ciascuna delle due cause). Diverso è il quadro per il genere femminile, dove spiccano i "big killer", ovvero i tumori maligni del seno e dell'apparato riproduttivo (circa 8.000 decessi). Altre cause rilevanti sono i tumori maligni dell'apparato digerente, le malattie ischemiche e le malattie cerebrovascolari (circa 5.000 decessi ciascuna).

Si evidenzia dunque che per entrambi i generi, e soprattutto per gli uomini, sono appropriate le iniziative di prevenzione primaria, mentre per le donne è anche opportuno estendere le iniziative di screening, quali quelle riguardanti le mammografie e i Pap-test.

*La III fase dello studio*

Il fenomeno della mortalità evitabile rappresenta la punta dell'iceberg della situazione dello stato di salute delle popolazioni e dunque il Progetto si propone di integrare l'informazione sulla mortalità analizzando un nuovo "universo" di informazioni sanitarie, costituito dalle SDO. Nella

piena consapevolezza che le SDO contengano dati non raccolti con finalità epidemiologica, ma che si inseriscono piuttosto in processi di natura amministrativo-contabile, si ritiene tuttavia che l'analisi dei ricoveri per diagnosi fornisca un quadro ampio e articolato dell'ospedalizzazione, fenomeno di grandissimo rilievo per la Sanità Pubblica, sia per l'importanza delle patologie per le quali si ricorre a questo servizio, sia per il consistente impegno finanziario che le varie realtà territoriali della Sanità dedicano alle strutture ospedaliere.

*La disseminazione dei risultati: i Convegni e il sito web*

In primo luogo gli Atlanti sono stati presentati nel corso di tre Convegni Scientifici, che si sono svolti presso l'ISS e hanno visto, negli anni, la partecipazione di figure istituzionali, studiosi e operatori di Sanità Pubblica.

Per consentire inoltre una disseminazione dei risultati ampia e agevole è stato particolarmente curato il sito web (www.atlantesanitario.it). Esso contiene tutti gli Atlanti scaricabili direttamente, i valori di tutti gli indicatori calcolati, le indicazioni bibliografiche.

### Resoconto attività 2012

L'attività del Progetto è consistita in uno studio preliminare di fattibilità di un aggiornamento dell'applicativo ERAweb. L'applicativo ERAweb rappresenta un importante strumento per l'analisi dei dati oggetto di studio nel Progetto ERA: la mortalità e i ricoveri ospedalieri, con un sistema di menù e tendine molto *user-friendly* e versatile. Si è studiata la fattibilità di implementare ulteriori funzionalità, sia in termini di analisi e confronti che si possono svolgere, sia di interfaccia ancora più immediata che di ricchezza di rappresentazioni grafiche.

### Attività programmata 2013

Nessuna attività sarà svolta in quanto il Progetto, non avendo ricevuto finanziamenti, è da considerare concluso.

## Programma di informazione e comunicazione a sostegno degli obiettivi del programma "Guadagnare Salute"

Il programma "Guadagnare Salute. Rendere facili le scelte salutari", promosso dal Ministero della Salute e approvato con il DPCM del 4 maggio 2007, si propone di facilitare i singoli cittadini nella scelta di stili di vita salutari attraverso accordi e iniziative integrate intersettoriali. In linea con gli orientamenti della WHO (programma "Gaining Health") prevede la programmazione di interventi, concertati fra istituzioni e governo, a tutela della salute pubblica per una trattazione globale dei principali fattori di rischio (fumo, alcol, scorretta alimentazione e inattività fisica), nonché azioni regolatorie e strategie intersettoriali per modificare l'ambiente di vita. Parte fondamentale del Programma è lo sviluppo di attività di comunicazione e formazione volte a ridurre comportamenti a rischio, promuovere stili di vita salutari e costruire una rete tra i soggetti coinvolti (operatori sanitari/non sanitari e i diversi soggetti sociali) che valorizzi e integri le iniziative già presenti sul territorio.

In tale ottica si è sviluppato il progetto "Programma di informazione e comunicazione a sostegno degli obiettivi del programma Guadagnare Salute" (PinC), avviato il 4 agosto 2008 e coordinato dal CNESPS dell'ISS che sostiene il programma Guadagnare Salute attraverso iniziative di comunicazione e formazione di tipo partecipativo rivolte sia alla popolazione

generale o a target specifici, sia agli operatori sanitari e non sanitari, figure chiave nel rapporto con i cittadini.

In linea con l'ottica intersettoriale del programma Guadagnare Salute, il progetto si è sviluppato attraverso il coinvolgimento di istituzioni sanitarie e non sanitarie e di partner presenti nella società civile e la valorizzazione delle informazioni provenienti dai sistemi di sorveglianza per l'elaborazione di messaggi efficaci finalizzati alla promozione di stili di vita salutari.

Coerentemente con l'approccio partecipativo, che supera l'idea di comunicazione intesa solo come processo unidirezionale di divulgazione di messaggi attraverso campagne mediatiche, le attività di comunicazione hanno raggiunto in modo capillare la popolazione generale e target specifici, primari (donne e adolescenti) e secondari (operatori sanitari e non sanitari figure chiave nel rapporto con i cittadini) attraverso strumenti differenziati e integrati

Il progetto ha, pertanto, previsto l'utilizzo di diversi strumenti di comunicazione, da quelli più tradizionali, prodotti editoriali, *booklet*, report tecnici, depliant, locandine stampa, spot radiofonici su emittenti nazionali e locali, sito web, spot tv, a quelli più nuovi dedicati in particolare al target giovanile, cartoline promozionali (promocard), siti web e new media (creazione di un profilo Facebook di "Guadagnare Salute", concorso rivolto ai giovani).

Le attività di comunicazione sono state completate da iniziative di formazione rivolte a operatori sanitari e non sanitari che hanno previsto percorsi didattici misti, in cui moduli formativi a distanza, finalizzati all'apprendimento/perfezionamento delle conoscenze sulle aree tematiche del programma Guadagnare Salute, sono stati completati con moduli formativi in presenza residenziali, finalizzati all'apprendimento/perfezionamento delle competenze di progettazione delle attività di comunicazione e di *counselling* per la promozione di stili di vita salutari.

## Resoconto attività 2012

È stata completata la distribuzione dei materiali realizzati in base alle esigenze regionali.

In sinergia con i Sistemi di Sorveglianza sono stati anche realizzati e distribuiti i materiali destinati alla scuola e agli ambulatori dei pediatri (collaborazione sorveglianza sugli stili di vita e i comportamenti salutari dell'età evolutiva 6-15 anni OKkio alla SALUTE), è stata completata la distribuzione dei materiali concordati con le associazioni degli MMG, dei farmacisti (collaborazione sorveglianza PASSI) e con la COOP (pieghevoli, poster); sono stati realizzati i materiali di comunicazione in collaborazione con la sorveglianza HBSC (*Focus paper e open Mind*) per la scuola media inferiore (terza media) e per il biennio delle scuole superiori.

È stata completata la formazione a distanza e sono stati realizzati i pacchetti formativi sulla Comunicazione per la promozione della salute e sul *counselling* per la promozione di stili di vita salutari.

Sono state sviluppate le attività del tavolo di lavoro per la ricognizione delle iniziative sul territorio e per l'identificazione delle "buone pratiche" e promosse in contesti appropriati.

Il progetto PinC ha inoltre coordinato i lavori della seconda manifestazione nazionale nell'ambito delle attività del Programma Guadagnare Salute "Le sfide della promozione della salute: dalla sorveglianza agli interventi sul territorio" svolta il 21 e il 22 giugno, ospitata nel Campus di San Giobbe dell'Università Ca' Foscari Venezia e promossa dal Ministero della Salute, dalla Regione del Veneto, dall'Università Ca' Foscari Venezia e dall'ISS.

Il progetto si è concluso il 29 luglio 2012, la sua implementazione ha rappresentato un tassello chiave per la definizione del ruolo della comunicazione nella promozione della salute e per il sostegno all'utilizzo dei dati della sorveglianza di popolazione per "agganciare" l'informazione alle azioni di prevenzione e promozione della salute in sanità pubblica. Esso ha

rappresentato, inoltre, un'occasione importante di coinvolgimento e partecipazione degli operatori sanitari e non sanitari, creando scambio e condivisione su tutto il territorio nazionale.

### Attività programmata 2013

Il progetto si è concluso il 29 luglio 2012.

## Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 e finanziato dal Ministero della Salute, è stato coordinato dal Centro Nazionale AIDS fino al 2009. Tale Programma ha portato l'Italia all'avanguardia per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività scientifica nel campo. Grazie al Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori di alta qualità e inserita nei circuiti internazionali. In particolare, il Programma ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo preminente nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti in ambito internazionale ottenuti dai nostri ricercatori.

L'organizzazione e la gestione di Progetti annuali hanno subito nel corso degli anni alcune modifiche nell'impostazione e articolazione per consentire quel rinnovamento indispensabile ad affrontare le mutate situazioni dell'epidemia dell'AIDS. Tra queste, si è sottolineato l'auspicio di una maggiore cooperazione con i Paesi in via di sviluppo e, conseguentemente, il Programma si è allineato, almeno in alcune sue parti, con i programmi della CE.

Fino al V Programma Nazionale AIDS (2003-2005) si è provveduto ad una suddivisione dei finanziamenti tra fondi intramurali, destinati ad unità interne dell'ISS, e fondi extramurali, per unità esterne. I finanziamenti sono stati assegnati sia sulla base di bandi per singole proposte di ricerca, sia sulla presentazione di azioni concordate su argomenti ritenuti prioritari, svolti da gruppi di ricerca di consolidata esperienza. A partire dal VI Programma Nazionale non si è operata la distinzione tra fondi intramurali e fondi extramurali, ma si è provveduto ad emanare un bando unico per i partecipanti interni o esterni all'ISS.

La valutazione delle proposte di ricerca è stata effettuata da Comitati Scientifici ad hoc i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati, si sono avvalsi della collaborazione di esperti esterni nazionali e internazionali (Referee) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS.

Il Programma è stato organizzato in quattro macroaree:

- Epidemiologia
- Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini
- Clinica e terapia
- Infezioni opportunistiche.

### Resoconto attività 2012

Dal 2009, il Centro non coordina più il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, da anni il maggiore strumento del Ministero della Salute per stimolare, indirizzare e finanziare la ricerca pubblica sull'AIDS in Italia. Il coordinamento del Programma Nazionale AIDS è gestito dalla

Direzione Generale della Ricerca del Ministero della Salute. All'ISS è rimasta la gestione dei fondi.

Nel 2009 è stato indetto dal Ministero della Salute un *Call for Proposals* a livello nazionale e nel 2010 sono stati resi noti i nomi dei gruppi di ricerca che sono stati finanziati per il biennio 2011-2012. Per il 2011 e 2012 la gestione dei fondi del programma è rimasta all'ISS.

### Attività programmata 2013

Le attività dei progetti finanziati dal Programma sopra descritto andranno a conclusione alla metà del 2013.

## Programma Oncotecnologico

Il Programma Oncotecnologico ha lo scopo di favorire lo sviluppo di terapie anti-tumorali più efficaci rispetto a quelle attualmente disponibili, sulla base delle più recenti acquisizioni della tecnologia biomedica. Il Programma è coordinato dall'ISS e prevede la collaborazione sinergica di diversi gruppi di ricerca, afferenti sia all'ISS sia a centri di ricerca universitari ed extra-universitari. Il Programma è articolato in diversi sottoprogetti focalizzati su diverse aree scientifiche in ambito preclinico e clinico.

Nel corso del 2012 hanno assunto un maggior rilievo gli studi rivolti alla ricerca, mediante la generazione di anticorpi monoclonali, di marcatori cellulari propri delle cellule tumorali che possano essere messi in relazione con specifici comportamenti biologici di tumori all'interno di una stessa tipologia. Questi marcatori potrebbero contribuire a definire la stratificazione del rischio, la probabilità di risposta a terapie e quindi fornire un fondamentale ausilio alla scelta terapeutica più adeguata al singolo paziente. L'individuazione inoltre di anticorpi rivolti verso marcatori specifici delle cellule tumorali che siano presenti anche nel compartimento staminale può costituire un potenziale strumento terapeutico la cui tossicità è prevedibilmente inferiore alle terapie convenzionali e che con queste non condivide meccanismi di resistenza.

Il problema della resistenza alle terapie è comune a molti tipi di tumore, in particolare il glioblastoma multiforme, il tumore cerebrale maligno più frequente nell'adulto, quasi invariabilmente progredisce con esito letale nonostante la combinazione di approcci terapeutici chirurgici, fisici e chemioterapici. Nel programma è previsto lo studio dei meccanismi di resistenza di questa neoplasia maligna valutandoli in linee di cellule staminali tumorali derivate da glioblastomi umani. Saranno studiati in particolare i meccanismi di riparazione del danno al DNA e la risposta all'ipossia, condizione frequente all'interno della massa tumorale e favorente la resistenza alla radioterapia.

Un ulteriore progetto volto allo sviluppo di nuovi strumenti di diagnostica e di valutazione della prognosi prevede la valutazione dei microRNA circolanti nel plasma di pazienti oncologici nella frazione contenuta in microvescicole (esosomi) rilasciate da molte cellule tra cui le cellule tumorali. È stato individuato un ruolo dei microRNA nel processo che porta alla formazione di tumori e un profilo di espressione di microRNA caratterizza alcune neoplasie. La valutazione di questi acidi nucleici nel plasma associati a particelle che sono rilasciate dalle cellule tumorali potrebbe essere un marcatore di neoplasie ancora non manifeste o individuare sottopopolazioni di pazienti diversificati per la prognosi.

Un ulteriore approccio è volto a valutare il possibile impiego antitumorale di farmaci già impiegati nell'uomo per patologie diverse da quelle oncologiche. Si valuteranno gli effetti degli inibitori di pompe protoniche e di inibitori di retrotrascrittasi. Dati preclinici mostrano che la

sopravvivenza delle cellule tumorali in un microambiente acido dipende dal funzionamento delle pompe protoniche che impediscono l'accumulo di ioni H+ all'interno della cellula. Si propone quindi di valutare l'effetto dell'utilizzo di farmaci di questa classe già ampiamente utilizzati nell'uomo in diversi modelli *in vitro* e *in vivo* di crescita tumorale. In maniera analoga saranno studiati inibitori non nucleosidici di retrotrascrittasi impiegati nella terapia dell'infezione da HIV. È stato infatti dimostrato che cellule non differenziate e cellule trasformate mostrano una attività retrotrascittasica endogena che potrebbe svolgere un ruolo nel controllo della proliferazione e del differenziamento.

Il programma ha inoltre previsto di ampliare la possibilità di studiare l'attivazione delle principali vie di segnale implicate nella trasformazione e progressione tumorale mediante la citometria di massa, una tecnologia che ne consente lo studio a livello di singola cellula. Tale approccio arricchirà le informazioni ottenute mediante lo studio proteomico in fase inversa (RPPM) condotto dall'ISS nell'ambito di altri programmi di ricerca collaborativa.

Una ulteriore linea di ricerca è infine focalizzata sullo sviluppo di un vaccino cellulare anti-tumorale personalizzato per il trattamento di linfomi indolenti di tipo follicolare (*Follicular Lymphoma*, FL), una neoplasia recidivante ancora considerata incurabile, nonostante i recenti progressi di alcuni protocolli terapeutici. L'approccio utilizzato si avvale di una nuova sottopopolazione di cellule dendritiche (IFN-DC, oggetto di un brevetto dell'ISS), caricate con tumore autologo e utilizzate come farmaco cellulare per attivare il sistema immunitario dei pazienti nei confronti degli antigeni tumore-associati (TAA).

## Resoconto attività 2012

L'attività di ricerca del progetto che prevedeva la generazione di anticorpi monoclonali diretti contro le cellule staminali tumorali è consistita nella identificazione di marcatori di superficie specifici delle cellule tumorali e in particolare della popolazione staminali (CSC) e alla generazione di anticorpi monoclonali (mAbs) in grado di riconoscere specificamente tali marcatori. Lo scopo di questa linea di ricerca è lo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici e/o prognostici da utilizzare nella pratica clinica oncologica e di strategie terapeutiche innovative, basate sull'immunoterapia, in grado potenzialmente di portare all'eradicazione del tumore. Nell'ambito dello stesso filone di ricerca si inserisce un altro progetto finalizzato alla verifica della efficacia (in termini di specificità e sensibilità, valore prognostico e teranostico) degli mAbs prodotti. In sintesi, ad oggi sono stati selezionati diversi mAbs candidati, alcuni dei quali già validati per immunoistochimica su sezioni di tessuto tumorale e normale. Per alcuni degli antigeni riconosciuti dagli mAbs generati e selezionati è inoltre emerso un ruolo significativo nel definire caratteristiche legate all'aggressività/tumorigenicità delle cellule marcate. Questi risultati, ove confermati, aprono spazi di intervento per lo sviluppo di strategie terapeutiche antineoplastiche innovative e mirate.

Nella caratterizzazione dei meccanismi di resistenza alla terapia delle cellule staminali di glioblastoma si è valutato il ruolo delle proteine di riparazione del DNA nella resistenza delle cellule staminali di glioblastoma (GBM-SCs) al trattamento chemioterapico e caratterizzata la risposta infiammatorio-riparativa nelle GBM-SCs. In seguito ad una serie di esperimenti di citotossicità con composti in grado di inibire le chinasi attivate nei processi riparativi dei danni al DNA è emersa l'efficacia del composto UCN-01 nel ridurre significativamente la sopravvivenza della GBM-SCs sia *in vitro* che *in vivo*. Relativamente alla caratterizzazione della risposta infiammatorio-riparativa nelle GBM-SCs, è stato dimostrato invece che la risposta genica proinfiammatoria è massimale nelle linee staminali dopo trattamento ipossico e che quest'ultimo è associato ad un significativo aumento della capacità invasiva e migratoria nella popolazione staminale, ma non in quella differenziata, in risposta alla chemochina SDF1.

Nell'ambito dello studio del carcinoma dell'ovaio sono stati perseguiti due filoni di ricerca, di cui uno più molecolare, volto alla caratterizzazione dei meccanismi di difesa antiapoptotica in cellule di carcinoma ovarico e all'identificazione di strategie atte a neutralizzare tali meccanismi; e l'altro più cellulare volto all'isolamento di CSC da carcinomi dell'ovaio come strumento per lo sviluppo di un saggio per la valutazione della chemioresistenza/ chemiosensibilità preliminare ad uno studio clinico di fase II in pazienti affette da recidiva di *tumore epiteliale ovarico maligno.*

Per quanto concerne lo sviluppo di un vaccino terapeutico per il linfoma follicolare, le ricerche in atto hanno indicato che i monociti derivati dai pazienti sono pienamente competenti per il differenziamento indotto da IFN-alfa in DC dotate di particolari capacità funzionali per l'induzione di risposte cellulare antitumorali (IFN-DC). In particolare, è stato verificato che l'apoptosi immunogenica può essere riproducibilmente indotta in cellule derivate dal linfoma autologo e che le IFN-DC, caricate con cellule linfomatose apoptotiche, sono in grado di indurre efficacemente una risposta cellulare tumore-specifica.

## Attività programmata 2013

I progetti di ricerca relativi alla generazione e caratterizzazione di nuovi anticorpi monoclonali rivolti contro le CSC proseguiranno con la caratterizzazione funzionale di quelli che legano specificamente le cellule tumorali e di conseguenza se ne valuteranno eventuali potenzialità terapeutiche. In particolare è già in fase avanzata di studio un anticorpo monoclonale che riconosce le CSC di glioblastoma multiforme e è in fase più precoce la caratterizzazione di alcuni anticorpi nell'ambito del carcinoma del colon-retto. Per questi sarà anche estesa la valutazione di campioni istologici da archivio e sarà studiata l'associazione con il comportamento clinico.

Sarà inoltre ampliata la valutazione della sensibilità a chemioterapici e agenti a bersaglio molecolare di linee di CSC di glioblastoma multiforme.

Per quanto riguarda l'associazione tra inibitori di pompa protonica e inibitori della trascrittasi inversa, è prevista la verifica dei risultati ottenuti utilizzando linee di melanoma maligno su linee originate da altre neoplasie. È anche previsto l'inizio dello studio clinico di fase II sull'associazione di inibitori di pompa protonica e chemioterapia nel carcinoma dello stomaco.

Un attività che avrà inizio nel corso del 2013 riguarda l'attivazione di una facility di citometria di massa. A questo scopo nel corso del 2012 è stato approvato un progetto finalizzato all'acquisizione della strumentazione e sono state avviate le procedure di acquisto previste dalle leggi e dai regolamenti cui è soggetto l'Istituto. Tale tecnologia consentirà lo studio di un numero elevato di parametri simultaneamente a livello di singola cellula. Sarà quindi possibile studiare ad esempio l'assetto funzionale di cellule di tumore ottenute da campioni chirurgici o bioptici anche di dimensioni contenute. In particolare si potrà valutare lo stato di attivazione delle vie di segnale cui è riconosciuto un ruolo rilevante nelle diverse fasi della progressione neoplastica, come quelle che controllano la proliferazione cellulare o l'induzione di morte cellulare, e per i quali esiste una batteria di inibitori chimici in diverse fasi di sviluppo clinico. Questo tipo studio potrebbe porre le basi per valutarne il potenziale utilizzo in un contesto di personalizzazione della terapia anti-neoplastica. La grande potenzialità in termini di numero di parametri analizzabili per singola cellula potrà inoltre contribuire alla individuazione di sottopopolazioni funzionalmente diversificate nell'ambito dei tumori.

Per quanto riguarda lo sviluppo del vaccino terapeutico per il linfoma follicolare, i dati preclinici ottenuti saranno integrati e implementati per adeguare tutte le procedure agli standard GMP, in conformità con le line guida regolatorie in vigore, mediante sperimentazione condotta

presso l'Officina Farmaceutica FaBioCell dell'ISS stesso. Tale passaggio sarà propedeutico alla preparazione di tutta la documentazione (IMPD) necessaria all'attivazione di un trial clinico di fase I.

# Registro nazionale AIDS (RAIDS)

La raccolta sistematica dei dati sui casi di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e, nel giugno 1984, è stata formalizzata in un Sistema di Sorveglianza Nazionale attraverso il quale vengono segnalati i casi di malattia diagnosticati dalle strutture cliniche (es. ospedali, ambulatori medici, cliniche universitarie del Paese). Con il decreto del 28 novembre 1986 (DM n. 288), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di Sorveglianza è gestito dal COA in collaborazione con le Regioni. Il COA provvede alla raccolta, all'analisi periodica dei dati e alla pubblicazione e diffusione di un rapporto annuale sul Notiziario dell'ISS.

I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al gennaio 1993, quelli della definizione di caso della WHO/CDC del 1987. A partire dal 1° gennaio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo della WHO. Quest'ultima aggiunge altre tre patologie indicative di AIDS: la tubercolosi polmonare, la polmonite ricorrente e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

La scheda raccolta dati include informazioni sulle caratteristiche socio-demografiche, sulle modalità di trasmissione del virus HIV, sui parametri immunologici e virologici e sulle patologie indicative di AIDS. Dal 1996 è registrata anche la data del primo test HIV positivo e il tipo di terapia antiretrovirale pre-AIDS effettuata. La sottostima del Registro AIDS è stata stimata intorno al 5%.

Lo stato vitale delle persone notificate al registro non è routinariamente aggiornato poichè non è obbligatorio.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati all'ECDC dove vengono commentati insieme con quelli degli altri paesi europei.

Un rappresentante del COA partecipa, infine, alle riunioni della Commissione Nazionale AIDS presso il Ministero della Salute.

Il Registro è servito da base per una serie di studi collaterali, quali lo studio sistematico del ritardo di notifica, la verifica dei decessi per AIDS e dello stato in vita dei pazienti con AIDS, consentendo la stima della sottonotifica dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza. Sono stati, inoltre, sviluppati modelli matematici per la previsione dell'andamento della malattia che hanno premesso di costruire le basi epidemiologiche su cui si è articolato il Piano Nazionale AIDS nell'ultimo triennio.

L'infezione da HIV è una patologia cronica che si manifesta con un progressivo deterioramento del sistema immunitario e con la conseguente insorgenza di neoplasie e infezioni opportunistiche che conducono generalmente alla morte. L'introduzione delle HAART ha ridotto la progressione della malattia, l'incidenza delle infezioni opportunistiche, i ricoveri e i tempi di degenza e il numero di morti modificando di conseguenza la dinamica di diffusione di questa epidemia e anche il consumo di risorse sanitarie.

In seguito ai cambiamenti avvenuti nell'epidemiologia dell'infezione da HIV è stato istituto, nel mese di marzo 2008 il Sistema di Sorveglianza Nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV (DM del 31 marzo 2008, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 175 del 28 luglio 2008).

Il Centro Operativo AIDS ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni e assicurare il ritorno delle informazioni al Ministero della Salute.

Nel 2010 tutte le regioni italiane, ad eccezione della Regione Sardegna, hanno istituito un sistema di sorveglianza regionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV. La popolazione residente nelle regioni che hanno attivato un sistema di sorveglianza HIV rappresenta il 97,8% della popolazione residente in Italia.

## Resoconto attività 2012

Nel 2012 sono stati raccolti e analizzati i dati relativi alle nuove diagnosi di AIDS pervenute al COA fino a dicembre 2011.

Dall'inizio dell'epidemia a dicembre 2011 in Italia sono stati notificati 63.891 casi cumulativi di AIDS con un tasso di letalità totale del 61,9%. Data la non obbligatorietà della notifica del decesso per AIDS, la quota dei decessi è probabilmente sottostimata. Per questo motivo, in collaborazione con l'ISTAT, è stato attivato un progetto che permette di recuperare i decessi per AIDS presenti nelle schede di mortalità ma non segnalate al Registro Nazionale AIDS.

L'incidenza dei casi di AIDS è andata aumentando nel corso degli anni sino al 1995; in seguito si è verificata una tendenza alla diminuzione. Infatti, nel 2011 l'incidenza di AIDS è stata 1,3 per 100.000 residenti. L'incidenza di AIDS e il numero di decessi per anno continuano a diminuire.

L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti di AIDS mostra un aumento nel tempo, sia tra i maschi che tra le femmine. Infatti, se nel 1989 la mediana era di 30 anni per i maschi e di 28 per le femmine, nel 2011 le mediane sono salite rispettivamente a 44 e 42 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di pazienti di sesso femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-25%.

Si evidenzia un gradiente decrescente Nord-Sud nella diffusione della malattia, come risulta dai tassi di incidenza che sono mediamente più bassi nelle regioni meridionali.

La proporzione di casi attribuibili all'uso di sostanze stupefacenti è andata diminuendo nel tempo (dal 67,7% nel 1991 al 18,5% nel 2010-11) mentre quella attribuita a contatti eterosessuali è in aumento (dal 6,6% nel 1991 al 48,6% nel 2010-11). La proporzione di stranieri affetti da AIDS presenti in Italia è aumentata negli ultimi anni, arrivando a rappresentare quasi un terzo dei nuovi casi diagnosticati nel 2011.

È diminuita nel tempo la proporzione di persone che alla diagnosi di AIDS vengono diagnosticate con una candidosi e con una tubercolosi polmonare, mentre aumenta la quota di pazienti che presentano sarcoma di Kaposi e linfomi.

Nel 2011 poco più di un quarto delle persone diagnosticate con AIDS ha eseguito una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS. Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività: tra 2006 e il 2011 è aumentata la proporzione delle persone che arrivano allo stadio di AIDS conclamato ignorando la propria sieropositività. Nel 2011 questa proporzione è del 62,9%.

## Attività programmata 2013

- Studio della mortalità per AIDS
  Nel 2013 proseguirà la verifica dei decessi in soggetti HIV-positivi (con AIDS e non) allo scopo di studiare le cause di mortalità in soggetti sieropositivi. Per questo motivo, il COA in collaborazione con l'ISTAT e con l'IRCCS Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, ha avviato uno studio per aggiornare lo stato in vita di tutte le persone incluse nel

Registro Nazionale AIDS. I dati delle persone con AIDS diagnosticate sono stati incrociati, attraverso una procedura automatizzata e anonima di record linkage, con quelli registrati nel database della mortalità generale dell'ISTAT. Sarà studiata la sopravvivenza dei pazienti affetti da AIDS e sarà stimato il numero dei casi di AIDS viventi. Saranno particolarmente analizzate alcune sottopopolazioni di soggetti con AIDS, quali gli anziani, le donne, gli adolescenti, gli eterosessuali, gli omosessuali e gli stranieri.

- Studio sulle caratteristiche delle persone che vivono con l'HIV/AIDS
  L'introduzione delle nuove terapie altamente efficaci ha provocato un aumento del tempo di incubazione della malattia e del tempo di sopravvivenza delle persone che vivono con l'AIDS. Nel tempo è andato, pertanto, sempre di più aumentando il numero delle persone che vivono con questa infezione. Tuttavia, spesso vengono citati numeri approssimativi sul numero di persone HIV positive seguite o trattate presso i centri di malattie infettive italiani. È necessario pertanto avere un dato solido sul numero dei pazienti HIV in cura, da fornire alle autorità sanitarie ai fini di una pianificazione delle spese e delle risorse umane necessarie per far fronte alle esigenze sanitarie dei pazienti e dei vostri centri clinici. Questo studio l'obiettivo di valutare la prevalenza dell'infezione da HIV e le caratteristiche delle persone che vivono con l'infezione da HIV/AIDS in Italia. Lo studio prevede la partecipazione di un numero limitato ma rappresentativo di centri clinici italiani.
- Studio sulla prevalenza HIV nei donatori di sangue
  Infine, in collaborazione con il CNS, è stato organizzato uno studio per analizzare la percezione del rischio HIV e l'efficacia dello screening pre-donazione nei donatori di sangue. I risultati dello studio permetteranno di valutare l'efficacia dei criteri attualmente in uso per la selezione dei donatori, pianificare la modifica della scheda raccolta dati pre-donazione nonché eventuali interventi di formazione per i medici operanti presso i centri trasfusionali.

## Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo e è operativo presso l'ISS dal 1993, in base a disposizioni che hanno regolamentato la prescrizione di farmaci a base di ormone somatotropo. Provvedimenti successivi hanno definito i criteri diagnostici, la prescrivibilità da parte di Centri specializzati e la segnalazione ad appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'ISS. Queste disposizioni sono aggiornate periodicamente e attualmente sono in vigore le note AIFA pubblicate nella GU n 270 del 18/11/2010 che, con la nota 39, aggiornano le limitazioni, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione di questa terapia, ribadendo l'incarico all'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato, cui abbiano accesso i centri clinici e gli organismi di controllo regionali. Viene anche introdotto il concetto della segnalazione come atto necessario e indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte dell'SSN.

La necessità di informatizzare il Registro Nazionale è evidente dall'analisi delle segnalazioni pervenute al registro dalla fine degli anni '80, che dimostra l'incompletezza sia del numero delle segnalazioni che delle informazioni in esse contenute, al punto di non consentire la farmacosorveglianza nazionale.

Per costruire il registro informatizzato, è stata progettata e realizzata dal Gruppo di Lavoro dell'RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA, una scheda web di segnalazione, strutturata in accordo con quanto previsto dalle note AIFA. La scheda è attualmente on-line e, mediante credenziali di accesso, consente l'inserimento di dati anagrafici e clinici relativi a soggetti in trattamento con ormone della crescita da parte dei centri prescrittori individuati dalle Regioni di appartenenza. L'informatizzazione consente l'inserimento dei dati in maniera facilitata e guidata, l'elaborazione dei dati immessi e la produzione di rapporti, sia da parte delle Regioni che da parte del Registro Nazionale, fornendo gli strumenti per esercitare l'attività di controllo su adeguatezza e sicurezza.

Oltre al registro informatizzato, la Determinazione AIFA ha previsto la possibilità di prescrizione di terapie a base di ormone della crescita in pazienti con diagnosi di *Small for Gestational Age* (SGA), previa verifica e autorizzazione delle Commissioni Regionali preposte alla farmacovigilanza relativa a tale trattamento laddove istituite. Per le richieste provenienti da centri o pazienti afferenti a Regioni in cui non è presente l'apposita commissione, la nota prevede che la richiesta sia sottoposta ad una apposita commissione istituita presso l'ISS, che è stata nominata e è operativa da Aprile 2010.

L'RNAOC, quindi, si presenta come uno strumento di monitoraggio clinico-epidemiologico di questo trattamento e della relativa sorveglianza farmacologica che provvede alla mancanza di basi dati sufficientemente complete, sia a livello internazionale che nazionale, e da cui trarre le informazioni necessarie.

È importante, inoltre, sottolineare il ruolo dell'RNAOC come coordinamento e supporto alle attività di farmacosorveglianza deputate alle Regioni, con le funzioni aggiuntive della possibilità di elaborare dati a livello nazionale, condizione necessaria considerando che il deficit di GH rappresenta una patologia "rara", e di esercitare controllo su eventuali fenomeni di abuso che potrebbero non emergere a livello locale.

La funzione dell'RNAOC come strumento di formazione e informazione è parte integrale delle sue attività e si estrinseca attraverso l'organizzazione di giornate di formazione e informazione, in cui vengono coinvolte tutte le realtà interessate a questo tema, tra cui il convegno annuale, e corsi di formazione finalizzati alla raccolta dei dati e all'utilizzo della scheda web.

Il Registro Nazionale dell'Ormone della Crescita rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone e opera attraverso le segnalazioni provenienti dai centri, accreditati dalle Regioni e dalle PA per la diagnosi del deficit di GH e per la prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita.

## Resoconto attività 2012

Nel 2012 è stata completata la progettazione della scheda web di segnalazione delle prescrizioni di terapia a base di ormone somatotropo e sul sito web dell'RNAOC (http://www.iss.it/rnoc/index.php) sono state predisposte sezioni specifiche contenenti l'area riservata per gli accessi e il manuale con le istruzioni per l'utilizzo della scheda web (versione web 1.8.1), messo anche a disposizione come allegato nel volume Rapporti ISTISAN 12/24.

Nel corso dell'anno sono state attribuite e/o aggiornate le credenziali di accesso alla scheda web a 165 strutture e 239 Responsabili di UO. A novembre 2012, 45 responsabili di UO hanno inserito dati relativi alle visite effettuate e alle relative prescrizioni per un totale di 3.715 visite spedite riferite a 1.082 pazienti.

È iniziata l'attribuzione delle credenziali d'accesso, con il profilo di "Esaminatore Regionale", ai responsabili di sette Regioni. Tale profilo consente la visualizzazione delle

prescrizioni dei pazienti in trattamento presso i centri afferenti alla Regione stessa e di pazienti residenti nella propria regione ma in cura presso centri specialistici di altre regioni.

Nel corso del 2012, la commissione SGA istituita presso l'RNAOC per la valutazione delle richieste di trattamento con ormone somatotropo nei pazienti con diagnosi di *Small for Gestational Age* provenienti da Regioni prive dell'apposita commissione, ha esaminato 16 richieste e autorizzato 14 pazienti al trattamento con GH. In seguito all'opera di informazione e sensibilizzazione dell'RNAOC, alla fine del 2012 sono solo quattro le regioni che non hanno ancora istituito la commissione prevista dall'AIFA.

Il 27 novembre 2012 è stata organizzata la IV edizione del convegno "Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia" nel quale è stato presentato l'aggiornamento relativo al secondo anno di attività del Registro Informatizzato, con particolare attenzione alla scheda web di segnalazione delle prescrizioni di terapie a base di ormone della crescita, in termini di adesione e di dati resi disponibili. Al convegno hanno partecipato i referenti regionali per il GH, i quali hanno illustrato le attività delle commissioni regionali e le modalità adottate per il controllo della spesa farmaceutica nel rispetto dei criteri di appropriatezza

Tutte queste informazioni sono state pubblicate nel Rapporti ISTISAN 12/24, contenente i contributi del gruppo di lavoro dell'RNAOC e degli operatori sanitari che hanno partecipato al Convegno tenutosi il 30 novembre 2011 presso l'ISS. Tale volume è stato inviato all'AIFA come rapporto annuale, come previsto dalla normativa vigente.

È continuata la collaborazione con l'Università di Tor Vergata di Roma nell'ambito del progetto *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe* (SAGhE) che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della terapia con ormone somatotropo e coinvolge otto paesi dell'UE.

L'RNAOC ha contribuito allo studio fornendo dati relativi a 1.500 trattati con GH dei 3.500 casi reclutati in Italia e ha effettuato analisi preliminari sui tassi standardizzati di mortalità. Lo studio SAGhE francese ha evidenziato un lieve aumento della mortalità per tutte le cause, in comparazione con la mortalità della popolazione generale francese, dati non confermati da altri paesi europei.

## Attività programmata 2013

Nel 2013 si prevede il completamento e/o aggiornamento dell'attribuzione delle credenziali di accesso alla scheda web del RNAOC ai centri prescrittori e alle regioni che aderiscono al registro web. Per le Regioni che possiedono già sistemi di segnalazione indipendenti verranno attuate le procedure di connessione con i database locali. È anche previsto un aggiornamento della scheda web con l'implementazione delle applicazioni statistiche del data base.

Nel corso del 2013 si otterrà, quindi, la copertura di tutto il territorio nazionale e saranno effettuate le elaborazioni relative alla farmacosorveglianza nazionale, da includere nel rapporto annuale all'AIFA.

Si prevede, inoltre, il proseguimento delle attività di valutazione, da parte della Commissione SGA istituita presso il RNAOC, delle richieste di trattamento con ormone somatotropo nei pazienti con diagnosi di Small for Gestational Age provenienti dalle Regioni in cui non sia ancora stata istituita l'apposita commissione regionale, come previsto dall'attuale normativa dell'AIFA.

È anche prevista l'organizzazione della V edizione del convegno annuale, che riunisce esperti nazionali e internazionali, centri clinici e referenti regionali. I contributi al convegno saranno inseriti nel volume annuale dei Rapporti ISTISAN.

# Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Registro nazionale degli eventi coronarici (EC) e cerebrovascolari (ACV) maggiori ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, fatali e non fatali, *in aree geografiche rappresentative del paese. In particolare permette* di calcolare indicatori di frequenza di malattia, quali occorrenza (primi eventi e recidive), prevalenza, incidenza (nuovi eventi), letalità e di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta, studiando l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche e l'associazione fra fattori di rischio e gravità della malattia.

Per realizzare questi obiettivi vengono utilizzate diverse fonti di informazione: i dati dei registri locali (Friuli, Brianza, Veneto, Firenze, Modena, Caltanissetta), *i dati raccolti attraverso* l'HES, i dati degli studi longitudinali coordinati nell'ambito del "Progetto CUORE – Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari". È infatti noto che per avere un quadro esaustivo dell'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari nella popolazione italiana è necessario tener conto di molte fonti di informazione, sia quelle che valutano i pazienti che sopravvivono all'evento (HES, indicatore: prevalenza), sia quelle che valutano le persone che muoiono improvvisamente prima ancora di arrivare in ospedale (registri di popolazionedegli eventi coronarici e cerebrovascolari, indicatore: tasso di occorrenza e letalità; studi longitudinali, indicatore: incidenza). Inoltre, negli ultimi venti anni, grazie al miglioramento delle terapie in fase acuta, si è verificata una evoluzione verso un maggior numero di ricoveri in ospedale e di mortalità per quelle condizioni che rappresentano complicazioni o evoluzioni a lungo termine dell'infarto del miocardio o dell'ictus; pertanto ictus e infarto del miocardio insieme rappresentano meno del 50% dei ricoveri ospedalieri e della mortalità per le malattie del sistema circolatorio.

La metodologia applicata è standardizzata e validata in modo da permettere il confronto con i dati raccolti negli anni precedenti. L'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera permette, assieme alla validazione di un campione di eventi scelti in *modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno, di identificare i* Valori Predittivi Positivi (VPP) dei singoli codici delle malattie cardio-cerebrovascolari, al fine di stimare gli eventi coronarici correnti fatali e non fatali, e valutarne la letalità a 28 giorni.

Per quanto riguarda gli eventi coronarici, sono stati recentemente pubblicati i nuovi criteri per la definizione epidemiologica degli eventi coronarici acuti (sindrome coronarica acuta), basati su nuovi marcatori biochimici (CKMB, troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi; questi marcatori fanno aumentare *il numero di eventi non fatali o fatali* ospedalizzati rilevati (la metodica può essere applicata solo se la persona raggiunge l'ospedale, in quanto la determinazione della troponina può essere effettuata solo in ospedale), includendo nella definizione anche l'angina instabile.

In letteratura esiste un dibattito ancora aperto sulla modalità più appropriata di gestione dei dati relativi alla ospedalizzazione degli eventi cerebrovascolari, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia.

Il registro di popolazione non include gli eventi non fatali che si verificano fuori dell'area di sorveglianza. Di qui la necessità di integrare il registro nazionale con i dati raccolti attraverso l'HES. La HES si basa su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, particolarmente utili per fornire indicazione sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione (non attraverso questionari di autovalutazione) vengono raccolti dati su misure antropometriche, fisiologiche, cliniche e parametri ematochimici, nonché informazioni utili per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la

necessità e l'accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale e lo stato nutrizionale; il contributo dato al registro consta nella valutazione dei casi di ipertrofia ventricolare sinistra e di fibrillazione atriale valutata attraverso un elettrocardiogramma (ECG) letto con il codice Minnesota, nonché la presenza di angina pectoris, di claudicatio intermittens e di TIA valutata attraverso uno specifico questionario standardizzato, identificato a livello internazionale per la stima della occorrenza della patologia cardio-cerebrovascolare nella popolazione generale.

Infine attraverso il follow-up delle coorti longitudinali incluse nel Progetto l'identificazione dello stato in vita e l'identificazione degli eventi sospetti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e la loro validazione attraverso l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati è possibile stimare l'incidenza (primo evento) nella popolazione italiana adulta.

Il registro di popolazione segue la metodologia raccomandata dal progetto *European Cardiovascular Indicators Surveillance Set* (EUROCISS) supportato dalla DG SANCO nell'ambito dell'*Health Monitoring Programme* di cui l'ISS è stato coordinatore. Nell'ambito del Progetto EUROMED è in corso l'addestramento dei colleghi dell'Istituto di Sanità Croato per la realizzazione del registro di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in Croazia.

## Resoconto attività 2012

È stato aggiornato il software per l'appaiamento dei file di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera nelle aree del registro nazionale al fine di identificare gli eventi correnti sia coronarici che cerebrovascolari e è stato distribuito nelle aree coinvolte; è stato costruito il software per l'inserimento delle cartelle cliniche validate e costruito l'algoritmo diagnostico per gli EC sulla base dei criteri diagnostici MONICA che utilizzano la storia del dolore precordiale (in base alla sede e alla durata), i livelli ematici degli enzimi cardiaci entro le prime 72 ore dall'inizio della sintomatologia, l'evoluzione della corrente di lesione attraverso la lettura con il codice Minnesota (eseguita da un unico lettore centralizzato di almeno tre tracciati al ricovero, durante la degenza e alla dimissione) nonché la raccolta di informazione di cardiopatia ischemica precedente all'evento; è stato costruito l'algoritmo diagnostico per gli eventi coronarici secondo i 'nuovi' criteri diagnostici definiti per le Sindromi Coronariche Acute; per gli ACV è stato realizzato il software per l'inserimento delle cartelle cliniche e la diagnosi di accidente cerebrovascolare secondo la definizione della WHO; è stata inoltre inserita la possibilità di classificare gli ACV in modo più esaustivo secondo i sottotipi e valorizzare strumenti standardizzati per la valutazione della gravità e della disabilità; è continuata la raccolta delle cartelle cliniche per la validazione degli eventi selezionati in ogni unità operativa; i dati delle cartelle cliniche sono stati inseriti nelle schede di validazione; le schede di validazione informatizzate sono state raccolte in un database comune; è stata svolta la lettura degli ECG secondo il Codice Minnesota; i dati della lettura degli ECG sono stati inseriti nel database comune.

## Attività programmata 2013

Verrà completata l'attività di coordinamento dei registri locali coronarici e cerebrovascolari per valutazione degli eventi correnti: i valori predittivi positivi dei codici di dimissione ospedaliera e di mortalità, valutati attraverso la validazione delle cartelle cliniche e dei certificati di morte, saranno applicati all'insieme degli eventi correnti coronarici e cerebrovascolari identificati in ogni area e verranno calcolati i tassi di attacco per primi eventi e

recidive, per gli eventi coronarici e cerebrovascolari, per la fascia di età 35-74 anni, nonché la letalità a 28 giorni.

Verranno stimati altri indicatori di frequenza di malattia da altre fonti di informazione, in particolare dalla *Health Examination Survey* verrà calcolata la stima della prevalenza dell'infarto del miocardio, dell'angina pectoris, della claudicatio intermittens, della fibrillazione atriale, della ipertrofia ventricolare sinistra, del TIA e dell'ictus. Gli indicatori elaborati sulla base dei dati raccolti tramite le diverse fonti di informazione descritte verranno presentati in modo da fornire indicazioni sull'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari.

Verrà realizzata la versione inglese delle schede di rilevazione dei dati e del software per l'appaiamento dei file di mortalità e di dimissione ospedaliera e per la identificazione delle cartelle cliniche e dei certificati di morte da validare, nonché quello per l'inserimento delle cartelle cliniche e l'applicazione dei criteri diagnostici per la validazione. Questo per l'implementazione del registro di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in altri paesi dell'Unione Europea e dell'area del Mediterraneo (Progetto EUROMED). Verranno eseguiti corsi di formazione per operatori preposti alla elaborazione di questi dati in altri paesi europei.

## Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)

Il Registro è una struttura epidemiologica che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione di dati relativi ai bambini affetti da ipotiroidismo congenito (IC) identificati su tutto il territorio nazionale mediante screening neonatale. Il Registro è attivo dal 1987 e ad oggi contiene informazioni su oltre 5000 nati affetti da forme permanenti di IC. Esso si avvale della collaborazione dei 25 Centri di screening e follow-up attivi su tutto il territorio nazionale. Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia dello screening
- la sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza della patologia
- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia.

Data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un efficace strumento di sorveglianza, ma anche un potente strumento di ricerca. Dai dati del Registro, infatti, si sono originati negli anni studi multicentrici che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di IC e hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia.

L'IC è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all'introduzione, nei Paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello screening tiroideo neonatale che consente di attuare tempestivamente la terapia sostitutiva. La patologia può associarsi a malformazioni extra-tiroidee, anche multiple, riguardanti principalmente l'occhio, il cuore e il sistema nervoso. Nel mondo un neonato su 2000-4000 nati vivi è colpito da questa patologia causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia, o con la presenza di un abbozzo tiroideo in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficiente ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente la patologia è provocata da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa uno su 100.000) sono le forme secondarie di ipotiroidismo congenito dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in

epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

Sebbene l'IC sia ormai una patologia per la quale anche nel nostro Paese si effettua una efficace prevenzione secondaria attraverso lo screening neonatale tiroideo, le sue cause non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, DUOX2, DUOXA2), rilevate fino ad oggi in pazienti con IC, può spiegare soltanto un minimo numero di casi (circa il 5%). Pur ipotizzando una sottostima del reale contributo genetico alla eziologia della patologia, tuttavia gli studi sui gemelli finora condotti, anche dal nostro gruppo, hanno confermato una bassa frequenza di concordanza alla nascita per la patologia. Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari e nonostante il numero sempre crescente di ipotiroidei congeniti diagnosticati mediante screening che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'IC continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Da qui l'esigenza di concentrare gli sforzi della ricerca non solo all'individuazione di nuovi geni coinvolti nell'eziologia dell'IC ma, soprattutto, alla identificazione dei fattori di rischio ambientali (modificabili) sui quali si possa agire per ridurre l'incidenza di quella che rappresenta ancora la più frequente endocrinopatia dell'infanzia.

Un altro aspetto ampiamente dibattuto è il globale incremento della patologia rilevato negli ultimi anni in tutto il mondo, per il quale non è stato ancora accertato se questo rifletta realmente un aumento di forme permanenti di IC, o se il miglioramento delle capacità diagnostiche ottenuto negli ultimi anni, grazie all'avanzamento tecnologico dei sistemi di dosaggio del TSH neonatale quale test primario per lo screening dell'IC, o anche l'attuazione di strategie di screening più sensibili implementate in alcuni Paesi, possa aver aumentato l'incidenza di forme lievi della patologia per le quali è molto discussa l'utilità del trattamento terapeutico.

Un ulteriore importante aspetto che riguarda l'IC è rappresentato dal'aumentato numero dei bambini pretermine e /o di basso peso alla nascita nella popolazione neonatale di tutti i Paesi Occidentali, inclusa l'Italia. Infatti, la sempre più elevata frequenza di gravidanze medicalmente assistite che, come è noto si associano a gravidanze multiple e a nascite pre-termine, ma anche i progressi della medicina neonatale che hanno consentito di ridurre la mortalità di questi neonati, hanno aumentato in maniera significativa il numero di nati con tali caratteristiche che arriva allo screening e all'eventuale diagnosi e all'intervento terapeutico sostitutivo precoce. Tuttavia ad oggi non è stato ancora stabilito se tale segmento di popolazione neonatale sia a maggior rischio delle sole forme transitorie di IC, dovute essenzialmente all'immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide che li caratterizza, o anche di forme permanenti della patologia.

## Resoconto attività 2012

L'attività del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti nell'anno 2012 è stata prevalentemente dedicata:

- alla sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza dell'IC nel nostro Paese, che ha confermato un incidenza di un caso di IC permanente su circa 2200 nati vivi in Italia, e che ha consentito di individuare aree ad alta incidenza. Per spiegare queste ultime, sono state attivate indagini specifiche;
- all'avanzamento dello studio mirato ad analizzare possibili variazioni spaziali della distribuzione del TSH alla nascita, quale indicatore di specifiche esposizioni a fattori di rischio ambientale.

- al completamento dei lavori relativi alla stesura di un documento di valenza nazionale, condiviso con la Società Italiana di Endocrinologia Pediatrica (SIEDP) e la Società per lo Studio delle Malattie Metaboliche e lo Screening Neonatale (SIMMESN), e finalizzato alla identificazione di azioni necessarie per l'armonizzazione e l'ottimizzazione del programma screening per l'IC in Italia, programma inteso come sistema complesso che include: test di screening, diagnosi clinica, follow-up terapeutico, e sorveglianza della *patologia sul territorio*;
- all'avanzamento dei lavori relativi alla stesura di un documento promosso dalla European Society for Pediatric Endocrinology e finalizzato alla formulazione di una *European Consensus on screening and clinical management of babies with Congenital Hypothyroidism* per la realizzazione di un modello procedurale che possa essere adottato da quei Paesi in cui non è ancora attivo su scala nazionale.un programma di screening per la patologia.
- all'organizzazione di un convegno nazionale sull'IC durante il quale sono stati affrontati i temi più attuali e controversi sull'IC e che ha visto la partecipazione dei più importanti esperti nazionali nel campo dell'endocrinologia pediatrica e, in particolare, dell'IC.

### Attività programmata 2013

L'attività del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti prevista per il 2013 verrà dedicata:

- alla sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza di IC nel nostro Paese, e alla sorveglianza dell'efficienza ed efficacia del programma screening sull'intero territorio nazionale;
- al completamento dello studio finalizzato all'identificazione dei fattori che hanno portato all'aumento di incidenza della patologia anche nel nostro Paese, in particolare verrà verificato e quantificato il contributo dato dalla riduzione del cutoff del TSH allo screening attuato da numerosi Centri di Screening;
- all'avanzamento dello studio finalizzato alla stima del rischio di IC permanente e transitorio nei bambini pretermine e/o di basso peso alla nascita;
- al completamento dei lavori della *European Consensus on Congenital Hypothyroidism.*

## Registro nazionale della legionellosi

Il Dipartimento MIPI, insieme al CNESPS, coordina le attività del Registro nazionale della legionellosi, ove vengono raccolte tutte le schede di sorveglianza dei casi attribuiti ad infezioni da legionella.

Funzione primaria del Registro è quella di rilevare *cluster* epidemici, consentendo un tempestivo intervento sul campo al fine di individuare la sorgente di infezione e impedire il verificarsi di ulteriori casi attraverso l'adozione di sistemi di controllo e prevenzione.

I dati ottenuti dall'analisi di tali schede consentono inoltre di avere informazioni sull'andamento dei casi, sui fattori di rischio associati alla malattia e sulla distribuzione del microrganismo nell'ambiente.

Nell'ambito dell'attività del Registro nazionale della legionellosi, un aspetto curato dal Laboratorio Nazionale di Riferimento per le legionelle, presente nel dipartimento MIPI, è quello relativo alla raccolta di ceppi provenienti da campioni clinici e ambientali eventualmente associati con i casi per risalire, quando possibile, all'origine dell'infezione. Le informazioni

relative a questa attività consentono inoltre di individuare le specie e i sierogruppi che sono maggiormente causa di malattia nel nostro Paese e la loro distribuzione sul territorio. Inoltre, effettuando studi volti alla caratterizzazione di tali ceppi da un punto di vista fenotipico e genomico, è possibile individuare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati. L'attività del Registro è stata pubblicata sul Notiziario dell'ISS a settembre 2012.

## Resoconto attività 2012

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le legionelle ha continuato a ricevere da laboratori di igiene pubblica, ARPA e Università campioni di origine ambientale (acque di impianti idrici) per verificare la contaminazione ambientale, ma anche campioni di origine umana (urine, sieri e secrezioni respiratorie) per la diagnosi o per conferma diagnostica di legionellosi. Altra attività svolta è stata quella di tipizzazione mediante *Amplified restriction Fragment Length Polymorphisms* (AFLP) e *Sequence-Based Typing* (SBT), effettuata per risalire all'origine dell'infezione. Lo scorso anno sono stati sottoposti a queste analisi due alberghi e una casa di riposo. In tutti e tre i casi il confronto con i ceppi di origine umana ha confermato la fonte di contaminazione nella struttura dove erano stati isolati i ceppi ambientali.

Il ceppo isolato in prevalenza, sia dall'ambiente che dall'uomo, continua ad essere nel 100% dei casi *Legionella pneumophila*, non avendo isolato altre specie. La diagnosi sierologica, come documentato in letteratura, poche volte rivela una sieroconvesione. L'antigene urinario si rivela invece il test più sensibile in pazienti immunocompromessi con quadro clinico di polmonite atipica, anche se recentemente abbiamo avuto segnalazioni di falsi positivi.

Abbiamo partecipato inoltre a due controlli di qualità per la quantificazione e l'identificazione di legionella in campioni d'acqua e quattro controlli di qualità per la diagnosi di legionellosi mediante antigene urinario, coordinati dalla *Health Protection Agency* (HPA) di Londra. Per quanto riguarda le attività coordinate dallo *European Working Group for Legionella Infections* (EWGLI) abbiamo partecipato a due *proficiency tests*: uno per la tipizzazione di legionella mediante SBT e due per l'analisi mediante *Real Time* PCR di campioni simulati di origine clinica.

Abbiamo inoltre proseguito nello studio comparativo dei tre metodi utilizzati per la rilevazione di legionella in campioni d'acqua (coltura q*Real Time* PCR e v *Real time* PCR) in collaborazione con sette laboratori italiani di cui la maggior parte sono di riferimento regionale.

Nel 2012 abbiamo anche inviato circa 100 ceppi di origine ambientale e 100 ceppi di origine clinica presenti nella nostra ceppoteca presso il *National Reference Laboratory for Legionella* olandese ad Haarlem per una tipizzazione mediante microarray.

## Attività programmata 2013

Nel 2013 continuerà l'attività di sorveglianza epidemiologica e microbiologica della legionellosi, prestando in particolare attenzione al verificarsi di *cluster* epidemici di legionellosi.

Continuerà anche l'attività relativa allo studio comparativo effettuato in campioni clinici e ambientali utilizzando l'esame colturale e la quantitative (q) PCR e *viable* (v) PCR.

Lo studio di confronto dei metodi colturale, q PCR e v PCR darà i primi risultati e si potranno avere maggiori informazioni sull'impiego di questo metodo per una più rapida valutazione del rischio della contaminazione di un impianto da legionella.

Nel 2013 parteciperemo ancora a due controlli di qualità /anno per la quantificazione e l'identificazione di Legionella in campioni d'acqua e quattro controlli di qualità/anno per la diagnosi di legionellosi mediante antigene urinario (*Esternal Quality Assessment Schemes*),

coordinati dall'*Health Protection Agency* di Londra, come pure a *proficiency tests* per la tipizzazione di Legionella mediante analisi di sequenza di alcuni geni (*sequence based typing*, SBT) e per la ricerca di legionella in campioni clinici mediante *Real Time* PCR.

Avremo inoltre i risultati della tipizzazione effettuata con micrarray in collaborazione con il collega olandese, attraverso la quale potremo aggiungere ulteriori informazioni ai ceppi presenti nella nostra ceppoteca oltre a quelle già presenti .Inoltre verranno investigate le caratteristiche di ceppi di legionella ambientali peculiari di alcune aree d'Italia, come ad esempio Molveno, Ischia e il Gargano, dove si verificano numerosi casi di legionellosi. Tale caratterizzazione sarà effettuata sia da un punto di vista di tipizzazione molecolare mediante SBT, sia andando a valutare se esiste una maggiore virulenza infettando con tali ceppi sia colture di macrofagi umani sia in ameba.

# Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro Nazionale dell'MCJ e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'ISS per attuare la sorveglianza delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) dell'uomo su tutto il territorio nazionale. Le EST sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d'incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perché la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico e immunoistochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica (sporadici, genetici, iatrogeni e variante MCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica (MCJ certa, diagnosi confermata all'esame neuropatologico; MCJ probabile, diagnosi basata su segni clinici, tipico elettroencefalogramma e presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano; MCJ possibile, diagnosi basata su segni clinici, durata della malattia inferiore a 24 mesi, senza elettroencefalogramma tipico o presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano). Il network di sorveglianza per queste patologie per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche delle EST in relazione alla Encefalopatia Spongiforme del Bovino (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE) è attivo in tutti i paesi dell'UE, Svizzera, Australia e Canada. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la variante MCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la variante MCJ è stata individuata in altri paesi europei, compresa l'Italia (primo caso notificato al Registro nel 2001).

Il Registro dell'MCJ raccoglie tutti i pazienti sospetti di EST dell'uomo: MCJ sporadica (sMCJ), MCJ iatrogena (iMCJ), variante MCJ (vMCJ) e TSE genetiche (MCJ genetica, gMCJ; sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, GSS; insonnia fatale familiare, IFF).

Le modalità con cui si effettua la sorveglianza in Italia sono passate dalla segnalazione su base volontaria dei casi sospetti del 1993 alle vigenti disposizioni per le quali le EST umane sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (DM del 21 dicembre 2001, pubblicato sulla GU n. 8 del 10 gennaio 2002).

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante MCJ;
- stimare l'incidenza dell'MCJ e delle sindromi correlate;

- contribuire ad identificare cambiamenti nei modelli di propagazione per sviluppare l'impiego di azioni preventive appropriate e la messa in atto di idonee misure di controllo;
- raccogliere informazioni su eventuali fattori di rischio, inclusi quelli occupazionali;
- valutare i criteri diagnostici per l'MCJ;
- valutare i test diagnostici per l'MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test).

Il Registro dell'MCJ attua quindi il monitoraggio clinico-epidemiologico di queste patologie sul territorio nazionale, fornisce un qualificato supporto diagnostico (esami diagnostici effettuati nei nostri laboratori su materiale biologico inviato dai centri neurologici) e studia le forme familiari di queste patologie (indagine genetica effettuata su campioni ematici dei casi segnalati). La raccolta del materiale biologico dei casi segnalati permette inoltre di costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici.

Il Registro Nazionale dell'MCJ è continuamente impegnato nella revisione dei criteri classificativi nell'ambito dei progetti di sorveglianza dell'UE che si rende necessaria man mano che si acquisiscono nuove conoscenze eziopatogenetiche e nuove possibilità di diagnosi per queste patologie.

Il Registro Nazionale dell'MCJ è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ legge 18 giugno 2002, n. 118 GU n. 75 del 31/3/2003.

## Resoconto attività 2012

Nel 2012 sono state svolte le seguenti attività:

- raccolta di 230 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi per un iniziale inquadramento diagnostico; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno aggiornato i casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate e li hanno valutati secondo i criteri adottati in ambito europeo per una loro classificazione definitiva;
- visita dei neurologi del registro a 19 nuovi casi sospetti; è stato somministrato ai pazienti o ai loro parenti un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare;
- revisione dei tracciati elettroencefalografici in 77 casi segnalati;
- revisione delle immagini di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) di 22 casi segnalati;
- analisi della della proteina 14-3-3 nel *liquor* e refertazione dei risultati di 61 pazienti con sospetto di MCJ;
- analisi genetica per la ricerca delle mutazioni patogenetiche del gene della PrP (PRNP) su DNA proveniente da 66 pazienti con sospetto di MCJ;
- è stato attuato il counseling genetico in collaborazione con il CNR ed effettuato il test predittivo in quattro familiari di pazienti con MCJ genetica;
- coordinamento di tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 35 casi sospetti di MCJ deceduti nel 2012 e relativo studio con esame neuropatologico dell'encefalo fissato in formalina. Di questi, 27 casi sono risultati affetti dalla forma classica di MCJ e otto casi sono stati classificati come affetti da altre patologie del sistema nervoso;
- esami su materiale cerebrale congelato per la caratterizzazione all'*immunoblot* della proteina patologica PrPTSE (typing) secondo la classificazione molecolare proposta da Parchi e collaboratori;

- aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del registro dell'MCJ dell'ISS (http://www.iss.it/rncj/index.php) e all'aggiornamento trimestrale dei decessi per MCJ sul sito web della sorveglianza europea (http://www.eurocjd.ed.ac.uk/);
- immissione dei dati epidemiologici dei casi italiani di variante dell'MCJ nel database *TESSY* per le malattie a denuncia obbligatoria dell'ECDC;
- elaborazione dei dati di mortalità dell'MCJ negli anni 1993-2011;
- nell'ambito della sorveglianza epidemiologica dell'MCJ in medicina trasfusionale sono stati evidenziati cinque donatori di sangue;
- conclusione del progetto *Promyse* per la standardizzazione della lettura delle immagini di RMN nella diagnosi dell'MCJ;
- studio dei fattori di rischio occupazionali e iatrogeni con due pubblicazioni;
- partecipazione al primo meeting del progetto europeo JPND *Optimising the RT-QuIC technique* per la standardizzazione di una nuova tecnica di amplificazione della proteina prionica patologica nel liquor.

## Attività programmata 2013

Per l'anno 2013 sono programmate le seguenti attività:

- le segnalazioni dei casi sospetti verranno seguite dai medici del registro con aggiornamento delle informazioni periodicamente tramite contatti telefonici;
- i casi, laddove possibile, saranno visitati personalmente dai medici del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato;
- si continuerà la raccolta di campioni di sangue in citrato da pazienti con sospetta MCJ, controlli sani e altre patologie neurologiche per lo studio dei casi genetici di EST;
- si continuerà la raccolta di campioni di liquor da pazienti con sospetta MCJ per la messa a punto di una nuova tecnica diagnostica per la ricerca della proteina patologica PrP marker patognomonico di malattia;
- si continuerà l'attività di diagnostica liquorale per la 14-3-3 in base alle richieste provenienti dai centri neurologici italiani;
- si continuerà il coordinamento dei riscontri autoptici laddove le strutture non siano in grado di eseguire l'esame neuropatologico;
- si continuerà l'elaborazione dei dati di mortalità e aggiornamento dei siti web dell'ISS con scadenza mensile e con scadenza trimestrale del sito EUROCJD;
- si continuerà l'utilizzazione del nuovo database elettronico italiano e immissione dei dati precedentemente raccolti nel nuovo sito;
- si continuerà l'immissione dei dati epidemiologici dei casi italiani di variante dell'MCJ nel database "TESSY" per le malattie a denuncia obbligatoria dell'ECDC;
- si continuerà tramite il progetto "Sorveglianza dell'MCJ in Medicina Trasfusionale" sul rischio di trasmissione dell'MCJ con la segnalazione dei casi che risultano donatori ai rispettivi centri trasfusionali regionali;
- si continuerà il progetto europeo JPND *Optimising the RT-QuIC technique*; per la standardizzazione di una nuova tecnica di amplificazione della proteina prionica patologica nel *liquor*;
- si continuerà il progetto europeo JPND *Biomarker based diagnosis of rapid progressive dementias - optimisation of diagnostic protocols*, per la standardizzazionedei biomarker nella diagnosi delle Demenze rapidamente progressive.

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

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

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

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

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

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

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

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

## Resoconto attività 2012

Sono state svolte le seguenti attività:

- Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa;
- analisi e valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2009;
- la raccolta dati è stata eseguita attraverso il sito web del Registro nazionale, www.iss.it/rpma, attraverso l'area riservata per i centri autorizzati e registrati. Inoltre le procedure di raccolta, analisi, audit e monitoraggio sono state valutate positivamente dall'ex *chairman* dell'EIM, il registro europeo della PMA;
- preparazione entro il 28 febbraio della relazione al Ministro della Salute;

- implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2011;
- riunione con esperti nazionali sulla tematica dell'infertilità maschile;
- avviamento, gestione e monitoraggio dei seguenti progetti di ricerca:
  - Strategie sinergiche per la diffusione della cultura della preservazione della fertilità nei pazienti oncologici: approccio integrato tra medicina della riproduzione e istituzioni;
  - Criticità e Risultati della coltura *in vitro* fino allo stadio di blastocisti in Italia;
  - Progetto Salute E Benessere Dei Giovani.

### Attività programmata 2013

- *Raccolta dati relativa all'anno 2012.*
- Valutazione delle nuove variabili alla luce dei risultati ottenuti dalla raccolta dati relativa all'anno 2011.
- Preparazione della relazione al Ministro della Salute.
- Preparazione dei dati per l'EIM e l'ICMART.
- Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2012.
- Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e documentazione autorizzativa.
- Predisposizione di schede web per la raccolta dati relativa all'importazione e all'esportazione di gameti ed embrioni (DM del 10/10/2012 "Modalità per l'esportazione o l'importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull'uomo" G.U. del 18/10/2013).
- Prosecuzione del progetto di ricerca: Progetto Salute e Benessere Dei Giovani.
- Avviamento, gestione e sviluppo del progetto di ricerca: Sterilità, disfunzione sessuale e complicanze endocrino-metaboliche in uomini e donne affetti da patologie oncologiche ed ematologiche: monitoraggio e trattamento a breve e lungo termine.
- Diffusione dei profili di caratterizzazione dei centri.

## Registro nazionale gemelli

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG), attivo presso il CNESPS e gestito dal Reparto di Epidemiologia Genetica, è uno strumento di ricerca dell'ISS finanziato dal Ministero della Salute nel 2000 che, attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, consente di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o comunque, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

Il metodo gemellare si basa sull'acquisizione di informazioni gradualmente più approfondite e sull'utilizzo di metodi progressivamente più complessi.

Il confronto statistico tra le correlazioni o le concordanze rispetto a un determinato carattere tra coppie di gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) permette di verificare se l'aggregazione familiare è il risultato di esposizioni ambientali condivise o di un comune background genetico, consentendo quindi di stimarne "l'ereditabilità".

È possibile inoltre investigare l'origine della co-morbidità tra più patologie e stabilire se e in quale misura tale co-morbidità ha origine da fattori genetici oppure ambientali condivisi dalle patologie in studio. Per questo scopo, il confronto tra gemelli MZ e DZ si avvale della correlazione (cosiddetta *cross-twin/cross-trait*) tra una patologia osservata in uno dei due

gemelli della coppia e un'altra patologia nell'altro gemello della coppia; se tale correlazione è maggiore nei MZ rispetto ai DZ, ciò indica l'esistenza di una base genetica comune alle due patologie (correlazione genetica), che ne può spiegare almeno in parte la co-occorrenza nell'individuo.

Il confronto poi delle modificazioni epigenetiche tra gemelli MZ discordanti per carattere (o patologia) costituisce la nuova frontiera della ricerca genetica, permettendo di individuare differenti profili di espressione genica all'interno della coppia, possibilmente responsabili delle differenze fenotipiche, e suggerendo il ruolo specifico della struttura, e non della sequenza, dei segmenti di DNA a confronto.

Altre applicazioni del metodo dei gemelli, più interessanti e promettenti in termini di sanità pubblica, sono quelle basate sulle interazioni di tipo geni-ambiente, in cui è possibile identificare esposizioni ambientali (es. stili di vita) in grado di modificare l'ereditabilità di una determinata caratteristica.

L'RNG arruola coppie di gemelli volontari e è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

Il Registro viene costantemente aggiornato utilizzando varie fonti anagrafiche. Le coppie di gemelli vengono selezionate per la partecipazione a specifici progetti in base al loro anno di nascita o alla loro residenza e contattati direttamente dall'RNG. Possono iscriversi al Registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia MZ che DZ, dello stesso sesso o di sesso opposto. Una volta firmato il consenso, si autorizza l'RNG a inserire in un archivio elettronico le informazioni richieste nel questionario e ad elaborarle per la ricerca scientifica. In questo modo gli iscritti (circa 25.000 a fine 2012) possono essere ricontattati per partecipare a nuovi studi. In caso di partecipazione a studi specifici, può essere richiesto di sottoporsi a visite mediche gratuite o a prelievi (di sangue o di saliva) per l'esame del DNA. L'RNG sta anche sperimentando, con una indagine sulla qualità del sonno, l'utilizzo di *web-based survey*.

La costituzione dell'RNG ha consentito la partecipazione al network dei registri europei dei gemelli (*GenomEUtwin*), nucleo iniziale di un network globale in fieri finanziato dall'NIH.

L'RNG ha stabilito una fitta rete di collaborazioni con clinici italiani che operano in vari settori della salute. Al percorso scientifico avviato con i colleghi neurologi dell'Università Sapienza di Roma, si sono affiancati negli anni numerosi altri specialisti (immunologi, endocrinologi, oculisti, psichiatri) che hanno riconosciuto nel registro uno strumento importante di ricerca.

Non secondarie sono le collaborazioni che l'RNG mantiene con altri gruppi di ricerca dell'ISS, afferenti sia all'area dell'epidemiologia che della ricerca di base.

L'RNG dispone di una banca di materiale biologico che prevede la raccolta organizzata di campioni di sangue e/o di saliva e di informazioni sullo stato di salute e sugli stili di vita di gemelli donatori volontari. La costituzione della banca biologica è avvenuta nel rispetto delle raccomandazioni etiche contemplate a livello nazionale e internazionale, nonché delle disposizioni legali previste dalla normativa italiana: primi tra tutti il DL.vo 196/2003 e la recente "Autorizzazione al Trattamento dei dati genetici" emessa dall'Autorità Garante del Trattamento Dati Personali nel giugno 2011.

L'attività dell'RNG è contemplata nella scheda n. 4 del Regolamento ISS denominata "Attività di ricerca scientifica" e descritta in sintesi sia per le finalità, sia per i flussi informativi di acquisizione dati personali dalle Anagrafi italiane. Nel rispetto del principio di pertinenza e non eccedenza, l'RNG adotta le misure tecniche per la definizione del/i campione/i di studio, per la messa in sicurezza degli archivi (artt. 31 e seguenti del DL.vo 196/2003 e art. 15 Codice Deontologico) e pubblicizza lo svolgimento degli studi sul proprio sito istituzionale: www.iss.it/gemelli. L'acquisizione di dati sensibili (art. 4 c. d, DL.vo. 196/2003) avviene

direttamente presso quei soggetti che effettivamente scelgono di entrare nello studio, dietro regolare procedura informativa (art. 13 DL.vo. 196/2003) e sottoscrizione di un consenso informato redatto a norma di legge (artt. 20, 26, 107, 110 DL.vo 196/2003).

## Resoconto attività 2012

- Salute mentale
  Sono stati presentati i risultati del Progetto "Un approccio epidemiologico ai disturbi dello spettro autistico", nel cui ambito sono stati completati gli studi riguardanti l'ipomania, i tratti di tipo schizofrenico e la loro relazione con i disturbi dello spettro autistico e con le caratteristiche della personalità.
- Invecchiamento
  Sono stati pubblicati su *Stroke* e su *J Hypertens* i risultati dello studio sull'ereditabilità dell'aterosclerosi (Ungheria, USA e Italia), in cui è stata stimata la componente genetica dello spessore dell'intima media delle carotidi e della rigidità delle pareti arteriose.
- Neonatologia/Pediatria
  Continua la raccolta dati e il follow-up dello studio MUBICOS, che prevede la costituzione di una coorte di gemelli da seguire dalla nascita. Alla fine del 2012 erano state arruolate circa 500 coppie di gemelli. Sono stati pubblicati su *Pediatrics* i risultati di uno studio che ha stimato la componente genetica e ambientale dell'accrescimento neonatale in gemelli pretermine.
- Malattie autoimmuni
  È stato pubblicato su Diabetologia lo studio sull'ereditabilità del diabete di tipo 1, a cui hanno partecipato 36 centri diabetologici su tutto il territorio nazionale.
- Privacy ed etica della ricerca
  Si è conclusa la fase di raccolta dati di uno studio il cui obiettivo principale era valutare quanto sia diffusa la conoscenza delle banche biologiche per la ricerca scientifica, quali siano le preoccupazioni dei potenziali partecipanti riguardo temi come la tutela dei dati personali, l'uso dei campioni biologici per la ricerca, le informazioni su scopi e procedure di un determinato studio.

## Attività programmata 2013

Continuerà l'arruolamento dei gemelli tramite gli archivi delle anagrafi comunali: si prevede di raggiungere i 28.000 iscritti alla fine del 2013.

- Salute mentale
  Nell'ambito della salute mentale e della genetica comportamentale continuerà la collaborazione con il Reparto di Salute Mentale dell'ISS per studiare alcune condizioni quali psicopatologie e disturbi d'ansia nell'età dello sviluppo, tratti psicotici e ossessivi, tratti schizofrenici, disturbi dello spettro autistico, stili di attaccamento, benessere psicologico, personalità. Verrà inoltre avviato un nuovo studio per esplorare la relazione genetica e ambientale tra il benessere psicologico (inclusi i tratti di personalità ad esso associati) e parametri biologici rilevanti per la salute.
- Oncologia e malattie croniche
  Abbiamo avviato una collaborazione con i ricercatori di base ISS Ambiente già coinvolti nel Programma Integrato Oncologia per testare l'ipotesi che l'accumulo di danno nel DNA, dovuto ad un cronico ed eccessivo introito calorico giochi un ruolo centrale nella patogenesi di molte complicanze associate all'obesità. L'obiettivo sarà perseguito

attraverso lo studio di una popolazione di coppie di MZ discordanti per BMI. Questi saranno caratterizzati dal punto di vista metabolico e dell'espressione genica e per identificare marcatori associati con la salute metabolica.

- Invecchiamento
  L'RNG dispone di informazioni fenotipiche dettagliate e i campioni biologici di due coorti di gemelli anziani (Latina e Roma) che sono state arruolate in studi sul declino cognitivo e sull'aterosclerosi. La disponibilità dei campioni ha reso possibile la collaborazione con ricercatori di base ISS che analizzeranno markers biologici di invecchiamento che metteremo in relazione alle informazioni fenotipiche utilizzando il metodo gemellare.
- Neonatologia/pediatria
  Continuerà l'arruolamento e il follow-up di gemelli arruolati alla nascita, il cui obiettivo è la stima dell'ereditabilità di alcune caratteristiche dei neonati (accrescimento, sviluppo neurologico e psicomotorio, i disturbi del sonno, asma, allergie). Lo studio si propone di analizzare il ruolo e le relazioni che esistono tra fattori genetici e fattori ambientali nella determinazione delle caratteristiche sopra indicate e di indagare eventuali fattori legati alla salute materna e paterna che possono aver esercitato una influenza sul feto e sullo sviluppo successivo del neonato.
- *Biobanking*, privacy ed etica della ricerca
  Continuerà l'attività relativa alla implementazione e istituzionalizzazione della Banca biologica del Registro Gemelli e quella relativa agli aspetti di privacy e di etica della ricerca scientifica in particolare per quanto riguarda l'impatto della donazione, dell'uso dei campioni biologici e della comunicazione dei risultati degli studi.

# Registro nazionale malattie rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) è stato istituito presso l'ISS nel 2001 (in attuazione dell'articolo 3 del DM 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del DL.vo 29/04/1998, n. 124").

Il Registro ha come obiettivo generale di effettuare la sorveglianza delle malattie rare e di supportare la programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti affetti da malattie rare (art. 3). Il Registro mira infatti a ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e la relativa distribuzione sul territorio nazionale), utili a definire le dimensioni del problema; si tratta inoltre, di uno strumento utile per stimare il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei pazienti, per supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

L'attività dell'RNMR è iniziata nel 2001 e, per aumentare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, il CNMR, a partire dall'inizio del 2006, ha messo in atto una nuova modalità di raccolta dati che include un nuovo software; uno strumento che può essere utilizzato sia dai singoli presidi/centri abilitati alla diagnosi e al trattamento dei pazienti affetti da malattie rare, sia dai Responsabili dei Centri di Coordinamento Regionale che si occupano del monitoraggio e del coordinamento delle attività relative al Registro e fanno da tramite tra il CNMR e i singoli presidi/centri.

Il software è sviluppato su piattaforma web, di semplice utilizzo, realizzato rispettando gli standard di sicurezza e di riservatezza per il trattamento dei dati sensibili.

Il CNMR mette a disposizione il software gratuitamente sia alle Regioni che non hanno ancora attivato un proprio Registro Regionale, sia a quelle che ne sono già in possesso.

Il software permette all'RNMR di ricevere i dati da ciascun Responsabile del Centro di Coordinamento per la raccolta dei dati epidemiologici.

Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato, all'interno dell'Accordo Stato-Regioni del 10/05/2007, un elenco di variabili obbligatorie (*data set* minimo) da inviare all'RNMR. Il data set minimo prevede campi obbligatori sia per la parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia per la parte relativa alla patologia.

L'Accordo Stato-Regioni del 10/05/2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31/03/2008 e di garantire il collegamento con l'RNMR.

Infine, il registro ha permesso la realizzazione e lo sviluppo di una rete di collaborazione per iniziative multidisciplinari che vede coinvolte le differenti realtà che operano nel campo delle malattie rare e che comprendono oltre alla comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari. In particolare sono state sviluppate collaborazioni con i registri dei difetti congeniti regionali e con le Associazioni di Pazienti e loro familiari.

## Resoconto attività 2012

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

- miglioramento della copertura nazionale dell'RNMR, a tale scopo sono state organizzate numerose riunioni di lavoro c con i responsabili dei Registri regionali e interregionali delle malattie rare;
- supporto tecnico-scientifico alla realizzazione dei Registri regionali, attraverso la condivisione di nuovi e aggiornati strumenti informatici;
- realizzazione di attività di formazione agli operatori sanitari delle singole Regioni;
- realizzazione di incontri tecnico-scientifici per migliorare la qualità dei dati raccolti, identificando le criticità nel processo di raccolta dei dati e proposte di possibili soluzioni;
- armonizzazione le attività di registrazione a livello nazionale;
- riunioni sulla codifica delle malattie rare;
- pubblicazione del primo Report di attività dell'RNMR (Rapporto ISTISAN 11/20).

## Attività programmata 2013

L'attività del 2013 verterà sui seguenti punti:

- aggiornamento tecnologico della struttura informatica dell'RNMR, con l'inclusione nel sistema di sorveglianza delle 110 "nuove" malattie rare contenute nella proposta di aggiornamento dei LEA predisposta dal Ministero della Salute (legge 8 novembre 2012, n. 189 di conversione del Decreto Legge 13/09/2012, n. 158);
- realizzazione di corsi di formazione agli operatori regionali impegnati nelle attività di registrazione dei casi;
- valutazione della fattibilità di integrare l'RNMR con altri flussi informativi nazionali;
- aggiornamento della Classificazione delle patologie rare esentate (comprese quelle incluse nell'aggiornamento al DM n. 279/2001).

In particolare, le tematiche future di discussione saranno la privacy e l'aggiornamento della variabile "stato in vita".

# Ricerca per la salute globale

Nel corso degli ultimi cinquant'anni la ricerca biomedica ha condotto ad una crescita inaspettata in termini di aspettativa e qualità della vita. Purtroppo, però, i benefici delle scoperte scientifiche non sono stati equamente distribuiti, persistendo enormi disparità a livello globale evidenziate dai parametri usati per il rilevamento dello stato di salute, tra cui la mortalità infantile, gli anni di vita senza gravi malattie e la speranza di vita alla nascita. Secondo la WHO, una bambina nata in Liberia nel 2008 ha un'aspettativa di vita di 55 anni, mentre una bambina nata in Italia può sperare di vivere 84 anni. I tassi di mortalità materna nelle nazioni in via di sviluppo sono di quasi 50 volte superiori rispetto a quelli dei paesi industrializzati: 450 morti materne per 100.000 nati vivi, contro nove morti materne per 100.000 nati vivi, rispettivamente.

La Dichiarazione del Millennio delle Nazioni Unite, firmata nel 2000 da 189 paesi, identifica otto Obiettivi di Sviluppo del Millennio (*Millennium Development Goals*, MDG) intesi allo sviluppo globale e all'eradicazione della povertà. Tre di questi otto MDG sono direttamente correlati alla salute: riduzione della mortalità infantile, miglioramento della salute materna, lotta contro HIV/AIDS, malaria e altre malattie. I MDG hanno sottolineato la portata e la complessità del lavoro necessario nel campo della salute globale e hanno riconosciuto una nuova urgenza ad iniziative di carattere sanitario, a livello globale. Gli MDG sono interconnessi tra loro: avanzando verso il raggiungimento di uno degli obiettivi, si supporta anche il progresso degli altri.

Il conseguimento di un'equa distribuzione delle risorse sanitarie richiede la compartecipazione di numerosi fattori, tra cui gli aiuti internazionali, l'assistenza umanitaria e la ricerca sanitaria a livello globale. Oggi, nei paesi in via di sviluppo vi sono almeno 20 milioni di persone che muoiono prematuramente (metà delle quali prima del compimento del quinto anno d'età) a causa della mancanza di accesso adeguato all'assistenza sanitaria di base. Si tratta di decessi provocati da malattie prevenibili o curabili. Le disparità, in campo sanitario, derivano dall'incapacità di alcuni paesi di fornire assistenza sanitaria accessibile e dipendono in forte misura da una serie di cause, tra cui si ricordano la scarsa disponibilità e l'uso ridotto delle risorse nazionali per finanziare i sistemi sanitari, la precarietà delle strutture sanitarie, la mancanza di operatori sanitari preparati e l'accesso limitato ai farmaci. Oltre a questi fattori, la relazione finale della Commissione sui determinanti sociali della salute della WHO evidenzia altre cause alla base delle ampie disparità rilevabili in termini di salute, tra paesi diversi come pure all'interno dei singoli paesi: la scarsa nutrizione, l'acqua insalubre e la mancanza di servizi igienici sanitari di base, le pratiche sessuali a rischio, le condizioni di insalubrità di alloggi e ambienti di lavoro, la povertà, l'esclusione sociale (fattore questo di particolare rilievo per quanto riguarda le disparità subite dal genere femminile) e la scarsa istruzione sono le cause principali delle cattive condizioni di salute. Non c'è da sorprendersi, quindi, se le disparità in termini di salute siano correlate alle disuguaglianze in termini di sviluppo e al divario di povertà (o poverty gap).

La salute globale rappresenta un'area emergente e multidisciplinare per lo studio, la ricerca e la pratica, mirati al miglioramento della salute di tutta l'umanità, trascende le prospettive e gli interessi delle singole nazioni e cerca di eliminare quei mali che sono in qualche modo interconnessi al problema come la povertà e la disuguaglianza tra i generi.

L'ISS italiano, primario istituto di ricerca biomedica italiano e principale strumento scientifico e tecnico dell'SSN non può non occuparsi di salute anche a livello globale, mettendo al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle diseguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo le proprie capacità e competenze di ricerca. Le principali aree nelle quali il Dipartimento del Farmaco ha operato nel 2013 saranno soprattutto HIV/AIDS, TBC, epatite,

malattie trasmissibili pandemiche, le iniziative di *capacity building* dei sistemi sanitari e la ricerca operazionale, nel nord e nel sud del mondo.

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

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

## Resoconto attività 2012

Nel corso del 2012 sono stati portati avanti i numerosi progetti che il Dipartimento ha in corso nell'area della Salute Globale. In particolare, il Dipartimento ha continuato nella sua opera di coordinamento del grande progetto Europeo NEAT sulla ricerca clinica nel settore dell'HIV/AIDS; ha studiato, in partnership con diversi centri di ricerca italiani e africani numerosi aspetti relativi all'accesso alle cure per l'HIV/AIDS nel sud del mondo (in particolare in Uganda, partecipando allo studio europeo Earnest; in Malawi, studiando la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, e in Etiopia, mettendo su un grande studio di coorte sul trattamento antiretrovirale.

## Attività programmata 2013

Le attività previste per il 2013, oltre alla continuazione dei progetti 2011-2012, riguarderanno soprattutto:

- il completamento del grande *trial* europeo portato avanti all'interno del Network NEAT, che studia combinazioni innovative di farmaci antiretrovirali;
- la ricerca di base per mirare all'eradicazione del virus HIV, anche attraverso la partecipazione al Consorzio Europeo CURAIDS;
- l'attivazione del Progetto Esther-Italia, rifinanziato dal Ministero della Salute, con la messa a punto di un grande studio di coorte di persone in trattamento antiretrovirale in Africa, con la partecipazione di otto partner italiani e altrettanti partner africani;
- l'attivazione della Piattaforma italiana per lo studio delle nuove terapie per le epatiti virali;
- la collaborazione stretta del Dipartimento con le organizzazioni internazionali che si occupano di Salute Globale, e, in particolare con UNAIDS e WHO. Il Direttore di Dipartimento è attualmente il Chairman delle nuove Linee-Guida globali per la terapia dell'AIDS in Paesi con risorse limitate.

Infine, nel corso del 2013 verrà implementato il nuovo progetto "ISS per l'Africa" che viene di seguito illustrato. Fin dalla sua istituzione nel 1934, quando fu fondato soprattutto per combattere la malaria, l'ISS ha sviluppato una grande vocazione internazionale, non soltanto per riguarda in generale la ricerca biomedica, ma anche per quanto riguarda le attività di cooperazione allo sviluppo in tema sanitario.

Questa strategia si concretizza in diverse linee di azione: i. collaborazione e assistenza tecnica alle Agenzie delle Nazioni Unite (UN) e con gli uffici specializzati dell'UE; ii. ricerca collaborativa con Paesi occidentali e Stati membri dell'UE, e partecipazione a commissioni di studio comunitarie e globali in sede OCSE, G8, Banca Mondiale, WHO; iii. assistenza tecnica a Paesi in transizione economico-sociale; e, infine, iv. assistenza e trasferimento culturale, scientifico e tecnologico nei Paesi in via di sviluppo, con progetti che ricevono finanziamenti da

enti multilaterali (Banca Mondiale, UE, WHO, OCSE, UNICEF, Banche di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano, dal Ministero della Salute e dal MAE.

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

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

La filosofia che ha guidato e che guiderà in futuro le attività di cooperazione internazionale dell'ISS in tema di salute parte dal concetto che in un mondo globalizzato, il diritto alla salute e all'accesso universale alle cure debba rappresentare una priorità, alla quale il nostro Paese e il nostro Istituto non può sottrarsi. Perchè è evidente che non ci può essere sviluppo senza salute, e i problemi della salute globale non possono che trascendere i confini dei singoli stati.

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

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

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

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

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

A partire dal 2000, in questo contesto di partnership internazionali cementate anche da gravi crisi ed emergenze epidemiche globali, l'Italia, impegnata nel contempo a sostenere, anche con il proprio contributo finanziario, le attività delle organizzazioni internazionali in sanità, ha considerevolmente incrementato gli interventi e l'impegno finanziario nel settore e ha partecipato a numerose Iniziative Globali per la Sanità Internazionale. Si segnalano in particolare: i maggiori contributi a favore dell'Iniziativa Globale per l'Eradicazione della Poliomielite (GPEI); la partecipazione alla creazione, amministrazione e finanziamento del Fondo Globale per la lotta all'AIDS, Tubercolosi e Malaria (GFATM) malgrado la progressiva riduzione del nostro contributo; il sostegno ai Partenariati globali denominati *Roll Back Malaria e Stop TB*; l'adesione all'*International Financing Facility for Immunizations* (IFFIm) che finanzia l'attività della *Global Alliance for Vaccine and Immunizations* (GAVI); l'adozione di uno strumento innovativo per finanziare la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci e vaccini denominato *Advanced Market Commitment* (AMC); la partecipazione alla fondazione dell'*International Health Partnership* e la successiva concessione di contributi a bilancio a favore di due paesi cofirmatari del Partenariato (Etiopia e Mozambico) per la realizzazione dei rispettivi piani sanitari nazionali.

Con il progetto "l'ISS per l'Africa", attraverso la messa in atto di programmi di formazione e di ricerca operazionale mirata a temi della Salute Globale, si intende rinnovare per l'ISS una più salda e strutturata rete di interrelazioni territoriali e internazionali che ha come scopo una

visione ampia e lungimirante delle problematiche inerenti la salute a livello mondiale, e che non tenga conto dei confini territoriali, razziali, religiosi, socioeconomici e politici.

L'attività di formazione e ricerca dell'ISS potrà quindi assumere una dimensione più integrata alla realtà internazionale, fondata sul continuo interscambio di esperienze, tecniche e di dati ricavati dal potenziamento delle previste partnership.

Questa proposta di collaborazione multi-partner che coinvolge l'ISS insieme ad una rete di Facoltà di Medicina Africane (coordinate dal Pontificio Consiglio per gli Operatori Sanitari) e dalla più importante organizzazione non governativa italiana operante in Africa (CUAMM) si propone di affrontare diversi aspetti relativi alle diseguaglianze di salute in Africa.

Nello specifico, i partner coinvolti nella realizzazione del progetto saranno chiamati a collaborare per il conseguimento dei seguenti obiettivi:

- migliorare l'offerta didattica e promuovere la ricerca scientifica, in collaborazione con diverse istituzioni, università e ospedali già operanti sul territorio africano e con organizzazioni non governative;
- curare la formazione dei docenti, per moltiplicare e migliorare qualitativamente le opportunità formative nelle discipline medico-sanitarie rivolte agli operatori sanitari locali, con l'obiettivo di estendere gli interventi di cura a porzioni sempre più ampie della popolazione;
- curare la formazione di medici specialisti per ampliare il ventaglio delle specialità mediche trattate in Africa e favorire le possibilità di cura ad un maggior numero di malati rispondendo in maniera efficace alle esigenze legate alle patologie più rare e/o complesse;
- disegnare e condurre progetti di ricerca operazionale che riguardino le tre grandi "malattie della poverta" (AIDS, TB e Malaria) ma anche le Malattie Neglette, le malattie croniche e il rafforzamento dei sistemi sanitari.

Risultati attesi:

- realizzazione in loco di specifici percorsi di formazione per personale sanitario;
- permanenza in loco di personale sanitario specializzato per facilitare il trasferimento di competenze tecniche, per la gestione ottimale della diagnosi e terapia delle malattie;
- realizzazione di specifici programmi di intervento per la protezione della salute della madre e del bambino;
- miglioramento del monitoraggio clinico e laboratoristico dei pazienti;
- miglioramento dell'organizzazione sanitaria locale;
- realizzazione di modelli innovativi di intervento sanitario.

## Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)

Lo scopo principale del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) è di promuovere a livello locale e nazionale l'indagine e il controllo sull'Epatite Virale Acuta (EVA). Attraverso l'integrazione di questionari epidemiologici con i risultati di laboratorio, i dati provenienti dalla sorveglianza possono essere utilizzati per la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio. Ciò permette anche la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione. Attraverso l'aggregazione dei dati è possibile una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale.

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

  Tutto il sistema di sorveglianza si basa sulla collaborazione tra l'Istituto e le ASL che decidono volontariamente di aderire al SEIEVA. Attualmente, le ASL che partecipano coprono approssimativamente il 74% della popolazione italiana. Quando un caso di EVA viene notificato, il responsabile della sorveglianza della ASL contatta l'ospedale o il medico curante (nel caso di pazienti non ospedalizzati) per ottenere informazioni circa la conferma diagnostica e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, delle IgM anti-HEV, dell'anti-HCV, dell'HCV-RNA e dell'anti-Delta. Successivamente alla notifica di una epatite virale, ciascun caso è intervistato da un assistente sanitario o da un medico. Per raccogliere i risultati dell'intervista viene usato un questionario standardizzato oltre alle informazioni demografiche; il questionario comprende domande sui fattori di rischio parenterali nei sei mesi precedenti l'insorgenza della malattia e sui fattori di rischio oro-fecali nelle sei settimane precedenti. Una volta completata l'intervista, vengono registrati sul questionario i risultati dei test di laboratorio. Se l'intervistato riferisce di essere stato trasfuso, verranno richieste informazioni al Centro Trasfusionale mediante una apposita scheda.

  Tutti i questionari compilati sono alla fine inviati al Centro di coordinamento per essere immessi nell'apposito database per l'elaborazione; oltre a questo metodo di trasmissione, dal 2009 è attivo un sito web attraverso il quale è possibile inserire e inviare i questionari direttamente online.

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

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

## Resoconto attività 2012

Nel corso del 2012 è proseguita l'attività di routine del SEIEVA. Alla fine del 2012 il numero delle ASL che inviano dati al SEIEVA è di 142 ASL sulle 189 attualmente presenti (75,1%).

Tra le attività di routine, è continuato lo sviluppo del Sistema Informativo SEIEVA che consente, alle ASL che hanno richiesto l'accesso, di notificare i casi di epatite virale acuta direttamente attraverso web. Questo sistema ha permesso di velocizzare il processo di notifica e di migliorare la qualità dei dati raccolti, grazie ai sistemi di controllo introdotti nella pagina web di inserimento dati. Attualmente 121 delle 142 ASL (85,2%) partecipanti alla sorveglianza SEIEVA hanno anche aderito al Sistema Informativo SEIEVA, hanno ricevuto dall'ISS una username e una password per accedere al Sistema e, attualmente, immettono regolarmente dati attraverso il sito web.

I dati provenienti dalla sorveglianza e relativi al periodo 2006-2010 sono stati analizzati e è stato fatto un aggiornamento dell'epidemiologia dei diversi tipi di epatite virale acuta. Il risultato di queste analisi è stato pubblicato come Rapporto ISTISAN.

Qui di seguito sono elencati i principali studi epidemiologici su cui si è lavorato nel corso del 2012:

- immunogenicità vaccino Epatite B: nel corso del 2012 è terminata la stesura del lavoro sull'immunogenicità a lungo termine del vaccino anti epatite B che ha visto richiamata e testata una corte di ragazzi del 1992 già precedentemente testati nel 2003. Il follow-up dei ragazzi arruolati è arrivato così a 17 anni. I risultati di questo studio sono attualmente in corso di pubblicazione;
- progetto epatite E: durante il 2011 si è rivolta l'attenzione allo studio di un virus "emergente", il virus dell'epatite E. In collaborazione con i dipartimenti MIPI e AMPP dell'ISS e con il Dipartimento di Sanità Pubblica-Microbiologia-Virologia dell'Università di Milano è stato stilato un progetto che prevede una sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale. Il progetto è stato approvato dal CCM e finanziato all'interno dei progetti 2011. Nel 2012 lo studio è partito, 25 centri di malattie infettive, epatologia o gastroenterologia hanno aderito al progetto e hanno iniziato l'arruolamento di tutti i casi di epatite E o di epatite NonA-NonC (non testati per epatite E) che sono arrivati alla loro osservazione;
- epatite acuta nelle popolazioni immigrate: nel corso del 2012 è iniziato un lavoro che porterà a focalizzare l'attenzione sul rischio di epatite virale acuta nelle popolazioni immigrate. Un primo passo è stato il calcolo dei tassi di incidenza e il confronto dei tassi registrati negli immigrati con quelli osservati nel totale della popolazione sorvegliata dal SEIEVA. Questa prima analisi del problema è stata pubblicata su "Osservasalute".

## Attività programmata 2013

Nel corso del 2013 proseguirà la raccolta di casi di epatite virale acuta.

A partire dal mese di maggio verranno sistemati e assemblati i dati relativi al 2012 che sono ancora inviati attraverso scheda cartacea, questi dati verranno poi riversati sul Sistema informativo SEIEVA dove si andranno ad unire alle segnalazioni già inserite dalle diverse ASL il web; terminate queste operazioni si procederà alle elaborazioni previste. In particolare, verranno pubblicati sul sito dell'ISS i dati aggiornati di incidenza e frequenza dei fattori di rischio per i diversi tipi di epatite.

Per quanto riguarda il Sistema Informativo SEIEVA, si lavorerà per migliorare la qualità della raccolta dei dati relativa agli interventi chirurgici. In particolare, si cercherà di costruire

una classificazione degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche, in grado di tener conto del rischio infettivo conseguente allo specifico intervento. In base a questa classificazione, verranno ricodificati tutti gli interventi chirurgici e le procedure diagnostiche contenuti nell'archivio SEIEVA.

Epatiti a trasmissione parenterale: durante il 2013 è previsto l'utilizzo dei dati provenienti dal data-base SEIEVA per valutare il rischio di epatite B e C a seguito di procedure invasive diagnostico-terapeutiche. Nello stesso tempo verrà focalizzata l'attenzione anche sui trattamenti estetici (tatuaggi, piercing, pedicure, manicure e rasatura da barbiere). Già a partire dalla fine degli anni '90, il rischio di contrarre epatite attraverso trattamenti estetici è stato più volte messo in evidenza in Italia attraverso i dati del SEIEVA. Durante il 2013 verrà fatto un aggiornamento della situazione italiana a partire dall'archivio SEIEVA.

Immunogenicità vaccino Epatite B: nel corso del 2013 inizierà l'analisi dei dati provenienti dal terzo studio sull'immunogenicità il quale ha visto il reclutamento di una coorte di ragazzi del 1992 vaccinati alla nascita e mai testati in precedenza. Su questa popolazione verrà testata la persistenza degli anticorpi anti-HBs a 19 anni dal ciclo vaccinale. Su un sottogruppo dei soggetti che, nonostante la vaccinazione anti-epatite B, risulteranno anti-HBs negativi verrà valutata la persistenza della memoria immunologica dopo stimolazione in vitro con HBsAg.

Progetto epatite E: durante il 2013 proseguirà lo studio, finanziato dal CCM e progettato in collaborazione con i dipartimenti MIPI e AMPP dell'ISS e con il Dipartimento di Sanità Pubblica-Microbiologia-Virologia dell'Università di Milano. In particolare proseguirà l'arruolamento dei casi di epatite E o di epatite NonA-NonC (non testati per epatite E). Su questi casi verrà effettuata la ricerca degli anticorpi anti-HEV e dell'RNA virale per arrivare anche ad una tipizzazione del virus.

## Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)

Il Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA) è stato istituito con Decreto del Ministro della Salute del 21/12/2007 quale strumento strategico di supporto per il conseguimento degli obiettivi stabiliti dalla Legge 21 ottobre 2005, n. 219 ("Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati"): autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti, sicurezza trasfusionale, LEA uniformi e sviluppo della medicina trasfusionale. Il progetto si articola in tre macroaree: i) attività e programmazione, ii) compensazione emocomponenti e plasmaderivati, iii) emovigilanza.

La macroarea Attività e programmazione include l'anagrafica delle SRC per le attività trasfusionali, degli ST e delle Unità di Raccolta (UdR), informazioni sulla raccolta e utilizzo del sangue e dei suoi componenti (raccolta, produzione, lavorazione, trattamento, assegnazione, distribuzione e utilizzo degli emocomponenti omologhi e autologhi), informazioni sulla qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi, e per la programmazione del fabbisogno di sangue e dei suoi componenti. La macroarea Compensazione emocomponenti e plasmaderivati comprende il censimento e la gestione delle convenzioni tra regioni, la costituzione di una bacheca elettronica nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari e la gestione e il monitoraggio degli scambi. La macroarea Emovigilanza si articola nella sorveglianza epidemiologica dei donatori e reazioni indesiderate gravi alla donazione, negli effetti indesiderati gravi alla trasfusione, errori trasfusionali e incidenti gravi.

Il progetto di implementazione del sistema informativo SISTRA è stato affidato al CNS, coordinatore della rete trasfusionale e dei flussi informativi (art. 12, comma 4, lettera i), Legge 219/2005) con la collaborazione del Gruppo di lavoro per lo sviluppo di SISTRA, definito dalla Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale (CTPPST).

SISTRA è sviluppato nel rispetto delle regole tecniche e delle politiche di sicurezza dei sistemi informativi del sistema pubblico di connettività, utilizza il linguaggio di *markup* aperto XML (*eXtensible Markup Language*) e è predisposto per collegare soggetti pubblici e privati che conferiscono e condividono i dati relativi alle macroaree di attività individuate. Le informazioni sono codificate secondo lo standard UNI 10529, relativo allo scambio di informazioni tra le strutture del sistema trasfusionale, che permette l'identificazione univoca e la tracciabilità delle unità di sangue ed emocomponenti. SISTRA accoglie le informazioni secondo un formato elettronico predefinito generabile dai sistemi informativi regionali o direttamente mediante accesso on-line e inserimento delle informazioni nel sistema.

SISTRA è uno strumento fondamentale per la *governance* del complesso sistema trasfusionale italiano. L'analisi delle informazioni sulle attività trasfusionali e sull'emovigilanza costituisce un requisito essenziale per il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue ed emocomponenti e per mantenere costantemente alti i livelli di qualità e sicurezza della medicina trasfusionale.

## Resoconto attività 2012

Nel 2012 sono state sottoposte a manutenzione evolutiva alcune sezioni di SISTRA.

*Anagrafiche*

Sono state create funzioni per l'acquisizione delle informazioni relative ai referenti per la qualità, per l'emovigilanza e per i flussi informativi delle SRC e degli ST.

*Emovigilanza*

Sono state realizzate ulteriori interazioni tra i dati di attività e quelli di emovigilanza. È stata specificata l'attività svolta dagli ST relativamente alla validazione delle donazioni. È stato terminato l'inserimento e sono stati validati i dati di attività trasfusionale e di emovigilanza 2011.

*Qualità dei processi e dei prodotti*

A supporto del programma di Valutazione Esterna di Qualità sulle metodiche diagnostiche, che prevede l'acquisizione e l'elaborazione delle informazioni sulla qualità delle prestazioni analitiche dei laboratori che operano in ambito trasfusionale, sono state ampliate le funzioni di base che consentono di definire ulteriori programmi di verifica delle prestazioni analitiche.

*Requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi delle strutture trasfusionali (REQST)*

Sono state realizzate funzioni per acquisire informazioni su autorizzazione e accreditamento degli ST e delle UdR e delle rispettive articolazioni organizzative territoriali.

*Raccolta e utilizzo del sangue e dei suoi componenti*

È stata ampliata la raccolta delle informazioni sui donatori relativamente alla donazione (aspiranti, periodici, alla prima donazione differita e non differita), alle classi di età e al sesso. La raccolta di queste informazioni permetterà analisi comparabili con quelle dei paesi maggiormente evoluti nel settore (Francia, Regno Unito, Olanda). Nell'ambito dei trattamenti terapeutici sono stati inclusi maggiori dettagli sui pazienti trasfusi, eseguendo la rilevazione in base agli emocomponenti omologhi e autologhi trasfusi (sangue intero, globuli rossi, plasma, piastrine).

*Bacheca*

È stata utilizzata da tutte le regioni la bacheca elettronica nazionale per le compensazioni in situazioni di urgenza ed emergenza e per la ricerca di unità di sangue o donatori con fenotipi rari.

*Programmazione*

La sezione è stata utilizzata per la gestione del monitoraggio trimestrale degli emocomponenti strategici ai fini dell'autosufficienza nazionale. Le SRC hanno inserito i dati regionali di programmazione annuale relativamente alla previsione del fabbisogno regionale di emocomponenti per l'anno 2013 e hanno utilizzato le funzioni di SISTRA per la verifica degli scostamenti della produzione e del consumo reale rispetto a quanto programmato. La funzionalità monitorizza il grado di appropriatezza delle previsioni rispetto ai dati raccolti a consuntivo, con la finalità di promuovere il miglioramento continuo delle attività di programmazione.

### Attività programmata 2013

Nel 2013, nell'ambito dei dati di attività, sarà disponibile un nuovo aggiornamento di SISTRA per soddisfare i debiti informativi previsti a livello europeo e internazionale.

Saranno accolte informazioni sulle cellule staminali emopoietiche da sangue periferico, prevedendo una evoluzione del sistema che si estenderà all'attività delle banche di sangue di cordone ombelicale (SCO). Nella sezione dedicata alle 19 banche SCO, verranno accolte informazioni relative alla raccolta, conservazione e distribuzione delle cellule staminali emopoietiche cordonali.

Sarà realizzata una sezione a supporto delle singole regioni per la realizzazione del progetto "Metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati". Il progetto coinvolge tutte le regioni e ha come regione capofila e di coordinamento la Lombardia, in accordo con il CNS. L'obiettivo generale è quello di pervenire all'adozione omogenea di metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati. Sarà effettuata un'analisi degli attuali processi e procedure e saranno presentate proposte di miglioramento per la definizione di una procedura implementabile in tutte le regioni mediante la definizione di un format applicabile su SISTRA. Inoltre sarà creata un'emoteca virtuale per ogni emocomponente e per ogni ST con le disponibilità dichiarate da ogni ST per singolo gruppo sanguigno e il monitoraggio delle eventuali emoteche strategiche e di gruppi rari presenti sul territorio regionale.

Nell'ambito di un altro progetto a valenza nazionale, affidato alla regione Toscana, sarà realizzata in SISTRA una *check list* di autovalutazione per consentire la rilevazione dei requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie degli ST e delle UdR. Il progetto viene condotto in sinergia con il CNS, in nome e per conto di tutte le regioni e province autonome e in coerenza con il progetto nazionale già in essere condotto dalla regione Emilia Romagna sulla tracciabilità.

Sarà infine completato il progetto nazionale coordinato dalla regione Puglia, con la realizzazione degli ultimi due eventi formativi su "La gestione dell'emovigilanza con SISTRA", previsti nel mese di aprile 2013.

## Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta 34 milioni di infettati nel mondo (*UNAIDS Report on the global AIDS epidemic*, 2012) e il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 20 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1 hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio le proteine

strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (envelope, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di proteggere dall'entrata del virus la cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità del virus proprio in questi antigeni di superficie nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base degli insuccessi finora conseguiti. Più recentemente, si è fatta strada l'ipotesi secondo la quale se, allo stato attuale delle conoscenze, è impossibile prevenire l'infezione della cellula da parte dell'HIV-1, potrebbe comunque essere possibile controllare la replicazione del virus dopo la sua entrata nelle cellule e, pertanto, bloccare l'evoluzione dell'infezione e, conseguentemente, lo sviluppo di malattia.

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

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

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

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

Nell'ambito di tali sperimentazioni sono previste valutazioni ulteriori di immunogenicità e sicurezza del candidato vaccinale. In particolare, la valutazione della risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione è stata/sarà implementata come segue:

- immunità umorale: determinazione e titolazione di IgG, IgA and IgM specifiche; mappatura degli epitopi B-cellulari; valutazione della attività neutralizzante degli anticorpi identificati; cloning e caratterizzazione di cellule B specifiche;
- immunità cellulo-mediata: risposta linfoproliferativa; determinazione della risposta CTL; mappatura degli epitopi T- cellulari; cloning e caratterizzazione di cellule T specifiche; microarray;
- immunità naturale; analisi della produzione di chemochine e alpha-defensine; determinazione dell'attività NK.

Il programma di sviluppo clinico inoltre sta proseguendo parallelamente con la sperimentazione preventiva di Fase I in del vaccino basato sulla combinazione di Tat ed Env deleta del dominio V2, modifica che consente l'esposizione di epitopi conservati bersaglio di anticorpi neutralizzanti. Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Chiron. Si intende in futuro, inoltre, ottimizzare le formulazioni vaccinali tramite l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore stabilità del vaccino, ampliandone quindi le potenzialità applicative.

## Resoconto attività 2012

Il CNAIDS ha sviluppato nuovi approcci vaccinali anti-HIV/AIDS, mirati alla induzione di un'immunità capace di controllare la replicazione virale e a impedire l'insorgenza e la progressione della malattia. L'approccio utilizza la proteina Tat di HIV-1 che svolge un ruolo chiave nella trasmissione cellula-cellula e nella regolazione della replicazione virale. Sulla base di questo razionale e dai promettenti risultati ottenuti dagli studi preclinici, l'ISS ha sponsorizzato e condotto le sperimentazioni cliniche di fase I preventiva (ISS P-001) e terapeutica (ISS T-001) del vaccino basato sulla proteina ricombinante Tat biologicamente attiva. Lo studio, concluso con il pieno raggiungimento degli obiettivi primari e secondari, ha dimostrato la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino. Sulla base di questi importanti risultati, il programma di sviluppo clinico del vaccino Tat è proseguito e nel 2012 si sono conclusi i due *studi osservazionali prospettici attivati nel 2007, in soggetti HIV+ in HAART* (ISS OBS T-002) o asintomatici (ISS OBS T-003), aventi l'obiettivo di approfondire le conoscenze sul ruolo della risposta immunitaria naturale a Tat nella progressione della malattia.

Recentemente è stata inoltre completata con successo la sperimentazione clinica terapeutica di fase II ISS T-002, condotta in 11 centri clinici in Italia su 168 soggetti HIV+ in HAART. I risultati di questo studio non solo hanno confermato l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino basato sulla proteina Tat, ma hanno fornito anche importanti indicazioni sulla capacità di Tat di favorire, in sinergia con l'HAART, l'immunoricostituzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire. È stato inoltre attivato uno studio osservazionale per l'estensione del follow-up dei pazienti dello studio ISS T-002 per ulteriori tre anni.

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

Nell'ambito del progetto finanziato dal MAE "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", il CNAIDS sta portando avanti un programma triennale costituito da tre componenti: i) rafforzamento del servizio sanitario Sudafricano in siti selezionati; ii) rafforzamento delle competenze e miglioramento delle infrastrutture di una azienda biotecnologica per la produzione vaccinale, in accordo alle GMP e iii) conduzione di una sperimentazione clinica terapeutica di fase II con il vaccino Tat in siti sudafricani selezionati. In particolare, il CNAIDS sta conducendo uno studio osservazionale (ISS OBS T-004), attivato nel 2010, avente l'obiettivo di valutare la sieroprevalenza di risposte anticorpali anti-Tat in 700 individui HIV+ Sudafricani in HAART o *naïve* alla terapia, per la valutazione dello *status* immunologico, virologico e clinico dei soggetti con anticorpi naturali anti-Tat. È inoltre attualmente in corso in Sudafrica lo studio clinico di fase II randomizzato, in doppio cieco, con placebo, del vaccino Tat in 200 pazienti HIV+ in HAART (ISS T-003), che ha come obiettivi la valutazione dell'immunogenicità e della sicurezza del vaccino nella popolazione sudafricana.

## Attività programmata 2013

Nell'ambito del progetto di sviluppo di un vaccino innovativo contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat, il CNAIDS proseguirà lo studio osservazionale di estensione del follow-up dei pazienti dello studio ISS T-002 per ulteriori tre anni (ISS T-002 EF-UP), al fine di valutare la persistenza degli effetti immunologici e virologici indotti dall'immunizzazione.

Si procederà, inoltre, con la conduzione dello studio di fase I di un vaccino preventivo basato sulla combinazione delle proteine di HIV-1 Tat ed Env. In particolare, la fase di arruolamento è

stata interrotta per motivi regolatori tra fine 2012 e inizio 2013 dal momento che, in virtù del recepimento delle nuove linee guida europee in materia di farmaci sperimentali di origine biotecnologica, non è stato possibile continuare ad utilizzare la proteina Env approvata per lo studio, in quanto non presenta una data nota di validità. Pertanto, nel 2013 si proseguirà con il monitoraggio dei volontari già inclusi nello studio.

Proseguiranno inoltre, le attività in loco e gli studi osservazionale (ISS OBS T-004) e la sperimentazione clinica di fase II (ISS T-003) in corso in Sudafrica.

Le sperimentazioni cliniche condotte in Italia sono finanziate dal Ministero della Salute.

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

Come più volte sottolineato da esponenti del Ministero della Salute, esiste la necessità di istituire un Registro Nazionale degli impianti protesici ortopedici considerando che ogni anno vengono effettuati circa 160.000 interventi di sostituzione protesica, 91.000 dei quali relativi all'anca e 57.000 al ginocchio. Tale esigenza, testimoniata anche a livello internazionale, emerge a fronte delle richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing, al technology assessment e alla valutazione costo-efficacia.

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

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

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

funzionamento del registro è, inoltre, la corretta identificazione del dispositivo impiantato. L'Assobiomedica ha fornito la collaborazione per un attivo coinvolgimento dei fabbricanti nell'invio all'ISS delle liste corrette dei codici prodotti disponibili nell'SSN.

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

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

Sebbene il Registro permetta di rilevare i fallimenti degli impianti dato che il paziente deve necessariamente subire un intervento di revisione, risulta comunque indispensabile mettere a punto anche metodiche che consentano di valutare l'esito a breve in quanto la vita media di un dispositivo *in vivo* è di circa dieci anni. In questo ambito vi è evidenza che la variabile di esito più sintetica e significativa sia la misura della qualità della vita.

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

## Resoconto attività 2012

Il 14 novembre 2012 è stato pubblicato il nuovo sito web del progetto RIAP incluso nel sito istituzionale dell'ISS e disponibile anche in lingua inglese. Attraverso la collaborazione con il SIDBAE dell'ISS è stata realizzata un'interfaccia per permettere il caricamento dei dati sia da parte dei fabbricanti, sia da parte delle Regioni che sarà inclusa nell'area privata del sito web. È stata avviata la progettazione di un applicativo che permetterà ai chirurghi di caricare le informazioni aggiuntive e selezionare in maniera automatica il dispositivo impiantato minimizzando così gli errori di digitazione. La fattiva collaborazione dei fabbricanti attraverso Assobiomedica ha permesso di rendere disponibile un database con 54.000 codici prodotto provenienti dai 15 maggiori fabbricanti che rappresentano il 69% dei dispositivi impiantati. In collaborazione con il SIDBAE sono state messe a punto procedure per il controllo di qualità dei dati inviati dai fabbricanti (controlli interni ed esterni verso la banca dati dei DM). Avvio dell'acquisizione della base di dati dei dispositivi medici CIVAB. Lo studio per la misura dell'esito basata sulla qualità della vita in collaborazione con la Regione Puglia è stato approvato dal Comitato Etico e avviato nel mese di ottobre 2012. Il Comitato scientifico del progetto si è riunito due volte nel corso dell'anno. Il tracciato record sul ginocchio è stato implementato in Lombardia e PA di Bolzano, acquisendo i dati relativi a circa 40.000 interventi. Lo studio di validazione del questionario HOOS è stato concluso. Il questionario validato è stato pubblicato sul sito koos.nu. Lo studio di validazione del questionario KOOS per l'articolazione del ginocchio è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS. Il gruppo di lavoro RIAP ha partecipato in vari eventi congressuali nazionali e internazionali tra cui *International Society for Arthroplasties Registry* (ISAR), Società Italiana della caviglia (SIOT). Il RIAP ha collaborato alla stesura di un parere richiesto dal CSS riguardante le protesi metallo/metallo oggetto di un *recall* dal mercato dei DM. È stata inclusa nello studio la Fondazione Sciutto di Pietra Ligure,

uno dei centri a più alto volume per la chirurgia protesica di anca e ginocchio a livello nazionale. Sono stati avviati i contatti con la Regione Friuli-Venezia Giulia per una sua possibile inclusione nello studio. È stato predisposto il modello di consenso informato.

### Attività programmata 2013

- Aggiornamento del sito web.
- Inclusione di una sezione dedicata ai pazienti.
- Integrazione del nuovo applicativo per la registrazione delle variabili aggiuntive di anca e ginocchio.
- Estensione della raccolta dati sul ginocchio ad altre regioni.
- Arruolamento della regione Calabria e Friuli-Venezia Giulia.
- Integrazione della lista di codici prodotto includendo altri fabbricanti e aggiornamento della lista esistente.
- Protocollo di intesa tra ISS e Ministero della Salute per l'accesso alla banca dati dei dispositivi medici e consultazione delle schede per l'alimentazione di una banca dati strutturata dei dispositivi medici utile per la caratterizzazione del dispositivo medico impiantato.
- Analisi dei dati sulla qualità della vita raccolti in Regione Puglia.
- Organizzazione delle riunioni del Comitato scientifico.
- Avvio dello studio di validazione del questionario KOOS per l'articolazione del ginocchio (*responsiveness*).
- Partecipazione all'International Society for Arthroplasties Registry (ISAR).
- Inclusione nello studio della regione Calabria.
- Aggiornamento del Comitato scientifico per includere i rappresentanti delle nuove regioni arruolate.
- Studio delle modalità di emanazione a livello regionale di normative che sanciscano l'obbligatorietà della registrazione.
- Contatti con le regioni non ancora coinvolte per valutare la disponibilità a partecipare allo studio.

## Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, knock-out e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario

I modelli animali rappresentano un *tool* strategico per la sperimentazione nella ricerca biomedica. Ad esempio, i modelli animali permettono di validare alcune osservazioni scientifiche ottenute in modelli cellulari *in vitro*, come l'attività dei farmaci, valutandone adeguatamente gli effetti terapeutici e tossici prima di passare a protocolli sperimentali nell'uomo stesso. Per questo motivo, la sperimentazione in modelli animali è spesso richiesta come complemento insostituibile in dossier sottoposti alle autorità regolatorie per l'approvazione di nuovi protocolli clinici.

In campo oncologico, i modelli sperimentali murini rappresentano, per la loro facilità d'utilizzo, riproducibilità e rinnovabilità, modelli essenziali per studiare i complessi meccanismi associati al processo di carcinogenesi e alla risposta antitumorale dell'ospite così come per

identificare e validare marcatori/bersagli molecolari e per valutare il potenziale terapeutico di immuno-, bio- e chemio-terapie.

Negli ultimi anni, dato il loro valore strategico, topi modificati geneticamente sempre più sofisticati sono stati generati per dare risposte sempre più precise alle domande dei ricercatori nell'ambito della ricerca di base e negli studi preclinici. Ceppi di topi deficienti per fattori specifici, definiti *knock-out* (KO) perchè ottenuti eliminando un gene specifico, e di topi transgenici, che esprimono un transgene, rappresentano mezzi insostituibili per lo studio delle complesse interazioni molecolari alla base dei processi patologici. Strumenti necessari per lo studio del ruolo di specifici geni nella regolazione o nella disfunzione di determinate attività fisiologiche sono anche i topi *knock-in*, così definiti per il gene non inattivato ma modificato con l'aggiunta o rimozione di porzioni, e i topi mutanti condizionali, in cui la rimozione del gene avviene solo in determinati tessuti nell'adulto oppure dopo somministrazione di determinate sostanze. La ricerca biomedica si avvale inoltre di modelli murini umanizzati, cioè di topi con immunodeficit grave, di valore insostituibile per la possibilità di poter riprodurre nel topo, parzialmente ma con sufficiente approssimazione, alcuni sistemi fisio-patologici umani. Ad esempio, lo studio delle interazioni cancro/ospite si avvale del prezioso utilizzo dei modelli murini umanizzati (SCID) *Severe Combined Immunodeficiency Disease*, NOD/SCIDIL2rg-/- (NSG) e MHC-IA2/NOD/SCID IL2rg-/-, ovvero animali privi dei linfociti T e B e delle funzioni dell'immunità innata mediate da varie citochine. Il loro impiego permette di ottimizzare l'uso di materiali biologici derivati da paziente, quali cellule tumorali primarie, e pertanto non rinnovabili, indispensabili nella fase di validazione clinica dei risultati ottenuti dallo studio dei modelli. Essi consentono la generazione di xenograft, cioè di tumori umani capaci di crescere nel topo dopo impianto di piccoli frammenti di tumori primari criopreservati. Questi animali possono inoltre essere ulteriormente "umanizzati", in quanto in essi può essere ricostituito un sistema immunitario umano mediante trapianto di cellule staminali emopoietiche umane, diventando un importante strumento per un'analisi comparata delle interazioni tra sistema immunitario e tumore nell'uomo.

La stabulazione di ceppi di topi con immunodeficit, così come di molti ceppi di topi KO, richiede condizioni stringenti di sterilità e controlli complessi poichè le alterazioni immunitarie congenite rendono questi animali particolarmente suscettibili a infezioni di varia natura. In ISS, lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione in topi con elevato immunodeficit, afferente al Dipartimento EOMM, è dotato di sistemi di barrieramento P3 e ha caratteristiche uniche che permettono di utilizzare agenti patogeni per l'uomo e di effettuare sperimentazioni in modelli xenograft anche su larga scala. Per ottenere i livelli di eccellenza che caratterizzano la struttura, il personale tecnico, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione, è debitamente formato per acquisire le competenze necessarie ad operare in condizioni di estrema sicurezza in un ambiente ad elevato rischio microbiologico. Altrettanto controllata è la stabulazione e l'allevamento di colonie speciali di topi KO, rappresentate per lo più da ceppi con discreto immunodeficit, e da topi transgenici. L'elevato livello formativo del personale addetto permette l'allevamento di questi topi in modo strettamente controllato per assicurare la conservazione della purezza del ceppo e delle caratteristiche genetiche e l'assenza di agenti infettivi. Va inoltre ricordato che tutto il personale addetto alla gestione degli stabulari e alla sperimentazione con i modelli murini è rigorosamente formato per seguire le linee guida europee e internazionali inerenti gli aspetti etici e normativi della sperimentazione animale. Negli ultimi anni lo stabulario/laboratorio speciale EOMM è stato utilizzato da diversi gruppi di ricerca, interni ed esterni all'ISS, e le caratteristiche uniche di molti ceppi in esso presenti, difficilmente reperibili al di fuori dell'ISS, hanno permesso la realizzazione di molti progetti scientifici in campo biomedico.

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

- valutazione delle componenti della risposta immune, con particolare attenzione a DC, in modelli vaccinali per HPV (Modello Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale antitumorale di vaccini basati sull'utilizzo di IFN-DC in modelli di linfomi indolenti (Modello Hu-PBL-SCID);
- valutazione del ruolo dell'IFN di tipo I (IFN-I) nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (Modello 129-NeuT/IFNAR-I KO);
- valutazione del ruolo di IFN-I nell'infezione da gamma-herpes virus MHV-68 (analogo murino dell'EBV) e nella risposta a vaccino terapeutico (Modello 129-IFNAR-I KO);
- valutazione dell'effetto di IFN-I come adiuvante nella vaccinazione intranasale in un modello di influenza murina (Modello C3H-IFNAR-I KO);
- valutazione del ruolo di IRF-8 nel differenziamento e nell'attività funzionale di DC e nel processo di cancerogenesi del melanoma e del Colorectal cancer (CRC) (Modello IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo di IRF-8 nell'infezione da Mycobaterium tuberculosis (Mtb) e nella risposta protettiva al vaccino con BCG (Modello IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo dei fattori IRF-8 e IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di popolazioni del sistema immune quali DC e linfociti T regolatori in modelli oncologici (Modello IRF-8/IRF-1-2KO).

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

## Resoconto attività 2012

Nel corso del 2012, lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha svolto attività di mantenimento ed espansione delle seguenti colonie di topi in esso stabulate: a) topi KO (IFNAR1 KO; IRF-8 KO, IRF-1 KO, IRF-8-IRF-1 2KO); b) topi transgenici (OVA-OT-I T *cell receptor* – TCR), OVAOT-II *cell receptor* (TCR), HLA-A2.1, HLA-B7.2); c) topi immunocompetenti (BALB/c, 129/Sv, C57BL/6, DBA/2, CD1, C3H/HeN, C3H/J, CBA/J); c) topi speciali (rHER-2.BALB-neuT, 129-rHER-2.neuT IFNAR1 ko); d) topi con immunodeficit severo (SCID, Nude e NOD-SCID). Quest'attività ha permesso lo svolgimento dei seguenti progetti di ricerca:

- sviluppo di una strategia vaccinale basata sull'utilizzo di IFN-DC in linfomi Mantellari. Sono stati avviati studi di collaborazione con Cancer Bio-Immunotherapy Unit Centro di Riferimento Oncologico IRCCS - National Cancer Institute di Aviano, per la caratterizzazione della risposta immune cellulare umana verso antigeni di linfoma Mantellare, nel modello chimerico di topi SCID ricostituiti con PBL umani (Hu-PBL-SCID). Sono stati avviati esperimenti preliminari di topi SCID immunizzati con IFN-DC/Lisati di linea cellulare di Linfoma Mantellare (MINO) pretrattati con RA (9-cis-retinoic acid) +IFN-alpha o lisati della stessa linea cellulare non trattati.
- sviluppo di una strategia vaccinale basata sull'utilizzo di DC (IFN-DC versus IL-4-DC) caricate con proteina E7 ricombinante in infezione da HPV. Questo studio ha dimostrato che benchè la capacità di fagocitosi e di processamento dell'antigene sia uguale nei due tipi di DC, a tempi precoci dopo la fagocitosi dell'antigene, le IFN-DC accumulano preferenzialmente la proteina E7 negli early endosomes rallentando il processamento

della stessa e aumentando le capacità di antigen-presenting cell (APC), stimolando una forte risposta T antigene-specifica caratterizzata da un numero significativamente alto di cellule producenti IFN-¦Ã. D'interesse, è stata rilevata una vigorosa risposta E7-specifica di linfociti T CD8+. Sono stati quindi avviati studi per valutare l'efficacia del vaccino in oggetto nella protezione degli xenograft dall'impianto della linea di carcinoma cervicale CaSKI. Dati preliminari indicano che topi vaccinati sono in grado di ritardare la crescita tumorale, contrariamente ai topi di controllo (Modello Hu-PBL-SCID);

- analisi del crosstalk tra cellule tumorali e immuni nel microambiente tumorale nel modello murino di melanoma B16 trapiantato in topi IRF-8 KO. Questo studio ha dimostrato che IRF-8, considerato un tumor suppressor gene e allo stesso tempo un fattore chiave che regola componenti specifiche della risposta immune, svolge un ruolo cruciale nel determinare la risposta antitumorale controllando sia segnali intracellulari della cellula tumorale sia il network delle componenti innate e adattative della risposta immune verso il tumore (Modello IRF-8 KO);
- analisi del ruolo di IRF-8 e delle sottopopolazioni di DC nell'infezione da Mtb e in strategie vaccinali per la TB. Questi studi hanno evidenziato un ruolo chiave di IRF-8 sia nella generazione della risposta adattativa dopo infezione con Mtb sia nell'induzione di una risposta immune protettiva dopo vaccinazione con BCG (Modello IRF-8 KO);
- analisi del ruolo di DC/IL-33/IFN-I nel modello allergenico con CupA-1. Gli studi condotti hanno dimostrato che il network DC/IL-33 svolge un ruolo primario nella risposta allergenica da CupA-1 (Modello Balb/c);
- analisi del ruolo di IRF-8 nella crescita di carcinoma del colon, in modelli murini trapiantati con linee di carcinoma CMT-93. Studio in fase preliminare;
- studi sul ruolo combinato di IRF-1/IRF-8 nella generazione della risposta antitumorale nel melanoma e nel CRC (Modello IRF-8-IRF-1 2KO);
- studio sull'efficacia terapeutica degli inibitori di pompe protoniche (PPI) nella risposta antitumorale in modelli di melanoma B16 trapiantati in topi C57BL/6.

## Attività programmata 2013

Per il 2013 è prevista la prosecuzione degli studi in corso descritti nel Resoconto attività 2012. In particolare saranno proseguiti gli studi nel modello Hu-PBL-SCID per la valutazione dell'efficacia di vaccini terapeutici basati sull'utilizzo di IFN-DC contro diverse tipologie di neoplasie, inclusi il carcinoma della cervice uterina, il melanoma e i linfomi indolenti. Particolare attenzione sarà posta alle strategie di induzione di apoptosi immunogenica, anche con l'utilizzo di ciclofosfamide, acido retinoico e IFN, delle cellule tumorali con cui saranno caricate le IFN-DC. Queste acquisizioni, frutto di studi in vitro, saranno quindi trasferite nei modelli pre-clinici hu-PBL-SCID, per monitorare la risposta immunitaria indotta dal vaccino, valutata mediante l'analisi di diversi parametri tra cui l'inibizione della crescita tumorale e la sopravvivenza a lungo termine dei topi vaccinati.

Gli studi sul ruolo di IRF-8 nel cross-talk tra cellule tumorali e immuni nel microambiente tumorale nel modello murino B16 e CMT-93 in topi IRF-8 KO proseguiranno per analizzare i meccanismi molecolari alla base dei nostri dati preliminari che suggeriscono il controllo da parte di fattori immuni sui segnali intracellulari di cellule tumorali che controllano il potenziale metastatico. A tale scopo saranno allestiti esperimenti di *gene expression profile* (GEP) e microRNA così come modelli murini aggiuntivi, quali topi IRF8KO-B16-CXCR4. Un ulteriore livello di analisi del ruolo di IRF-8 e IRF-1 nel processo di carcinogenesi sarà avviato con l'allestimento dei modelli IRF-8/IRF-1-2KO-B16 e IRF-8/IRF-1-2KO-B16-CXCR4. Questi modelli saranno inoltre utilizzati per completare i progetti di ricerca nell'ambito della TB.

Nell'anno in corso sono previsti studi per valutare gli effetti diretti e immunomediati antitumorali di PPI e della loro attività combinata con IFN in modelli di melanoma e CRC. Inoltre saranno avviati esperimenti per valutare il potere tumorigenico di esosomi derivanti da cellule di melanoma in modelli murini immunocompetenti.

Nel corso del 2013, saranno inoltre allestiti i seguenti nuovi modelli murini:

- Modelli murini NOD/SCID IL2rg-/- (NSG) and/or MHC-IA2/NOD/SCID IL2rg-/- trapiantati con linee cellulari di carcinoma del colon-retto (SW480 and SW620) e cellule umane primarie da pazienti con CRC. Questa parte di sperimentazione sarà svolta in collaborazione con il Prof. Inghirami (Università di Torino, Italia), che ha sviluppato i modelli murini sopra citati e con i Prof. Sgambato e Crucitti (Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma) responsabili dei campioni da pazienti con CRC. Questo progetto sarà svolto nell'ambito del progetto AIRC 16610;
- Modelli murini IRF8KO/ApcMin/+-DSS-trattati per lo studio della risposta antitumore nel CRC nell'ambito del progetto AIRC 16610;
- Modelli murini MT/ret-tg (oncogene ret-transgenici) e IRF8KO/MT/ret-tg per lo studio della risposta immune antitumorale nel melanoma. Questo progetto si svolgerà in collaborazione con la Skin Cancer Unit, German Cancer Research Center (Heidelberg, Germany), con comprovata esperienza in quest'area di ricerca.

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

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

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

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

Sulla base di questi dati abbiamo avviato, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir (IND), uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS classico (CKS). L'analisi *ad interim* dei dati indica

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

Nonostante l'introduzione dei test di prevenzione di massa, la progressione delle lesioni displastiche della cervice uterina in carcinoma invasivo rappresenta ancora un'importante causa di malattia e morte fra le donne. Il rischio di progressione di queste lesioni displastiche in carcinoma della cervice uterina (CC) è, inoltre, fortemente aumentato dall'infezione persistente della mucosa genitale da parte di papillomavirus umani (HPV) ad alto rischio oncogeno. Sulla base di questi risultati sono in corso studi *in vitro*, preclinici e clinici volti a valutare l'efficacia degli HIV-PI nella progressione e recidiva del CIN, propedeutici per l'organizzazione di una nuova sperimentazione *proof-of-concept* di fase II in Italia in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione o recidiva di CIN, in collaborazione con l'ospedale S. Orsola di Bologna e gli Spedali Civili di Brescia, che ha ricevuto un finanziamento dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma Straordinario di Ricerca Oncologica 2006 - Progetti Ordinari Oncologia.

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

## Resoconto attività 2012

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

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

Per quanto riguarda il programma CIN, i risultati ottenuti confermano che gli HIV-PI hanno una potente azione anti-tumorale e anti-angiogenica anche in modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo* di CIN, suggerendo che questa classe di farmaci potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica per donne affette da displasia della cervice uterina ad alto rischio di progressione tumorale sia infettate da HIV che sieronegative. In particolare, nostri recenti risultati *in vitro* indicano che gli HIV-PI rallentano la crescita di colture primarie di cellule ottenute da lesioni

CIN e ne bloccano l'invasione attraverso l'inibizione dell'attività e dell'espressione delle MMP. Tali effetti si realizzano a concentrazioni terapeutiche degli HIV-PI, in assenza di citotossicità e senza compromissione della funzione del protesoma cellulare. Questi dati sono stati confermati *in vivo* in un modello di topo transgenico (topi K14-HPV16/E2) che ben ricapitola la progressione del CIN in carcinoma invasivo. I risultati ottenuti con questo modello indicano che gli HIV-PI sono in grado di prevenire lo sviluppo, crescita e progressione di lesioni CIN, bloccando l'espressione di MMP e fattori angiogenici e di crescita.

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

### Attività programmata 2013

È previsto il prosieguo dello studio monocentrico per la terapia del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia.

I risultati ottenuti dagli studi preclinici ed epidemiologici condotti nell'ambito del progetto finanziato dal Programma Straordinario di Ricerca Oncologica 2006 - Progetti Ordinari Oncologia, indicano che il CIN è un modello utilizzabile per valutare l'attività antitumorale degli HIV-PI in uno studio di tipo *proof-of-concept*. I dati ottenuti indicano che è necessaria una dimensione campionaria compresa tra i 130 e 300 pazienti, a seconda che venga considerato come obiettivo primario la progressione verso CIN2/3 o la regressione del CIN1, rispettivamente, perché lo studio clinico abbia la potenza statistica sufficiente per evidenziare un effetto anti-tumorale degli HIV-PI in questo contesto clinico.

In attesa di reperire fondi sufficienti per la conduzione del *trial* clinico, verranno definiti il disegno dello studio (dimensione campionaria, obiettivi primari e secondari, endpoint biologici dello studio), necessari all'avviamento della preparazione della documentazione clinica necessaria all'approvazione da parte delle autorità regolatorie competenti.

Proseguiranno inoltre studi *in vitro* per studiare i meccanismi alla base dell'effetto inibitorio esercitato dagli HIV-PI sull'espressione e sull'attività delle MMP in colture primarie e organo tipiche di cellule ottenute da lesioni CIN, o in linee cellulari da CC.

## Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio

Il Progetto vuole sviluppare un vaccino multibersaglio ("transfiletico") attraverso il quale un componente antigenico unico, coniugato con un opportuno *carrier* proteico, può conferire protezione contro varie malattie sistemiche e mucosali di origine fungina o protozoaria. Il componente in questione è una semplice molecola polisaccaridica, il beta-glucano, prodotto da un'alga, la laminarina, presente in vari funghi, batteri e alcuni protozoi, e il *carrier* proteico proposto è il CRM197, cioè la tossina difterica geneticamente modificata. Natura, ragioni e

prospettive di questo originale approccio vaccinale sono stati illustrati in una pubblicazione dell'Istituto, ripresa da vari editoriali.

### Resoconto attività 2012

Il progetto è stato terminato.

### Attività programmata 2013

Nessuna attività è programmata per il 2013.

## Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiochirurgia

Il Progetto "Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiochirurgie Italiane" (BPAC) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiochirurgie italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale e un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono: i) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiochirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; ii) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment.*

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

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

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

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

La valutazione osservazionale degli esiti dei trattamenti sanitari comprende, tra le varie attività di valutazione e confronto, anche la valutazione di efficacia di tecnologie sanitarie introdotte nell'SSN in assenza di valide prove scientifiche sperimentali di efficacia (vedi art.1

comma 8 DL 229/1999). In quest'ambito e sempre relativamente a interventi in cardiochirurgia l'attenzione si è focalizzata verso un argomento estremamente attuale e dibattuto quale la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure chirurgiche di sostituzione valvolare aortica (AVR) rispetto all'impianto percutaneo o transapicale di una bioprotesi valvolare (TAVI) nel trattamento della Stenosi Aortica Severa sintomatica (Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure AVR-TAVI nel trattamento della Stenosi Aortica Sintomatica Severa, *OBservational Study of Effectiveness of AVR-TAVI procedures for severe Aortic steNosis Treatment* – OBSERVANT).

## Resoconto attività 2012

Sono state completate le attività di valutazione d'indicatori di esito nell'area cardiochirurgica prevista nel programma PROGRESSI. In particolare su SDO nazionali relative agli anni 2008 e successivi, insieme ai 20 indicatori previsti dal programma, è stato calcolato l'indicatore "mortalità a 30 gg dall'intervento di BPAC isolato" per tutte le strutture Italiane e per area di residenza, aggiustando in base alle comorbidità dei pazienti ricostruite, attraverso sistemi di *record linkage* individuali, dai ricoveri precedenti all'intervento. Il sito http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx, inserito come pagina del sito http://www.outcomeresearch.it/, ha la funzione di consentire scambio di informazioni tra gli utenti e rappresenta il mezzo principale con il quale vengono diffuse informazioni, risultati e documenti scientifici sull'argomento.

Sono proseguite le attività di raccolta dati dello studio OBSERVANT.

Sono stati reclutati oltre 100 centri (Emodinamica e Cardiochirurgia) e raccolti dati per oltre 7000 interventi.

Il sito web dedicato alla raccolta online dei dati (http://www.outcomeresearch.it/ OBSERVANT/) è stato sistematicamente aggiornato con la pubblicazione dei nuovi documenti prodotti.

La prima analisi ad-interim sui dati OBSERVANT è stata pubblicata su una rivista scientifica internazionale (*Int J of Cardiology*).

Sono stati elaborate nuove analisi su sottogruppi della popolazione OBSERVANT.

Sono state avviate le prime attività previste nel progetto "*TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients*" vincitore del bando per Giovani Ricercatori 2009.

Sono stati acquisiti file SDO linkati a informazioni sullo stato in vita da anagrafe tributaria per impostare attività di follow-up a lungo termine sulle coorti BPAC e OBSERVANT

È stata messa a punto e presentata per la Ricerca finalizzata una nuova proposta di progetto "The PRIORITY Study" che ha l'obiettivo di creare uno *score* di rischio per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC.

Sono state avviate le prime consultazioni con il Dipartimento di Scienze Cardiologiche e di Scienze Neurologiche dell'Università Sapienza di Roma per uno studio di fattibilità sul trattamento del Forame Ovale Pervio.

## Attività programmata 2013

- Prosecuzione della raccolta dati relativa al follow-up dei pazienti dello studio OBSERVANT - Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure AVR-TAVI nel trattamento della Stenosi Aortica Sintomatica Severa.
- Analisi finale dei dati dello studio OBSERVANT.

- Organizzazione del Convegno finale dello studio OBSERVANT per la diffusione pubblica dei risultati ottenuti (7 giugno 2013).
- Aggiornamento del sito OBSERVANT con la pubblicazione dei risultati finali.
- Avvio di nuove analisi su sottogruppi di popolazione OBSERVANT e stesura di rapporti.
- Proseguimento delle attività previste nel progetto "TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients" vincitore del bando per *Giovani Ricercatori 2009*.
- Avvio dello studio PRIORITY per la creazione uno score di rischio per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC.
- Messa a punto del protocollo di studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio.

# Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

Il tema della "valutazione di qualità" dell'offerta in ambito sanitario è oggi centrale nelle politiche di gestione e di investimento della Sanità Pubblica. Il PSN 2006-2008 prospetta come obiettivo strategie operative: "La promozione del Governo clinico e la qualità nel Servizio sanitario nazionale compresa la tematica delle liste di attesa" strategico "Garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria". In particolare in un settore come quello dei trapianti di organo il PSN definisce strategico "promuovere la valutazione di qualità dell'attività". È importante inoltre sottolineare come una ulteriore e rilevante chiave di lettura sia la possibilità che l'informazione venga o meno resa pubblica ovvero fruibile da cittadini e pazienti. Tra i più importanti *output* di una "valutazione di qualità" di un determinato settore sanitario si possono elencare le seguenti tipologie di risultato:

- report card: ovvero una pubblicazione (cartacea o elettronica, periodica o in tempo reale) destinata ai cittadini e in cui vengono riportate informazioni e dati che rispondono ad esigenze logistiche e su dati inerenti l'attività;
- certificazione ISO 9000: in questo caso la raccolta di informazioni e la registrazione delle attività svolte è condizione necessaria ad una certificazione ufficiale;
- valutazione e comparazione dei risultati clinici: in quest'ultimo caso assume particolare importanza la definizione e l'implementazione di un registro o database su scala territoriale da definire (nazionale o altro) che assumerà per gli operatori anche una valenza "scientifica" fruibile secondo regole condivise. Finalità della valutazione è la possibilità di comparare i risultati di diversi Centri utilizzando tecniche statistiche che consentano la stima del cosiddetto Center effect, termine impiegato in ambito di Meta-analysis. In questo caso anche le istituzioni possono "monitorare", anche in tempo reale, la qualità del servizio erogato.

Un ultimo aspetto che si vuole sottolineare è l'importanza di un "ritorno" agli operatori responsabili di fornire i dati; questo si può immaginare nella forma di report periodici ma anche di un portale web dedicato all'analisi dei propri dati.

Per il raggiungimento di tali obiettivi sono stati necessari i seguenti step:

- la definizione delle informazioni da raccogliere e la definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore;
- l'implementazione del sistema informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all'inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee;

- lo sviluppo di un ambiente On Line Analytical Processing (OLAP) di interfacciamento con il sistema informativo trapianti;
- lo sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi;
- l'implementazione dell'ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

### Resoconto attività 2012

La qualità dei trapianti effettuati in Italia è migliorata notevolmente negli ultimi anni e anche per il 2010 l'*outcome* dei trapianti italiani è paragonabile o superiore ai principali Paesi europei, come evidenziato dai principali Registri internazionali. Questo traguardo è frutto di un'analisi puntuale promossa dall'ISS che nel 2002 ha avviato un progetto di valutazione della qualità dell'assistenza sanitaria con l'obiettivo di migliorare lo stato di salute, innalzare il grado di soddisfazione dei cittadini e offrire strumenti di trasparenza. Il CNT è stato il primo ad aderire al progetto dell'ISS sottoponendo l'attività di trapianto a valutazione, attraverso l'individuazione di criteri condivisi e il coinvolgimento di tutti i centri operativi e dei professionisti del settore. Per garantire la qualità dei dati trasmessi e l'attendibilità dei risultati presentati sono state avviate procedure di audit (verifica ispettiva) su ogni centro trapianto. Nel 2012, come ogni anno, ha pubblicato sul sito del Ministero della Salute la valutazione degli esiti dei trapianti eseguiti in Italia per singolo centro trapianti per gli anni 2000-2010.

L'analisi prevede, oltre ad una stima della sopravvivenza "grezza" per ciascun centro, anche un'analisi "normalizzata", ovvero che tenga conto della complessità della casistica dei pazienti trapiantati. Tramite un'analisi univariata di tutte le variabili disponibili vengono identificate quelle che possono influire sull'esito del trapianto. Queste variabili descrivono la complessità della casistica di ogni centro e vengono utilizzate nel modello multivariato di Cox per pesare il *case-mix* dei trapianti eseguiti dai vari centri. Successivamente il modello multivariato viene applicato a ciascun trapianto per calcolare il numero di eventi attesi per ciascun centro. Il confronto tra gli eventi osservati e quelli attesi permette, inoltre, di stimare un effetto centro, inteso come scostamento percentuale degli eventi osservati rispetto agli attesi stimati tramite il modello di Cox. L'effetto centro viene successivamente corretto tramite un modello bayesiano che ha la finalità di approssimare la distribuzione dei valori dei diversi centri ad una distribuzione normale. L'effetto centro viene utilizzato per correggere e rendere confrontabili le performance dei centri.

### Attività programmata 2013

Trattandosi di una funzione specifica del centro nazionale trapianti, nel 2013 si procederà analogamente a quanto svolto negli anni precedenti.

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

L'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita rappresenta in Italia una delle principali priorità in tema di malattie prevenibili da vaccino. In accordo con le indicazioni e gli obiettivi della Regione Europea della WHO, il 23 marzo 2011 è stato approvato, come Intesa

Stato-Regioni, il nuovo Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMRc) 2010-2015, che ha fissato per il 2015 l'eliminazione dei casi di morbillo endemico, l'eliminazione dei casi di rosolia endemica e la riduzione dell'incidenza dei casi di rosolia congenita a <1 caso ogni 100.000 nati vivi.

Gli obiettivi specifici del Piano sono quelli di:

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

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

## Resoconto attività 2012

Durante il 2012 è continuata la sorveglianza speciale dei casi di morbillo, rosolia congenita e rosolia in gravidanza e la trasmissione mensile dei dati individuali dei casi di morbillo a *The European Surveillance System* (*Tessy*).

Per quanto riguarda il morbillo, è stata effettuata un'analisi dei casi segnalati da ottobre 2010 a dicembre 2011. I risultati, contenuti nell'articolo "*Analysis of national measles surveillance data in Italy from October 2010 to December 2011 and priorities for reaching the 2015 measles elimination goal*" (in corso di pubblicazione), indicano che sono 5.568 i casi segnalati (di cui il 37,4% confermati), corrispondente ad un'incidenza nazionale per i 15 mesi, di 9,2 casi/100.000 abitanti. L'età mediana dei casi è stata pari a 18 anni. Il 96% dei casi era non vaccinato o vaccinato con una sola dose. Il 20,3% dei casi ha riportato complicanze, incluso 135 casi di polmonite e sette di encefalite. Un paziente è deceduto.

Nel 2012 sono stati segnalati 610 casi di morbillo da 18 Regioni. Il 39% dei casi è stato segnalato dal Piemonte. Oltre il 50% dei casi aveva un'età tra 20 e 44 anni. L'89% dei casi era non vaccinato o aveva ricevuto una sola dose.

Per quanto riguarda la rosolia in gravidanza, nel 2012 sono stati rilevati 16 casi confermati, con un'età pari a 26 anni. Il 31% delle donne è di nazionalità straniera. Lo stato vaccinale è noto per 12 donne, solo una delle quali era stata vaccinata contro la rosolia. Solo cinque donne (31%) avevano effettuato il *rubeotest* prima della gravidanza, di cui quattro erano risultate suscettibili; cinque donne (31%) avevano avuto precedenti gravidanze.

Sono stati inoltre rilevati nove casi confermati di rosolia congenita, di cui otto casi sintomatici e uno asintomatico. Sono pervenute ulteriori 15 notifiche di casi per cui non è

possibile formulare una classificazione finale con le informazioni a disposizione (per parte dei casi le informazioni sono insufficienti, mentre parte dei casi verranno classificati al termine del follow-up clinico).

Altre attività relative al nuovo PNEMoRc 2010-2015 sono:

- istituzione di una "Task Force" composta da rappresentanti del CNESPS, MIPI, Ministero della Salute, e da referenti regionali di cinque Regioni, con il ruolo di pianificare e coordinare le attività del PNEMoRc a livello nazionale. Nell'ambito della *Task Force* sono stati predisposti i seguenti documenti:
  - lettera circolare di istituzione di un sistema di sorveglianza integrato per il morbillo e per la rosolia;
  - circolare "Sorveglianza della rosolia congenita e dell'infezione da virus della rosolia in gravidanza alla luce del nuovo Piano Nazionale di Eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 2010-2015".
- Avvio di uno studio per valutare lo stato immunitario contro la rosolia di un campione di donne che si rivolgono ai Centri di PMA.

## Attività programmata 2013

Nel 2013 il REMI/CNESPS continuerà a promuovere e monitorare le attività del PNEMoRc. In particolare, nel 2013 inizierà, nella Regione Europea della WHO, il processo di verifica del raggiungimento degli obiettivi di eliminazione negli Stati Membri. Questo si svolgerà attraverso la raccolta di dati relativi agli indicatori contenuti nel nuovo documento *Eliminating Measles and Rubella - Framework for the Verification Process in the WHO European Region*. Il REMI/CNESPS collaborerà alla raccolta dei dati richiesti. Questi dovranno poi essere valutati dal Comitato Nazionale di Verifica (CNV) e inviati alla WHO. Il primo report dovrà essere inviato entro il 31 luglio 2013 e riguarderà i dati relativi agli anni 2010-2012.

Nel 2013 verranno continuate e rafforzate inoltre le attività di sorveglianza del morbillo, della rosolia in gravidanza e rosolia congenita. Nei primi mesi del 2013 è stata avviata la sorveglianza integrata morbillo-rosolia che consiste nel ricercare la conferma di laboratorio per rosolia nei casi di sospetto morbillo risultati negativi ai test di conferma (IgM morbillo-specifiche o PCR) e, viceversa, testare per morbillo i casi di sospetta rosolia risultati negativi. Con tale sorveglianza verrà migliorata inoltre l'indagine dei casi di rosolia post-natale, inclusa la conferma di laboratorio dei casi, che finora veniva scarsamente praticata. Inoltre, sarà possibile identificare correttamente il 20% circa dei casi che pur soddisfando la definizione clinica di morbillo sono in realtà casi di rosolia.

Per quanto riguarda la rosolia congenita, verrà effettuato uno studio per stimare l'incidenza della sindrome/infezione da rosolia congenita nel periodo 2005-2012 nelle Regioni italiane, utilizzando le fonti informative disponibili e per verificare la completezza del sistema di sorveglianza. Gli obiettivi specifici sono quelli di: confrontare e integrare le notifiche di rosolia congenita e in gravidanza raccolte attraverso il sistema di sorveglianza routinario presenti nel database dell'ISS con le notifiche e i dati di follow-up dei casi di rosolia in gravidanza disponibili a livello regionale; raccogliere notizie relative al follow-up dei casi di sindrome/infezione congenita da rosolia e di rosolia in gravidanza che non è stato possibile classificare sulla base delle informazioni disponibili contenute nelle schede di notifica; effettuare un controllo incrociato tra i casi di rosolia congenita desunti dalle schede di notifica e i ricoveri ospedalieri (SDO) per sindrome/infezione da rosolia congenita o patologie ad essa correlate; esplorare la disponibilità a livello regionale di altri flussi informativi stabili (es. rete di laboratori, dati IVG) utili per integrare il dato di incidenza della rosolia congenita.

# Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

*Motivazione istituzionale*

Con decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri è stata formalizzata nel settembre 2005 la costituzione del Gruppo di lavoro interdisciplinare denominato "Gruppo di Lavoro per la Sorveglianza dell'Esposizione a Interferenti Endocrini" presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV). Il Gruppo di lavoro (coordinato dal Dipartimento di SPVSA, ISS) ha elaborato il documento "La Sorveglianza dell'Esposizione a Interferenti Endocrini" disponibile dal 2007 sulla *home page* dell'area tematica "Interferenti Endocrini (IE)" del sito ISS. (http://www.iss.it/inte).

Il documento rappresenta la prima linea guida ufficiale sugli IE a livello nazionale, finalizzata alla identificazione di priorità per la ricerca e la sorveglianza delle catene alimentari, degli ecosistemi e della salute delle popolazioni.

Gli IE sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, metalli pesanti) o di sintesi (es. antiparassitari, contaminanti di origine antropica), accomunate dalla capacità di interferire con il sistema endocrino degli animali e, almeno potenzialmente, dell'essere umano. Gli IE sono un argomento di interesse prioritario per le iniziative europee nel campo della prevenzione, in primo luogo nelle analisi del rischio effettuate dalla *European Food Safety Authority* (http://www.efsa.eu.int/). In particolare, data la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, la prevenzione della esposizione della filiera produttiva degli alimenti di origine animale, a partire da mangimi, è componente fondamentale della prevenzione dell'esposizione per la popolazione umana. Gli IE sono stati, inoltre, argomento prioritario nella elaborazione della Strategia Europea per l'Ambiente e la Salute.

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

*Obiettivi*

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

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

## Resoconto attività 2012

Nel 2012 l'attività ha privilegiato l'obiettivo del trasferimento ricerca-analisi del rischio, in particolare, a livello di strategie di saggio:

- è stata proposta una nuova linea guida OECD per un test *in vivo* sulla fase infantile-giovanile dello sviluppo (*Juvenile Toxicity Test*) che verrà discussa in sede OECD nell'aprile;
- sono stati definiti criteri per la valutazione degli IE nell'ambito del REACH in collaborazione con il CSC e con i Min. Salute e Ambiente: in particolare, lo sviluppo di batterie di nuovi test *in vitro* è stato dibattuto nel simposio "*Alternative in vitro methods to characterize the role of Endocrine Active Substances (EASs) in hormone-targeted tissues*";
- è stato fornito il contributo i) alla definizione della Strategia comunitaria sugli IE nell'apposito gruppo organizzato dalla Commissione Europea – DG ENV; ii) alle attività dell'*Endocrine Disrupters Testing and Assessment Avisory Group* dell'OECD per lo sviluppo di test ecotossicologici e tossicologici sugli IE.

A livello di nuovi approcci all'analisi del rischio, sono stati pubblicati due documenti ISS su aspetti innovativi della sicurezza alimentare, con forte rilievo per le tematiche attinenti gli IE:

- Rapporti ISTISAN 12/49. Il Rapporto indiviua la valutazione del rischio tossicologico come un aspetto emergente della sicurezza alimentare nell'Africa sub-sahariana.
- Rapporti ISTISAN 12/50. La valutazione rischio-beneficio rappresenta, infatti, un ulteriore passo avanti, con l'ambizione di valutare l'alimento della filiera produttiva, in toto, in modo complessivo e bilanciato.

Nell'ambito della comunicazione del rischio, su mandato del Ministero Ambiente è stato messo a punto l'opuscolo "Conosci, Riduci, Previeni gli Interferenti Endocrini. Un Decalogo per il cittadino": il documento rappresenta il primo atto ufficiale in Italia di comunicazione del rischio sugli IE rivolto ai cittadini (presenza di taluni contaminanti chimici in oggetti di uso quotidiano, normative e possibili alternative esistenti) e è stato presentato al gruppo di lavoro della CE sulla Strategia comunitaria sugli IE.

Il Parlamento sta preparando una mozione sugli IE. Nel settembre 2012 il Dipartimento di SPVSA è stato invitato ad un incontro del Parlamento Europeo fra politici, giornalisti, industriali e ricercatori: l'argomento del suo intervento sono state "le priorità sugli IE identificate da un istituto di sanità pubblica: l'ISS".

## Attività programmata 2013

In linea con le raccomandazioni del documento elaborato dal "Gruppo di Lavoro per la Valutazione di Interferenti Endocrini e altri contaminanti emergenti" costituito presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV, 2010), le attività previste possono riassumersi come segue:

- potenziare le basi di dati e gli strumenti di comunicazione già elaborati nell'ambito del progetto;
- capitalizzare la rete di collaborazione già avviata per sviluppare una piattaforma interdisciplinare per la prevenzione traslazionale degli IE;
- valorizzare aspetti insufficiente considerati, quali: la valutazione sostanze bioattive e nutrienti (es. elementi in traccia) come IE nell'ambito di una valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare; il coinvolgimento del mondo clinico; la messa a punto di biomarker; la comunicazione del rischio.

L'obiettivo, di valenza prettamente istituzionale, sarà quello di promuovere e indirizzare il trasferimento di nuove conoscenze verso l'aggiornamento e il potenziamento delle attività di analisi del rischio in termini di strategie di saggio più affidabili, regolamentazione in campo chimico e alimentare, comunnicazione con le strutture dell'SSN e le parti sociali interessate.

# PARTE 4
# Elenco delle pubblicazioni

# ARTICOLI DI RIVISTA

Abaid N, Bartolini T, Macrì S, Porfiri M. Zebrafish responds differentially to a robotic fish of varying aspect ratio, tail beat frequency, noise, and color. *Behavioural brain research* 2012;233(2):545-553.

Abalsamo L, Spadaro F, Bozzuto G, Paris L, Cecchetti S, Lugini L, Iorio E, Molinari A, Ramoni C, Podo F. Inhibition of phosphatidylcholine-specific phospholipase C results in loss of mesenchymal traits in metastatic breast cancer cells. *Breast cancer research* 2012;14(2):R50.

Abdel-Haq H, Bossù E. Capillary electrophoresis as a tool for the characterization of pentosan nanoparticles. *Journal of chromatography* A 2012;1257:125-130.

Achene L, Fuscoletti V, Nigro Di Gregorio F, Baghino M, Lucentini L. Interferenti endocrini. Quali rischi dall'acqua destinata al consumo umano. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(09):3-8.

Adone R, Francia M, Pistoia C, Petrucci P, Pesciaroli M, Pasquali P. Protective role of antibodies induced by Brucella melitensis B115 against B. melitensis and Brucella abortus infections in mice. *Vaccine* 2012;30(27):3992-3995.

Adriani W, Koot S, Columba Cabezas S, Romano E, Travaglini D, van den Bos R, Granstrem O, Ali SF, Laviola G. Immunization with DAT fragments is associated with long-term striatal impairment, hyperactivity and reduced cognitive flexibility in mice. *Behavioral and brain functions* 2012;8:54.

Adriani W, Travaglini D, Lacivita E, Saso L, Leopoldo M, Laviola G. Modulatory effects of two novel agonists for serotonin receptor 7 on emotion, motivation and circadian rhythm profiles in mice. *Neuropharmacology* 2012;62(2):833-842.

Adriani W, Zoratto F, Laviola G. Brain process in discounting: consequences of adolescent methylphenidate exposure. *Current topics in behavioral neurosciences* 2012;9:113-143.

Aguzzi A, Pupella S, Facco G, Vaglio S, Grazzini G. CATIE (Competent Authority Training on Inspections in Europe): un progetto europeo per la formazione di valutatori istituzionali in Europa [abstract]. *Blood transfusion* 2012;10(1 Suppl):s308-s309.

Ajmone-Cat MA, Salvatori ML, De Simone R, Mancini M, Biagioni S, Bernardo A, Cacci E, Minghetti L. Docosahexaenoic acid modulates inflammatory and anti-neurogenic functions of activated microglial cells. *Journal of neuroscience research* 2012;90(3):575-587.

Albanese E, Lombardo F, Dangour AD, Guerra M, Acosta D, Huang Y, Jacob KS, Llibre Rodriguez JdJ, Salas A, Schönborn C, Sosa AL, Williams J, Prince MJ, Ferri CP. No association between fish intake and depression in over 15,000 older adults from seven low and middle income countries - the 10/66 study. *Plos one* 2012;7(6):e38879.

Albani D, Martinelli-Boneschi F, Biella G, Giacalone G, Lupoli S, Clerici F, Benussi L, Ghidoni R, Galimberti D, Squitti R, Mariani S, Confaloni A, Bruno G, Mariani C, Scarpini E, Binetti G, Magnani G, Franceschi M, Forloni G. Replication study to confirm the role of CYP2D6 polymorphism rs1080985 on donepezil efficacy in Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's disease* 2012;30(4):745-749.

Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, Brandel JP, Breithaupt M, Catarino J, Collins S, Haybäck J, Höftberger R, Kahana E, Kovacs GG, Ladogana A, Mitrova E, Molesworth A, Nakamura Y, Pocchiari M, Popovic M, Ruiz-Tovar M, Taratuto A, van Duijn CM, Yamada M, Will RG, Zerr I, de Pedro Cuesta J. Health professions and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, 1965 to 2010. *Eurosurveillance* 2012;17(15):20144.

Alcaro S, Bolasco A, Cirilli R, Ferretti R, Fioravanti R, Ortuso F. Computer-aided molecular design of asymmetric pyrazole derivatives with exceptional enantioselective recognition toward the Chiralcel OJ-H stationary phase. *Journal of chemical information and modeling* 2012;52(3):649-654.

Alcover MM, Gramiccia M, Di Muccio T, Ballart C, Castillejo S, Picado A, Portus M, Gállego M. Application of molecular techniques in the study of natural infection of Leishmania infantum vectors and utility of sandfly blood meal digestion for epidemiological surveys of leishmaniasis. *Parasitology research* 2012;111(2):515-523.

Aleandri S, Bonicelli MG, Bordi F, Casciari S, Diociaiuti M, Giansanti L, Leonelli F, Mancini G, Perrone G, Sennato S. How stereochemistry affects the physicochemical features of gemini surfactant based cationic liposomes. *Soft matter* 2012;8(21):5904-5915.

Alessandri C, Barbati C, Vacirca D, Piscopo P, Confaloni A, Sanchez M, Maselli A, Colasanti T, Conti F, Truglia S, Perl A, Valesini G, Malorni W, Ortona E, Pierdominici M. T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus are resistant to induction of autophagy. *FASEB journal* 2012;26(11):4722-4732.

Alfonsi V, D'Ancona F, Rota MC, Giambi C, Ranghiasci A, Iannazzo S, Regional coordinators for infectious diseases and vaccinations. Immunisation registers in Italy: a patchwork of computerisation. *Eurosurveillance* 2012;17(17):20156.

Ammendolia MG, Agamennone M, Pietrantoni A, Lannutti F, Siciliano R, De Giulio B, Amici C, Superti F. Bovine lactoferrin-derived peptides as novel broad-spectrum inhibitors of influenza virus. *Pathogens and global health* 2012;106(1):12-19.

Anderson P, Scafato E, Galluzzo L, VINTAGE project Working Group. Alcohol and older people from a public health perspective. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(03):232-247.

Anfossi M, Bernardi L, Conidi ME, Gallo M, Piscopo P, Smirne N, Frangipane F, Colao R, Puccio G, Adduci A, Malvezzi Campeggi L, Talarico G, Bruno G, Clodomiro A, Cupidi C, Mirabelli M, Curcio SAM, De Vito O, Di Lorenzo R, Torchia G, Vasso F, Maletta R, Vanacore N, Piras MR, Confaloni A, Bruni AC. Genetic risk factors in neurodegenerative diseases [abstract]. *Journal of Alzheimer's disease* 2012;29(1 Suppl):46.

Angerame D, De Biasi M, Pecci R, Bedini R, Tommasin E, Marigo L, Somma F. Analysis of single point and continuous wave of condensation root filling techniques by micro-computed tomography. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(01):35-41.

Angus C, Scafato E, Ghirini S, Torbica A, Ferre F, Struzzo P, Purshouse R, Brennan A. Screening and brief interventions in Italy. An adaptation of the Sheffield Alcohol Policy Model [abstract]. *International journal of alcohol and drug research* 2012;1(2):2.

Anniballi F, Auricchio B, Delibato E, Antonacci M, De Medici D, Fenicia L. Multiplex real-time PCR SYBR green for detection and typing of group III Clostridium botulinum. *Veterinary microbiology* 2012;154(3-4):332-338.

Antinori A, Marcotullio S, Ammassari A, Andreoni M, Angarano G, Armignacco O, Carosi G, Cinque P, d'Arminio Monforte A, Di Perri G, Ensoli B, Floridia M, Galli M, Mastroianni CM, Matteelli A, Mazzotta F, Moroni M, Palù G, Puoti M, Puro V, Rizzardini G, Sagnelli E, Vella S, Vullo V, Lazzarin A, Italian HIV Guidelines Working Group. Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 Infected persons. Update 2011. *New microbiologica* 2012;35(2):113-159.

Arbyn M, Capocaccia R. Effect of screening on deaths from cervical cancer in Sweden [editorial]. *British medical journal* 2012;344:e804.

Arceri V, Fagnani C, Nisticò L, Toccaceli V, D'Ippolito C, Gumina S. Morphometric parameters of shoulders rotator cuff: an Italian twin study [abstract]. *Twin research and human genetics* 2012;15(2):171.

Arcieri R, Germinario EAP, Bonati M, Masi G, Zuddas A, Vella S, Chiarotti F, Panei P, Italian Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Regional Reference Centers. Cardiovascular measures in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder who are new users of methylphenidate and atomoxetine. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2012;22(6):423-431.

Arcieri R, Germinario EAP, Bonati M, Masi G, Zuddas A, Vella S, Chiarotti F, Panei P, Italian Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders Regional Reference Centers. Cardiovascular measures in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder who are new users of methylphenidate and atomoxetine. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2012;22(6):423-431.

Arrigo N, Paci P, Di Paola L, Santoni D, De Ruvo M, Giuliani A, Castiglione F. Characterizing protein shape by a volume distribution asymmetry index. *Open bioinformatics journal* 2012;6:20-27.

Arvia R, Corcioli F, Simi L, Orlando C, De Santis R, Facchini M, Donatelli I, Azzi A. Monitoring the susceptibility to oseltamivir of Influenza A(H1N1) 2009 virus by nested-PCR and pyrosequencing during the pandemic and in the season 2010-2011. *Journal of virological methods* 2012;184(1-2):113-116.

Aureli F, D'Amato M, De Berardis B, Raggi A, Turco AC, Cubadda F. Investigating agglomeration and dissolution of silica nanoparticles in aqueous suspensions by dynamic reaction cell inductively coupled plasma-mass spectrometry in time resolved mode. *Journal of analytical atomic spectrometry* 2012;27(9):1540-1548.

Aureli F, Ouerdane L, Bierla K, Szpunar J, Prakash NT, Cubadda F. Identification of selenosugars and other low-molecular weight selenium metabolites in high-selenium cereal crops. *Metallomics* 2012;4(9):968-978.

Baken S, Larsson MA, Gustafsson JP, Cubadda F, Smolders E. Ageing of vanadium in soils and consequences for bioavailability. *European journal of soil science* 2012;63(6):839–847.

Baldi A, Chiti L, Perra A, Cristofori M, Carozzi G, Biscaglia L, Antoniotti MC, Contoli B, Ferrelli RM, Penna L, Dittami A. Indagine qualitativa dei bisogni di informazioni degli operatori di distretto sulla popolazione ultra64enne. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(01):iii-iv.

Balestrieri E, Arpino C, Matteucci C, Sorrentino R, Pica F, Allessandrelli R, Coniglio A, Curatolo P, Rezza G, Macciardi F, Garaci E, Gaudi S, Sinibaldi-Vallebona P. HERVs expression in autism spectrum disorders. *PLoS One* 2012;7(11):e48831.

Barba M, Sobolev AP, Zobnina V, Bonaccorsi di Patti MC, Cervoni L, Spiezia MC, Schininà ME, Pietraforte D, Mannina L, Musci G, Polticelli F. Cupricyclins, novel redox-active metallopeptides based on conotoxins scaffold. *PLoS One* 2012;7(2):e30739.

Barbanti P, Fofi L, Dall'Armi V, Aurilia C, Egeo G, Vanacore N, Bonassi S. Rizatriptan in migraineurs with unilateral cranial autonomic symptoms: a double-blind trial. *Journal of headache and pain* 2012;13(5):407-414.

Barbaro MC, Salinetti S. Convegno La salute nell'astuccio. Dall'ISS spunti per un'azione didattica. Incontro con gli studenti delle scuole superiori. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 17 ottobre 2011. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(01):13-15.

Barbati C, Pierdominici M, Gambardella L, Malchiodi Albedi F, Karas RH, Rosano G, Malorni V, Ortona E. Cell surface estrogen receptor alpha is upregulated during subchronic metabolic stress and inhibits neuronal cell degeneration. *Plos One* 2012;7(7):e42339.

Barbetta A, Bedini R, Pecci R, Dentini M. Role of X-ray microtomography in tissue engineering. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(01):10-18.

Barillari G, Iovane A, Bacigalupo I, Palladino C, Bellino S, Leone P, Monini P, Ensoli B. Ritonavir or saquinavir impairs the invasion of cervical intraepithelial neoplasia cells via a reduction of MMP expression and activity. *AIDS* 2012;26(8):909-918.

Baroncelli S, Galluzzo MC, Weimer LE, Pirillo M, Volpe A, Mercuri A, Cavalli A, Fragola V, Monno L, Degli Antoni A, Ladisa N, Francisci D, Bucciardini R, Floridia M. Evolution of proviral DNA HIV-1 tropism under selective pressure of maraviroc-based therapy. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012;67(6):1479-1485.

Bartucci M, Svensson S, Romania P, Dattilo R, Patrizii M, Signore M, Navarra S, Lotti F, Biffoni M, Pilozzi E, Duranti E, Martinelli S, Rinaldo C, Zeuner A, Maugeri-Saccà M, Eramo A, De Maria R. Therapeutic targeting of Chk1 in NSCLC stem cells during chemotherapy. *Cell death and differentiation* 2012;19(5):768-778.

Beck R, Sprong H, Pozio E, Cacciò SM. Genotyping Giardia duodenalis isolates from dogs: lessons from a multi-locus sequence typing study. *Vector-borne and zoonotic diseases* 2012;12(3):206-213.

Bedini R, Pecci R, Notarangelo G, Zuppante F, Persico S, Di Carlo F. Microtomography evaluation of dental tissue wear surface induced by in-vitro simulated chewing cycles on human and composite teeth. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(01):65-70.

Bedini R. A new technology in biomedical engineering analysis: the 3Dimensional microtomography. Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(1):7-9.

Benagiano M, Munari F, Ciervo A, Amedei A, Rossi Paccani S, Mancini F, Ferrari M, Della Bella C, Ulivi C, D'Elios S, Baldari CT, Prisco D, De Bernard M, D'Elios MM. Chlamydophila pneumoniae phospholipase D (CpPLD) drives Th17 inflammation in human atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (PNAS) 2012;109(4):1222-1227.

Bernardo E, Colombo P, Cacciotti I, Bianco A, Bedini R, Pecci R, Pardun K, Treccani L, Rezwan K. Porous wollastonite-hydroxyapatite bioceramics from a preceramic polymer and micro- or nano-sized fillers. *Journal of the European Ceramic Society* 2012;32(2):399-408.

Berry A, Amrein I, Nötzli S, Lazic SE, Bellisario V, Giorgio M, Pelicci PG, Alleva E, Lipp HP, Cirulli F. Sustained hippocampal neurogenesis in females is amplified in P66Shc-/- mice, an animal model of healthy aging. *Hippocampus* 2012;22(12):2249-2259.

Berry A, Bellisario V, Capoccia S, Tirassa P, Calza A, Alleva E, Cirulli F. Social deprivation stress is a triggering factor for the emergence of anxiety- and depression-like behaviours and leads to reduced brain BDNF levels in C57BL/6J mice. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37(6):762—772.

Berry A, Bindocci E, Alleva E. NGF, brain and behavioral plasticity. *Neural plasticity* 2012;2012:784040.

Berry A, Borgi M, Terranova L, Chiarotti F, Alleva E, Cirulli F. Developing effective animal-assisted intervention programs involving visiting dogs for institutionalized geriatric patients: a pilot study. *Psychogeriatrics* 2012;12(3):143-150.

Bertini L, Proietti S, Aleandri MP, Mondello F, Sandini S, Caporale C, Caruso C. Modular structure of HEL protein from Arabidopsis reveals new potential functions for PR-4 proteins. *Biological chemistry* 2012;393(12):1533–1546.

Berto A, Baker JA, Mesquita JR, Nascimento MSJ, Banks M, Martelli A, Ostanello F, Angeloni G, Ruggeri FM, Di Bartolo I, Vasickova P, Diez-Valcarce M, Hernández M, Rodriguez-Lazaro D, van der Poel WH. Prevalence and transmission of hepatitis E virus in domestic swine populations in different European countries. *BMC research notes* 2012;5(1):190.

Blaauboer B, Boekelheide K, Clewell HJ, Daneshian M, Dingemans MML, Goldberg AM, Heneweer M, Jaworska JS, Kramer NI, Leist M, Seibert H, Testai E, Vandebriel RJ, Yager JD, Zurlo J. The use of biomarkers of toxicity for integrating in vitro hazard estimates into risk assessment for humans. *ALTEX* 2012;29(4):411-425.

Blasi B, D'Amici GM, D'Alessandro A, Grazzini G, Zolla L. Native analysis of plasma-derived clotting factor VIII concentrates: "sponge effect" and contaminants [abstract]. *Blood transfusion* 2012;10(1 Suppl):s171-s172.

Boadella M, Barasona JA, Pozio E, Montoro V, Vicente J, Gortazar C, Acevedo P. Spatio-temporal trends and risk factors for Trichinella species infection in wild boar (Sus scrofa) populations of central Spain: a long-term study. *International journal for parasitology* 2012;42(8):739-745.

Boccolini D, Toma L, Di Luca M, Severini F, Cocchi M, Bella A, Massa A, Mancini Barbieri F, Bongiorno G, Angeli L, Pontuale G, Raffaelli I, Fausto AM, Tamburro A, Romi R. Impact of environmental changes and human-related factors on the potential malaria vector, Anopheles labranchiae (Diptera: Culicidae), in Maremma, central Italy. *Journal of medical entomology* 2012;49(4):833-842.

Bochicchio F. Il rischio da radiazioni ionizzanti. *Le Scienze* 2012;(532):74-81.

Bogialli S, Nigro di Gregorio F, Lucentini L, Ferretti E, Ottaviani M, Ungaro N, Abis PP, Cannarozzi de Grazia M. Management of a toxic cyanobacterium bloom (Planktothrix rubescens) affecting an Italian drinking water basin: a case study. *Environmental science and technology* 2012;47(1):574-583.

Boirivant M, Cossu A. Inflammatory bowel disease. *Oral diseases* 2012;18(1):1-15.

Bonnin RA, Poirel L, Carattoli A, Nordmann P. Characterization of an IncFII plasmid enconding NDM-1 from Escherichia coli ST131. *Plos One* 2012;7(4):e34752.

Bonura A, Passantino R, Costa MA, Montana G, Melis M, Bondì ML, Butteroni C, Barletta B, Corinti S, Di Felice G, Colombo P. Characterization of a Par j 1/Par j 2 mutant hybrid with reduced allergenicity for immunotherapy of Parietaria allergy. *Clinical and experimental allergy* 2012;42(3):471–480.

Borgi M, Berry A, Cirulli F. L'agricoltura sociale come approccio innovativo nel campo della salute mentale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(04):3-5.

Borriello G, Lucibelli MG, Pesciaroli M, Carullo MR, Graziani C, Ammendola S, Battistoni A, Ercolini D, Pasquali P, Galiero G. Diversity of Salmonella spp. serovars isolated from the intestines of water buffalo calves with gastroenteritis. *BMC veterinary research* 2012;8:201.

Borsetti A, Maggiorella MT, Sernicola L, Bellino S, Ferrantelli F, Belli R, Fulgenzi D, Mee ET, Rose NJ, Cafaro A, Ensoli B, Titti F. Influence of MHC class I and II haplotypes on the experimental infection of Mauritian cynomolgus macaques with SHIV SF162P4cy. *Tissue antigens* 2012;80(1):36-45.

Brambilla D, Zamboni S, Federici C, Lugini L, Lozupone F, De Milito A, Cecchetti S, Cianfriglia M, Fais S. P-glycoprotein binds to ezrin at amino acid residues 139-242 in the FERM domain and plays a key role in the multidrug resistante of human osteosarcoma. *International journal of cancer* 2012;130(12):2824-2834.

Brambilla P, Fagnani C, Medda E, Picardi A, Alviti S, Arnofi A, Bellani M, Stazi MA. Genetic and environmental bases of the interplay between magical ideation and personality: a general population twin study [abstract]. *Twin research and human genetics* 2012;15(2):175-176.

Bravo E, D'Amore E, Ciaffoni F, Mammola CL. Evaluation of the spontaneous reversibility of carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis in rabbits. *Laboratory animals* 2012;46(2):122-128.

Bravo E, De Castro P, Napolitani F, Napolitano M, Rossi AM. La standardizzazione delle citazioni delle biobanche di ricerca: il contributo dell'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(03):11-14.

Bravo E, Palleschi S, Rossi B, Napolitano M, Tiano L, D'Amore E, Botham KM. Coenzyme Q metabolism is disturbed in high fat diet-induced non alcoholic fatty liver disease in rats. *International journal of molecular sciences* 2012;13(2):1644-1657.

Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, Mangone L, Francisci S, EUROCARE Working Group. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EUROCARE study. *International journal of cancer* 2012;131(7):1649-1658.

Brera C, Debegnach F, De Santis B. Primi risultati dello studio sull'esposizione alle micotossine. *Celiachia notizie* 2012;31(3):62-63.

Brescianini S, Cotichini R, Arduino S, Ghirri P, Bedetti F, Giuffrè M, Bua J, Cardiello V, Magaldi R, Giampietro S, Rovelli I, Stazi MA, MUBICOS Working Group. Obstetric and perinatal outcomes of ART vs spontaneous twins: results from the MUBICOS cohort [abstract]. *Twin research and human genetics* 2012;15(2):176.

Brescianini S, Cotichini R, Nisticò L, Madrigali L, Serino L, D'Ippolito C, Toccaceli V, Magrelli A, Ghirri P, Stazi MA. Folic acid supplementation before conception and chance of a twin pregnancy; preliminary results from an Italian case-control study [abstract]. *Twin research and human genetics* 2012;15(2):177.

Brescianini S, Cotichini R, Toccaceli V, Alviti S, Arduino S, Ghirri P, Cimatti AG, Giuffrè M, Bua J, Cardiello V, Magaldi R, Giampietro S, Rovelli I, Stazi MA, MUBICOS Working Group. Complicazioni in gravidanza ed esiti neonatali in gemelli bicoriali concepiti spontaneamente e tramite PMA: risultati della coorte MUBICOS [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(5, 5 Suppl):119-120.

Brescianini S, Fagnani C, D'Ippolito C, Alviti S, Medda E, Serino L, Ferri M, Stazi MA. Infezioni respiratorie precoci: fattori genetici, ambiente familiare e fumo passivo [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;35(5, Suppl 5):26.

Brescianini S, Giampietro S, Cotichini R, Lucchini R, De Curtis M. Genetic and environmental components of neonatal weight gain in preterm infants. *Pediatrics* 2012;129(2):e455-459.

Brown P, Brandel JP, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, Ladogana A, Pocchiari M, Leschek EW, Schonberger LB. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerging infectious diseases* 2012;18(6):901-907.

Bucciardini R, D'Ettorre G, Baroncelli S, Ceccarelli G, Parruti G, Weimer LE, Fragola V, Galluzzo CM, Pirillo MF, Lucattini S, Bellagamba R, Francisci D, Ladisa N, Degli Antoni A, Guaraldi G, Manconi PE, Vullo V, Preziosi R, Cirioni O, Verucchi G, Floridia M, ISS-NIA Study Group. Virological failure at one year in triple-class experienced patients switching to raltegravir-based regimens is not predicted by baseline factors. *International journal of STD and AIDS* 2012;23(7):459-463.

Budin-Ljøsne I, Harris JR, Kaye J, Knoppers Bartha M, Tassé AM, Bravo E, Cambon-Thomsen A, Eriksson M, Ohm Kyvik K, Litton J, Perola M, Rial-Sebbag E. ELSI challenges and strategies of national biobank infrastructures. *Norsk epidemiologi* 2012;21(2):155-160.

Businaro R, Tagliani A, Buttari B, Profumo E, Ippoliti F, Di Cristofano C, Capoano R, Salvati B, Riganò R. Cellular and molecular players in the atherosclerotic plaque progression. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2012;1262(1):134-141.

Buttari B, Profumo E, Cuccu B, Straface E, Gambardella L, Malorni V, Genuini I, Capoano R, Salvati B, Riganò R. Erythrocytes from patients with carotid atherosclerosis fail to control dendritic cell maturation [letter]. *International journal of cardiology* 2012;155(3):484-486.

Cacchi S, Caponetti E, Casadei MA, Di Giulio A, Fabrizi G, Forte G, Goggiamani A, Moreno S, Paolicelli P, Petrucci F, Prastaro A, Saladino ML. Suzuki-Miyaura cross-coupling of arenediazonium salts catalyzed by alginate/gellan-stabilized palladium nanoparticles under aerobic conditions in water. *Green chemistry* 2012;14(2):317-320.

Cacciò SM, Sannella AR, Manuali E, Tosini F, Sensi M, Crotti D, Pozio E. Pigs are a natural host of Dientamoeba fragilis genotypes found in humans. *Emerging infectious diseases* 2012;18(5):838-841.

Calcinotto A, Filippazzi P, Grioni M, Iero M, De Milito A, Ricupito A, Cova A, Canese R, Jachetti E, Rossetti M, Huber V, Parmiani G, Generoso L, Santinami M, Borghi M, Fais S, Bellone M, Rivoltini L. Modulation of microenvironment acidity reverses anergy in human and murine tumor-infiltrating T lymphocytes. *Cancer research* 2012;72(11):2746-2756.

Calizzani G, Arcieri R. Clinical and organisational aspects of haemophilia care: the patients' view [letter]. *Blood transfusion* 2012;10(1):110-111.

Caloni F, Cortinovis C, Pizzo F, De Angelis I. Aflatoxin M1 in vitro transport on human intestinal Caco-2/TC7 cells. *Frontiers in predictive toxicity* 2012;3:111.

Calteri D, Catalano L, Cicchetti A, Ceccarelli A, Grazzini G. Costi di produzione degli emocomponenti labili e prezzo unitario di cessione tra servizi sanitari pubblici [abstract]. *Blood transfusion* 2012;10(1 Suppl):s312.

Calugi C, Trabocchi A, De Bernardis F, Arancia S, Navarra P, Cauda R, Cassone A, Guarna A. Bicyclic peptidomimentics targeting secreted aspartic protease 2 (SAP2) from Candida albicans reveal a constrained inhibitory chemotype. *Bioorganic & medicinal chemistry* 2012;20(24):7206-7213.

Camoni L, Raimondo M, Regine V, Salfa MC, Boros S, Pugliese L, Suligoi B. Criticità e punti di forza del sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(12):3-9.

Campisi E, Cardone F, Graziano S, Galeno R, Pocchiari M. Role of proteomics in understanding prion infection. *Expert review of proteomics* 2012;96(6):649-666.

Campolongo P, Ratano P, Manduca A, Scattoni ML, Palmery M, Trezza V, Cuomo V. The endocannabinoid transport inhibitor AM404 differentially modulates recognition memory in rats depending on environmental aversiveness. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2012;6:11.

Cancedda R, Yi L, Ruggiu A, Tavella S, Biticchi R, Santucci D, Schwartz S, Ciparelli P, Falcetti G, Tenconi C, Cotronei V, Pignataro S. The mice drawer system (MDS) experiment and the space endurance record-breaking mice. *PLoS One* 2012;7(5):e32243.

Candido A, Taffon S, Chionne P, Pisani G, Madonna E, Dettori S, Hamza A, Valdarchi C, Bruni R, Ciccaglione AR. Diagnosis of HEV infection by serological and real-time PCR assays: a study on acute non-A-C hepatitis collected from 2004 to 2010 in Italy. *BMC research notes* 2012;5(1):297.

Canese R, Pisanu ME, Mezzanzanica D, Ricci A, Paris L, Bagnoli M, Valeri B, Spada M, Venditti M, Cesolini A, Rodomonte A, Giannini M, Canevari S, Podo F, Iorio E. Characterization of in vivo ovarian cancer models by quantitative 1H magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *NMR in biomedicine* 2012;25(4):632-642.

Canese R, Porcari P, Altabella L, Zoratto F, De Pasquale F, Laviola G, Adriani W. Long term effects of developmental exposure to LP211, a new serotonin 7 receptor (5-HT7) agonist [abstract]. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2012;20:3142.

Capoluongo E, Concolino P, Piccardi M, Marangoni D, Mello E, Minnella AM, Savastano C, Fadda A, Zuppi C, Bisti S, Falsini B. Retinal function and CFH-ARMS2 polymorphisms analysis: a pilot study in Italian AMD patients. *Neurobiology of aging* 2012;33(8):1852.e5-1852.e12.

Capozzi A, Mantuano E, Matarrese P, Saccomanni G, Manera C, Mattei V, Gambardella L, Malorni W, Sorice M, Misasi R. A new 4-phenyl-1,8-naphthyridine derivative affects carcinoma cell proliferation by impairing cell cycle progression and inducing apoptosis. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* 2012;12(6):653-62.

Caprari P, Panicale S, Tarzia A, Meo D, Girelli G, Grazzini G, Toccacieli L, Formisano G, Molinari A. Profili emoreologici e morfologici di eritrociti con sferocitosi ereditaria durante la conservazione [abstract]. *Blood transfusion* 2012;10(1 Suppl):s200.

Capucci A, Calcagnini G, Mattei E, Triventi M, Bartolini P, Biancalana G, Gargaro A, Puglisi A, Censi F. Daily distribution of atrial arrhythmic episodes in sick sinus syndrome patients: implications for atrial arrhythmia monitoring. *Europace* 2012;14(8):1117-1124.

Caputo V, Cianetti L, Niceta M, Carta C, Ciolfi A, Bocchinfuso G, Carrani E, Dentici ML, Biamino E, Belligni E, Garavelli L, Boccone L, Melis D, Generoso A, Gelb BD, Stella L, Silengo M, Dallapiccola B, Tartaglia M. A restricted spectrum of mutations in the SMAD4 tumor-suppressor gene underlies Myhre syndrome. *American journal of human genetics* 2012;90(1):161-169.

Carannante A, Latini A, Cusini M, Matteelli A, Dal Conte I, Ghisetti V, D'Antuono A, Cavrini F, Antonetti R, Stefanelli P. Update on antimicrobial susceptibility and genotype of Neisseria gonorrhoeae isolated in Italy. Diagnostic microbiology and infectious disease 2012;72(3):288-290.

Carannante A, Prignano G, Cusini M, Matteelli A, Dal Conte I, Ghisetti V, D'Antuono A, Cavrini F, Antonetti R, Stefanelli P. Cefixime and ceftriaxone susceptibility of Neisseria gonorrhoeae in Italy from 2006 to 2010. *Clinical microbiology and infection* 2012;18(6):558-564.

Carannante A, Stefanelli P, Gruppo di studio per l'antibiotico-resistenza in gonococco. Antibiotic-resistant of Neisseria gonorrhoeae in Italy from 2003-2011: characterization of multidrug-resistant isolates. 18. *International Pathogenic Neisseria Conference* (IPNC) 2012. Abstracts 2012;

Carannante A, Stefanelli P, Gruppo di studio per l'antibiotico-resistenza in gonococco. Neisseria gonorrhoeae antibiotico-resistente: risultati del periodo 2003-2011. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(05):11-16.

Carattoli A, Villa L, Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Evolution of IncA/C blaCMY-2-carrying plasmids by acquisition of the blaNDM-1 carbapenemase gene. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56(2):783-786.

Carbone S, Gumina S, Arceri V, Campagna V, Fagnani C, Postacchini F. The impact of preoperative smoking habit on rotator cuff tear: cigarette smoking influences rotator cuff tear sizes. *Journal of shoulder and elbow surgery* 2012;21(1):56-60.

Cardinale A, Racaniello M, Saladini S, De Chiara G, Mollinari C, de Stefano MC, Pocchiari M, Garaci E, Merlo D. Sublethal doses of ß-amyloid peptide abrogate DNA-dependent protein kinase activity. *Journal of biological chemistry* 2012;287(4):2618-2631.

Cardines R, Giufrè M, Pompilio A, Fiscarelli E, Ricciotti G, Di Bonaventura G, Cerquetti M. Haemophilus influenzae in children with cystic fibrosis: antimicrobial susceptibility, molecular epidemiology, distribution of adhesins and biofilm formation. *International journal of medical microbiology* 2012;302(1):45-52.

Cardona F, Baglioni V, Silvestri PR, Chiarotti F. Self-, parent-, and teacher-reported behavioral symptoms in youngsters with Tourette syndrome: A case-control study [letter]. *European journal of paediatric neurology* 2012;16(2):213-214.

Cardone F, Simoneau S, Arzel A, Puopolo M, Berardi VA, Abdel-Haq H, Galeno R, De Pascalis A, Sbriccoli M, Graziano S, Valanzano A, Porte P, Diringer H, Brown P, Flan B, Pocchiari M. Comparison of nanofiltration efficacy in reducing infectivity of centrifuged versus ultracentrifuged 263K scrapie-infected brain homogenates in "spiked" albumin solutions. *Transfusion* 2012;52(2):953-962.

Carella C, Cozzi E, Di Ciaccio P, Nanni Costa A. Transplantation of non-nationals and non-residents in the countries of the Council of Europe: results of a survey conducted in the context of the initiatives of the European Committee on Organ Transplantation (CD-P-TO). *Newsletter transplant* 2012;17(1):84-87.

Cargnelli M, Bazzi M, Beer G, Berucci C, Bombelli L, Bragadireanu AM, et al, Ghio F, Girolami B. Results from the kaonic hydrogen X-ray measurement at DAFNE and outlook to future experiments. *Hyperfine interactions* 2012;209:121-126.

Carnevale D, Mascio G, D'Andrea I, Fardella V, Bell RD, Branchi I, Pallante F, Zkolovic B, ShiDu YS, Lembo G. Hypertension induces brain ß-amyloid accumulation, cognitive impairment, and memory deterioration through activation of receptor for advanced glycation end products in brain vasculature. *Hypertension* 2012;60(1):188-197.

Carollo M, Palazzo R, Bianco M, Smits K, Mascart F, Ausiello CM. Antigen-specific responses assessment for the evaluation of Bordetella pertussis T cell immunity in humans. *Vaccine* 2012;30(9):1667-1674.

Carrà G, Bartoli F, Carretta D, Scafato E, Clerici M, Mann K. Perchè è importante una federazione europea delle società delle tossicodipendenze? *Quaderni italiani di psichiatria* 2012;31(4):201-204.

Carradori S, Cirilli R, Dei Cicchi S, Ferretti R, Menta S, Pierini M, Secci D. 3-methylcyclohexanone thiosemicarbazone: determination of E/Z isomerization barrier by dynamic high-performance liquid chromatography, configuration assignment and theoretical study of the mechanisms involved by the spontaneous, acid and base catalyzed processes. *Journal of chromatography A* 2012;1269:168-177.

Carrozzi G, Ferrari D, Sampaolo L, Bolognesi L, Bertozzi N, Silvi G, Baldissera S, Campostrini S, D'Argenzio A, Fateh-Moghadam P, Ferrante G, Minardi V, Possenti V, Quarchioni E, Trinito MO, Vasselli S, Salmaso S. Promozione della sicurezza e percezione del rischio in ambito lavorativo. I dati della sorveglianza Passi 2010-11. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(02):i-ii.

Carta MG, Aguglia E, Balestrieri M, Calabrese JR, Caraci F, Dell'Osso L, Di Sciascio G, Drago F, Faravelli C, Lecca ME, Moro MF, Nardini M, Palumbo G, Hardoy MC. The lifetime prevalence of bipolar disorders and the use of antidepressant drugs in bipolar depression in Italy. *Journal of affective disorders* 2012;136(3):775-780.

Caruso LB, Giuliani A, Colosimo A. Allosteric transitions of proteins studied by topological networks: a preliminary investigation on human hemoglobin [letter]. *Biophysics and bioengineering letters* 2012;5(1):1-10.

Carvalho A, Cunha C, Iannitti RG, Casagrande A, Bistoni F, Aversa F, Romani L. Host defense pathways against fungi: the basis for vaccines and immunotherapy. *Frontiers in microbiology* 2012;3:176.

Caserta L, Missineo L, Casile G, Vacalebre C, Scudo P, Pendino GM, Mele A. Studi di popolazione in Calabria: i risultati della collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità e L'Associazione calabrese di epatologia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(12):iii-iv.

Casorelli I, Bossa C, Bignami M. DNA damage and repair in human cancer: molecular mechanisms and contribution to therapy-related leukemias. *International journal of environmental research and public health* 2012;9(8):2636-2657.

Castellanos ME, Bardají A, Menegon M, Mayor A, Desai M, Severini C, Menéndez C, Padilla N. Plasmodium vivax congenital malaria in an area of very low endemicity in Guatemala: implications for clinical and epidemiological surveillance in a malaria elimination context. *Malaria journal* 2012;11:411.

Casulli A, Interisano M, Sreter T, Chitimia L, Kirkova Z, La Rosa G, Pozio E. Genetic variability of Echinococcus granulosus sensu stricto in Europe inferred by mitochondrial DNA sequences. *Infection, genetics and evolution* 2012;12(12):377-383.

Catalano L, Calteri D, Facco G, Piccinini V, Pupella S, Calizzani G, Vaglio S, Profili S, Silvioli G, Amori E, Pace V, Rosini R, Di Minco L, Grazzini G. Sistema informativo dei servizi trasfusionali (SISTRA): stato dell'arte [abstract]. *Blood transfusion* 2012;10(1 Suppl):s306.

Cavaliere C, Cirillo G, Bianco MR, Adriani W, De Simone A, Leo D, Perrone Capano C, Papa M. Methylphenidate administration determines enduring changes in neuroglial network in rats. *European neuropsychopharmacology* 2012;22(1):53-63.

Cavalieri F, Zhou M, Tortora M, Baldassarri L, Ashokkumar M. Methods of preparation of multifunctional microbubbles and their in vitro/in vivo assessment of stability, functional and structural properties. *Current pharmaceutical design* 2012;18(15):2135-2151.

Ceccanti M, Mancinelli R, Tirassa P, Laviola G, Rossi S, Romeo M, Fiore M. Early exposure to ethanol or red wine and long-lasting effects in aged mice. A study on nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor. *Neurobiology of aging* 2012;33(2):359-367.

Ceccarini A, Della Seta M. Attitude and practice of ISS Italian researchers towards indexing their publications with MeSH. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2012;8(2):29-32.

Celentano A, Sesana F, Settimi L, Milanesi G, Assisi F, Bissoli M, Borghini R, Della Puppa T, Di Masi V, Ferruzzi M, Moro P, Rebutti I, Travaglia A, Davanzo F. Accidental exposure to liquidi detergent capsules [abstract]. *Clinical toxicology* 2012;50:353.

Cenci A, Tavoschi L, D'Avenio G, Narino MP, Becattini S, Bernasconi D, Chiappi M, La Torre L, Sukati H, Vardas E, Lo Presti A, Cella E, Ciccozzi M, Picconi O, Monini P, Ensoli B, Buttò S. Characterization of variable regions of Gp120 protein from HIV-1 subtype C virus variants obtained from individuals at different disease stages in Sub-Saharan Africa. *Journal of Aids and clinical research* 2012;S8:006.

Censi F, Calcagnini G, Bartolini P, Ricci RP, Santini M. Quantification of not-dipolar components of atrial depolarization by principal component analysis of the P-wave. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(02):125-131.

Censi F, Caleagnini G, Corazza I, Mattei E, Triventi M, Bartolini P, Boriani G. On the resolution of ECG acquisition systems for reliable analysis of the P-wave. *Physiological measurement* 2012;33(2):N11-N17.

Censi F, Mattei E, Triventi M, Bartolini P, Calcagnini G. Radiofrequency identification and medical devices: the regulatory framework on electromagnetic compatibility. Part I: medical devices. *Expert review of medical devices* 2012;9(3):283-288.

Cerino S, Cirulli F, Seripa S. La riabilitazione psichiatrica negli esordi schizofrenici: valutazioni preliminari per una validazione scientifica [abstract]. *Journal of psychopathology* 2012;18(S1):S158.

Chaligiannis I, Lalle M, Pozio E, Sotiraki S. Anisakidae infection in fish of the Aegean Sea. *Veterinary parasitology* 2012;184(2-4):362-366.

Chiantore MV, Vannucchi S, Accardi R, Tommasino M, Percario ZA, Vaccari G, Affabris E, Fiorucci G, Romeo G. Interferon-ß induces cellular senescence in cutaneous human papilloma virus-transformed human keratinocytes by affecting p53 transactivating activity. *PLoS One* 2012;7(5):e36909.

Chinello P, Cicalini S, Pichini S, Pacifici R, Tempestilli M, Petrosillo N. Sildenafil plasma concentrations in two HIV patients with pulmonary hypertension treated with ritonavir-boosted protease inhibitors. *Current HIV research* 2012;10(2):162-164.

Chiodi V, Uchigashima M, Beggiato S, Ferrante A, Armida M, Martire A, Potenza RL, Ferraro LN, Tanganelli S, Watanabe M, Domenici MR, Popoli P. Unbalance of CB1 receptors expressed in GABAergic and glutamatergic neurons in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurobiology of disease* 2012;45(3):983-991.

Choi SR, Howell OW, Carassiti D, Magliozzi R, Gveric D, Muraro P, Nicholas R, Roncaroli F, Reynolds R. Meningeal inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2012;135(Pt 10):2925-2937.

Ciarlo L, Manganelli V, Matarrese P, Garofalo T, Tinari A, Gambardella L, Marconi M, Grasso M, Misasi R, Sorice M, Malorni V. Raft-like microdomains play a key role in mitochondrial impairment in lymphoid cells from patients with Huntington's disease. *Journal of lipid research* 2012;53(10):2057-2068.

Ciccozzi M, Equestre M, Costantino A, Marascio N, Quirino A, Lo Presti A, Cella E, Bruni R, Liberto MC, Focà A, Pisani G, Zehender G, Ciccaglione AR. Hepatitis C virus genotype 4d in southern Italy: reconstruction of its origin and spread by a phylodynamic analysis. *Journal of medical virology* 2012;84(10):1613-1619.

Cimmino MA, Masocco M, Torre M. Hospital admission for rheumatoid arthritis dwindled in Italy between 2001 and 2008 [letter]. *Rheumatology* 2012;51(1):200.

Ciusa ML, Furi L, Knight D, Decorosi F, Fondi M, Raggi C, Coelho JR, Aragones L, Moce L, Visa P, Freitas AT, Baldassarri L, Fani R, Viti C, Orefici G, Martinez JL, Morrissey I, Oggioni MR, BIOHYPO Consortium. A novel resistance mechanism to triclosan which suggests horizontal gene transfer and demonstrates a potential selective pressure for reduced biocide susceptibility in clinical strains of Staphylococcus aureus. *International journal of antimicrobial agents* 2012;40(3):210-220.

Clerici F, Ghiretti R, Pomati S, Cucumo V, Vanacore N, Cappa SF, Mariani C. Does free and cued selective reminding test (FCSRT) predict the progression of MCI to dementia in clinical practice? [abstract]. *Neurological sciences* 2012;33(Suppl):S298-S299.

Clerici F, Vanacore N, Elia A, Spila Alegiani S, Pomati S, Da Cas R, Raschetti R, Mariani C, Memantine Lombardy Study Group. Memantine effects on behaviour in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a post-marketing surveillance study. *Neurological sciences* 2012;33(1):23-31.

Codita A, Mohammed AH, Willuweit A, Reichelt A, Alleva E, Branchi I, Cirulli F, Colacicco G, Voikar V, Wolfer DP, Buschmann FJU, Lipp HP, Vannoni E, Krackow S. Effects of spatial and cognitive enrichment on activity pattern and learning performance in three strains of mice in the IntelliMaze. *Behavior genetics* 2012;42(3):449-460.

Cofini V, Minardi V, Diodati G, Mirante N, Mancini C, Carbonelli A, Gigantesco A, Trinito MO, Tarolla E, D'Argenio P, Salmaso S, Granchelli C. Midterm consequences on health of the earthquake of 6 April 2009, in l'Aquila, (Italy), assessed by the behavioural risk factor surveillance system PASSI [abstract]. *Chronic diseases and injuries in Canada* 2012;32(1 Suppl):1.

Colasanti T, Alessandri C, Capozzi A, Sorice M, Delunardo F, Longo A, Pierdominici M, Conti F, Truglia S, Siracusano A, Valesini G, Ortona E, Margutti P. Autoantibodies specific to a peptide of ß2-glycoprotein I cross-react with TLR4 inducing a pro-inflammatory phenotype in endothelial cells and monocytes. *Blood* 2012;120(16):3360-3370.

Colasanti T, Maselli A, Conti F, Sanchez M, Alessandri C, Barbati C, Vacirca D, Tinari A, Chiarotti F, Giovannetti A, Franconi F, Valesini G, Malorni V, Pierdominici M, Ortona E. Autoantibodies to estrogen receptor a interfere with T lymphocyte homeostasis and are associated with disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 2012;64(3):778-787.

Colone M, Mastrangelo N, Girolamo A, Cerqua L, Mondello F, Toccacieli L, Sandini S, Stringaro A. Modificazioni ultrastrutturali indotte dall'olio essenziale di Melaleuca Alternifolia su ceppi di Candida albicans. *Piante medicinali* 2012;11:101-103.

Colucci A, Luzi I, Gallo P, Luzi AM, Petrosillo N. Genitorialità e infezione da HIV. Risultati di un'indagine nazionale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(05):3-6.

Comba P, Pirastu R, Conti S, De Santis M, Iavarone I, Marsili G, Mincuzzi A, Minelli G, Manno V, Minerba S, Musmeci L, Rashid I, Soggiu ME, Zona A. Ambiente e salute a Taranto: studi epidemiologici e indicazioni di sanità pubblica. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(6):305-320.

Cometa MF, Fortuna S, Palazzino G, Volpe MT, Rengifo Salgado E, Nicoletti M, Tomassini L. New cholinesterase inhibiting bisbenzylisoquinoline alkaloids from Abuta grandifolia. *Fitoterapia* 2012;83(3):476-480.

Cometa MF, Fortuna S, Palazzino G, Volpe MT, Rengifo Salgado E, Nicoletti M, Tomassini L. New cholinesterase inhibiting bisbenzylisoquinoline alkaloids from Abuta grandifolia. *Fitoterapia* 2012;83(3):476-480.

Condello M, Lista P, Bozzuto G, Meschini S. Analisi della tossicità indotta da nanoparticelle da ossido di zinco utilizzate in cosmesi e farmacologia. *Biologi italiani* 2012;42(5):30-39.

Condello M, Lista P, Bozzuto G, Meschini S. Analisi della tossicità indotta da nanoparticelle di ossido di zinco utilizzate in cosmesi e farmacologia. *Biologi italiani* 2012;43(5):30-39.

Conti F, Alessandri C, Perricone C, Scrivo R, Rezai S, Ceccarelli F, Spinelli FR, Marianetti M, Concetta M, Ortona E, Valesini G. Neurocognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies, disease activity and chronic damage. *Plos One* 2012;7(3):e33824.

Conti ME, Finoia MG, Bocca B, Mele G, Alimonti A, Pino A. Atmospheric background trace elements deposition in Tierra del Fuego region (Patagonia, Argentina), using transplanted Usnea barbata lichens. *Environmental monitoring and assessment* 2012;184(1):527-538.

Contoli B, Ferrelli R, Antoniotti MC, Baldi A, Bianco E, Biscaglia L, Carrozzi G, Chiti L, Cristofori M, De Luca AMC, Di Fiandra T, Dittami A, Penna L, Possenti V, Scardetta P, Perra A. L'anziano "risorsa"

nel sistema di sorveglianza Passi d'Argento, 2010. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(05):iii-iv.

Corallini A, Mazzoni E, Taronna A, Manfrini M, Carandina G, Guerra G, Guaschino R, Vaniglia F, Magnani C, Casali F, Dolcetti R, Palmonari C, Rezza G, Martini F, Barbanti-Brodano G, Tognon M. Specific antibodies reacting with simian virus 40 capsid protein mimotopes in serum samples from healthy blood donors. *Human immunology* 2012;73(5):502-510.

Costa G, Marra M, Salmaso S, Gruppo AIE su crisi e salute. Gli indicatori di salute ai tempi della crisi in Italia. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(6):337-366.

Crebelli R, Leopardi P. Long-term risks of metal contaminants in drinking water: a critical appraisal of guideline values for arsenic and vanadium. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(04):354-361.

Creti R, Imperi M, Pataracchia M, Alfarone G, Recchia S, Baldassarri L. Identification and molecular characterization of a S. agalactiae strain lacking the capsular locus. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 2012;31(3):233–235.

Cristaudo A, Forte G, Bocca B, Petrucci F, Muscardin L, Trento E, Di Carlo A. Permanent tattoos: evidence of pseudolymphoma in three patients and metal composition of the dyes. *European journal of dermatology* 2012;22(6):776-780.

Crocetti E, Trama A, Stiller CA, Caldarella A, Soffietti R, Jaal J, Weber DC, Ricardi U, Slowinski J, Brandes A, RARECARE Working Group. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *European journal of cancer* 2012;48(10):1532-1542.

Croci L, Suffredini E, Di Pasquale A, Cozzi L. Detection of norovirus and feline Calicivirus in spiked molluscs subjected to heat treatments. *Food control* 2012;25(1):17-22.

Croci L. Il rischio Norovirus: contaminazione, controlli e misure di prevenzione. *Alimenti & bevande: igiene, sicurezza, controlli* 2012;14(8):30-34.

Croia C, Serafini B, Bombardieri M, Kelly S, Humby F, Severa M, Rizzo F, Coccia EM, Migliorini P, Aloisi F, Pitzalis C. Epstein-barr virus persistence and infection of autoreactive plasma cells in synovial lymphoid structures in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;

Cruz-Zaragoza E, Marcazzò J, Della Monaca S, Boniglia C, Gargiulo R, Bortolin E. Thermoluminescence analysis of irradiated oyster shells. *Applied radiation and isotopes* 2012;71(Suppl):18-22.

Cubadda F, Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Turco AC, Mantovani A. Speciated urinary arsenic as a biomarker of dietary exposure to inorganic arsenic in residents living in high-arsenic areas in Latium, Italy. *Pure and applied chemistry* 2012;84(2):203-214.

Currà C, Pace T, Franke-Fayard B, Picci L, Bertuccini L, Ponzi M. Erythrocyte remodeling in Plasmodium berghei infection: the contribution of SEP family members. *Traffic* 2012;13(3):388-399.

D'Agostino M, Cook N, Di Bartolo I, Ruggeri FM, Berto A, Martelli F, Banks M, Vasickova P, Kralik P, Pavlik I, Kokkinos P, Vantarakis A, Söderberg K, Maunula L, Verhaelen K, Rutjes SA, de Roda Husman AM, Hakze R, van der Poel WH, Kaupke A, Kozyra I, Rzezutka A, Prodanov J, Lazic S, Petrovic T, Carratala A, Gironés R, Diez-Valcarce M, Hernández M, Rodrigues-Lazaro D. Multicenter collaborative trial evaluation of a method for detection of human adenoviruses in berry fruit. *Food analytical methods* 2012;5(1):1-7.

D'Alessandro A, Blasi B, D'Amici GM, Marrocco C, Grazzini G, Zolla L. Red blood cell populations in freshly drawn blood: application of proteomics and metabolomics to a decades-long biological issue [abstract]. *Blood transfusion* 2012;10(1 Suppl):s293.

Damiani G, Federico B, Silvestrini G, Bianchi CBNA, Anselmi A, Iodice L, Ronconi A, Navarra P, Da Cas R, Raschetti R, Ricciardi W. Impact of regional copayment policy on selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) consumption and expenditure in Italy. *European journal of clinical pharmacology* 2012;

D'Archivio M, Annuzzi G, Varì R, Filesi C, Giacco R, Scazzocchio B, Santangelo C, Giovannini C, Rivellese A, Masella R. Predominant role of obesity/insulin resistance in oxidative stress development. *European journal of clinical investigation* 2012;42(1):70-78.

D'Argenio P, Laurendi G, Minardi V, Quarchioni E, Vasselli S, Baldissera S. Fattori di rischio comportamentali nelle malattie respiratorie croniche, Italia (2007-09). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(05):i-ii.

D'Argenzio A, Ferrante G, Baldissera S, D'Argenio P, Bertozzi N, Minardi V, Possenti V, Quarchioni E, Masocco M, Salmaso S, Gruppo tecnico PASSI. Meno di un terzo dei malati cronici si vaccina contro l'influenza. Sistema di sorveglianza PASSI, dati raccolti in 138 ASL. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(1):67.

Darmanin T, Nativo P, Gilliland D, Ceccone G, Pascual C, De Berardis B, Guittard F, Rossi F. Microwave-assisted synthesis of silver nanoprisms/nanoplates using a "modified polyol process". *Colloids and surfaces A: Physicochemical and engineering aspects* 2012;395:145-151.

Davanzo F, Settimi L, Giordano F, Milanesi G, Urbani E, Cossa L, Sesana F, Ferruzzi M, Borghini R, Rebutti I. Surveillance of medication errors in Italy [abstract]. *Clinical toxicology* 2012;50(4):337.

De Angelis F, Bernardo A, Magnaghi V, Minghetti L, Tata AM. Muscarinic receptor subtypes as potential targets to modulate oligodendrocyte progenitor survival, proliferation, and differentiation. *Developmental neurobiology* 2012;72(5):713-728.

De Bernardis F, Amacker M, Arancia S, Sandini S, Gremion C, Moser C, Zurbriggen R, Cassone A. A virosomal vaccine against candidal vaginitis: immunogenicity, efficacy and safety profile in animal models. *Vaccine* 2012;30(30):4490-4498.

De Castro P, Marsili D, Modigliani S. Passato e futuro. Riflessioni dal IV Convegno "Storie e memorie dell'Istituto Superiore si Sanità". Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28 marzo 2012. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(04):15-18.

De Castro P, Marsili D, Poltronieri E, Agudelo Calderón C. Dissemination of public health information: key tools utilised by the NECOBELAC network in Europe and Latin America. *Health information and libraries journal* 2012;29(2):119-130.

De Castro P, Marsili D, Poltronieri E. Accesso aperto all'informazione, empowerment e cooperazione in sanità pubblica: le parole chiave del progetto NECOBELAC. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(5):236.

De Castro P. People are dying for lack of knowledge. Can EASE help to prevent this? *European science editing* 2012;38(4):98.

De Chiara G, Marcocci ME, Civitelli L, Piacentini R, Ripoli C, Garaci E, Grassi C, Palamara AT. HSV-1 and CNS: the long term effects of a lasting affair. *European journal of neurodegenerative diseases (EJND)* 2012;1(2):235-246.

De Chiara G, Marcocci ME, Sgarbanti R, Civitelli L, Ripoli C, Piacentini R, Grassi C, Garaci E, Palamara AT. Infectious agents and neurodegeneration. *Molecular neurobiology* 2012;46(3):614-638.

De Felice M, Morlino R, Ziemacki G. Esposizione alla formaldeide nelle abitazioni. Aspetti sanitari e normativi. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(04):6-9.

De Filippis B, Fabbri A, Simone D, Canese R, Ricceri L, Malchiodi Albedi F, Laviola G, Fiorentini C. Modulation of RhoGTPases improves the behavioral phenotype and reverses astrocytic deficits in a mouse model of Rett syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2012;37(5):1152-1163.

De la Calle Guntiñas MB, Baer I, Robouch P, Cordeiro F, Emteborg H, Baxter MJ, Brereton N, Raber G, Velèz D, Devesa V, Rubio R, Llorente-Mirandes T, Raab A, Feldmann J, Sloth JJ, Rasmussen RR, D'Amato M, Cubadda F. Is it possible to agree on a value for inorganic arsenic in food? The outcome of IMEP-112. *Analytical and bioanalytical chemistry* 2012;404(8):2475–2488.

De Luca A, Iannitti RG, Bozza S, Beau R, Casagrande A, D'Angelo C, Moretti S, Cunha C, Giovannini G, Massi-Benedetti C, Carvalho A, Boon L, Latgé J, Romani L. CD4(+) T cell vaccination overcomes defective cross-presentation of fungal antigens in a mouse model of chronic granulomatous disease. *Journal of clinical investigation* 2012;122(5):1816-1831.

De Ruvo M, Giuliani A, Paci P, Santoni D, Di Paola L. Shedding light on protein-ligand binding by graph theory: the topological nature of allostery. *Biophysical chemistry* 2012;165-166:21-29.

De Santis M, Gentile AE. Storie comuni di malattie rare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(03 Suppl 2):4-5.

De Santis M, Polizzi A, ed. La voce delle Associazioni/Patients' Associations speaking. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(03 Suppl 2):i-iv.

De Santis M, Polizzi A, ed. La voce delle Associazioni/Patients' Associations speaking. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(09 Suppl 1):i-iv.

De Vita D, Scipione L, Tortorella S, Mellini P, Di Rienzo B, Simonetti G, D'Auria FD, Panella S, Cirilli R, Di Santo R, Palamara AT. Synthesis and antifungal activity of a new series of 2-(1H-imidazol-1-yl)-1-phenylethanol derivatives. *European journal of medicinal chemistry* 2012;49:334-342.

Delfino D, Medda E, Alviti S, Ferri M, D'Ippolito C, Salemi M, Stazi MA. Internalizing and externalizing symptoms and alchohol use: a study on adolescent Italian twins [abstract]. *Twin research and human genetics* 2012;15(2):188.

Delibato E, Anniballi F, Sinibaldi-Vallebona P, Volpe G, Losio MN, De Medici D. Validation of a one day analytical diagnostic real-time PCR for detection of Salmonella in meat [abstract]. *Emirates journal of food and agriculture* 2012;24(Suppl):71.

Delibato E, Sinibaldi-Vallebona P, Anniballi F, Volpe G, Luzzi I, Losio MN, De Medici D. Validation of an optimized real-time pcr for the detection of pathogenic Yersinia enterocolitica in fresh and ready to eat vegetables [abstract]. *Emirates journal of food and agriculture* 2012;24(Suppl):72.

Delogu M, De Marco MA, Cotti C, Di Trani L, Raffini E, Puzelli S, Webster RG, Cassone A, Donatelli I. Human and animal integrated influenza surveillance: a novel sampling approach for an additional transmission way in the aquatic bird reservoir. *Italian journal of public health* 2012;9(2):29-35.

Delogu M, Piredda I, Pintore A, Cabras P, Cotti C, Ghetti G, Raffini E, De Marco MA. Avian influenza and animal health risk: conservation of endemic threatened wild birds in Sardinia Island. *Avian diseases* 2012;56(4, Suppl):1034-1039.

D'Ettorre G, Andreotti M, Ceccarelli G, Galluzzo MC, Mallano A, Massetti AP, Stella S, Amici R, Vella S, Mastroianni CM, Vullo V. The role of IL-15 in challenging Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Cytokine* 2012;57(1):54-60.

D'Ettorre G, Francone M, Mancone M, Ceccarelli G, Ascarelli A, Vullo F, Baroncelli S, Galluzzo CM, Catalano C, Strano S, Fedele F, Mastroianni CM, Palmisano L, Vullo V. Significant coronary stenosis

detected by coronary computed angiography in asymptomatic HIV-infected subjects. *Journal of infection* 2012;64(1):82-88.

Di Bari MA, Nonno R, Agrimi U. The mouse model for scrapie: inoculation, clinical scoring, and histopathological techniques. *Methods in molecular biology* 2012;849:453-471.

Di Bartolo I, Diez-Valcarce M, Vasickova P, Kralik P, Hernández M, Angeloni G, Ostanello F, Bouwknegt M, Rodrìguez-Làzaro D, Pavlik I, Ruggeri FM. Hepatitis E virus in pork production chain in Czech Republic, Italy and Spain, 2010. *Emerging infectious diseases* 2012;18(8):1282-1289.

Di Biasio F, Vanacore N, Fasano A, Modugno N, Gandolfi B, Lena F, Grillea G, Pietracupa S, Ruggieri S. Neuropsychology, neuroimaging or motor phenotype in diagnosis of Parkinson's disease-dementia: which matters most? *Journal of neural transmission* 2012;119(5):597-604.

Di Fabio R, Vanacore N, Davassi C, Serrao M, Casali C, Pierelli F. Scuba diving is not associated with high prevalence of headache. A cross-sectional study in men. *Headache* 2012;52(3):385-392.

Di Gennaro G, De Risi M, Quarato P, Sparano A, Mascia A, Grammaldo LG, Mendolesi G, Esposito V, Picardi A. Prognostic significance of serial postoperative EEG in extratemporal lobe epilepsy surgery. *Clinical neuropathology* 2012;123(12):2346-2351.

Di Gennaro G, Picardi A, Sparano A, Mascia A, Meldolesi GN, Grammaldo LG, Esposito V, Quarato P. Seizure clusters and adverse events during pre-surgical video-EEG monitoring with a slow anti-epileptic drug (AED) taper. *Clinical neurophysiology* 2012;123(3):486-488.

Di Marco V, Mazzone P, Capucchio MT, Boniotti MB, Aronica V, Russo M, Fiasconaro M, Cifani N, Corneli S, Biasibetti E, Biagetti M, Pacciarini ML, Cagiola M, Pasquali P, Marianelli C. Epidemiological significance of the domestic black pig (Sus scrofa) in maintenance of bovine tuberculosis in Sicily. *Journal of clinical microbiology* 2012;50(4):1209-1218.

Di Muccio T, Veronesi F, Antognoni MT, Onofri A, Piergili Fioretti D; Gramiccia M. Diagnostic value of conjunctival swab sampling associated with nested PCR for different categories of dogs naturally exposed to Leishmania infantum infection. *Journal of clinical microbiology* 2012;50(8):2651-2659.

Di Paola L, Paci P, Santoni D, De Ruvo M, Giuliani A. Proteins as sponges: a statistical journey along protein structure organization principles. *Journal of chemical information and modeling* 2012;52(2):474-482.

Di Trani L, Porru S, Bonfanti L, Cordioli P, Cesana BM, Boni A, Scotto DCA, Arici C, Donatelli I, Tomao P, Vonesch N, De Marco MA. Serosurvey against H5 and H7 avian influenza viruses in Italian poultry workers. *Avian diseases* 2012;56(4, Suppl):1068–1071.

D'Ilio S, Alessandrelli M, Nania MA, Izzo P, Malaguti Aliberti L, Marcello I, Di Prospero Fanghella P. The Italian Helpdesk under the Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP): three-year activity and experience (2009-2011). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(03):272-276.

D'Ilio S, Di Rosa M, Nania MA, Di Prospero Fanghella P. The national CLP helpdesk and its function in the European network of HelpNet. *Italian journal of occupational and environmental hygiene* 2012;3(2):116-121.

D'Ilio S, Nania MA, Di Prospero Fanghella P. La rete degli helpdesk nazionali del Regolamento CLP (classification, labelling and packaging) in Europa. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(09):14-16.

Donati S, Giambi C, Declich S, Salmaso S, Filia A, Ciofi Degli Atti M, Alibrandi MP, Brezzi S, Carozzi F, Collina N, Franchi D, Lattanzi A, Meda M, Minna MC, Nannini R, Gallicchio G, Bella A, PreGio

Working Group. Knowledge, attitude and practice in primary and secondary cervical cancer prevention among young adult Italian women. *Vaccine* 2012;30(12):2075-2082.

Donati S, Senatore S, Lauria L. Does this study provide convincing evidence? [Comment on the following article, published in the March 2012 issue of PLoS Medicine: Planned vaginal birth or elective repeat Caesarean: patient preference restricted cohort with nested randomised trial]. *PLoS medicine* 2012;20 Mar 2012(posted online):

Donati S, Senatore S, Ronconi A, Regional Maternal Mortality Working Group. Obstetric near-miss cases among women admitted to intensive care units in Italy. *Acta obstetricia et gynecologica scandinavica* 2012;91(4):452-457.

Donati S, Senatore S, Ronconi A. Maternal mortality in Italy: a record-linkage study [abstract]. *International journal of gynecology & obstetrics* 2012;119(3 Suppl):S329.

Donati S, Senatore S, Ronconi A. Obstetric near-miss cases among women admitted to intensive care units in Italy [abstract]. *International journal of gynecology & obstetrics* 2012;119(3 Suppl):S329.

Dorléans F, Lévy-Bruhl D, Giambi C, D'Ancona F, La Torre G, Cotter S, Mereckiene J, Stefanoff P, Appelgren EC, Vaccine European New Integrated Collaboration Effort (VENICE II) Project Gatekeepers. Health technology assessments on human papillomavirus vaccinations in Europe: a survey from VENICE network. *Italian journal of public health* 2012;9(1):3-12.

Durrenberger PF, Fernando FS, Magliozzi R, Kashefi SN, Bonnert TP, Ferrer I, Seilhean D, Nait-Oumesmar B, Schmitt A, Gebicke-Haerter PJ, Falkai P, Grünblatt E, Palkovits M, Parchi P, Capellari S, Arzberger T, Kretzschmar HA, Roncaroli F, Dexter DT, Reynolds R. Selection of novel reference genes for use in the human central nervous system: a BrainNet Europe Study. *Acta neuropathologica* 2012;124(6):893-903.

Emerging Risk Factors Collaboration, Giampaoli S, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *New England journal of medicine* 2012;367(14):1310-1320.

European ALARA culture Working Group, Economides S, Hardeman F, Nuccetelli C, Risica S, Schieber C, Schmitt-Hannig A, Vermeersch F. Developing ALARA culture. *Nuclear engineering international* 2012;(Nov):20-21.

Facco G, Piccinini V, Pupella S, Catalano L, Vaglio S, Calizzani G, Grazzini G. Donazione di sangue: reazioni avverse e incidenti durante le procedure di raccolta negli anni 2009-2010 [abstract]. *Blood transfusion* 2012;10(1 Suppl):s232-s233.

Facco G, Piccinini V, Pupella S, Catalano L, Vaglio S, Calizzani G, Grazzini G. Qualità e sicurezza nella trasfusione di emocomponenti in Italia: effetti indesiderati nei riceventi 2009-2010 [abstract]. *Blood transfusion* 2012;10(1 Suppl):s232.

Facco G, Pupella S, Piccinini V, Catalano L, Vaglio S, Grazzini G. I dati italiani di emovigilanza [abstract]. *Blood transfusion* 2012;10(1 Suppl):s57-s58.

Faggioni G, Pomponi A, De Santis R, Masuelli L, Ciammaruconi A, Monaco F, Di Gennaro A, Marzocchella L, Sambri V, Lelli R, Rezza G, Bei R, Lista F. West Nile alternative open reading frame (N-NS4B/WARF4) is produced in infected West Nile Virus (WNV) cells and induces humoral response in WNV infected individuals. *Virology journal* 2012;9:283.

Fagnani C, Medda E, Toccaceli V, Salemi M, Arnofi A, Delfino D, Alessandri G, Stazi MA. Gli studi del Registro Nazionale Gemelli, tra epidemiologia e psicologia [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(5, 5 Suppl):125.

Fagnani C, Picardi A, D'Ippolito C, Tarolla E, Lega I, Toccaceli V, Brambilla P, Stazi MA. A twin study on the relationship between autistic-like traits and personality [abstract]. *Twin research and human genetics* 2012;15(2):193.

Falcón M, Pichini S, Joya J, Pujadas M, Sanchez A, Oriol V, Algar OG, Luna A, de La Torre R, Rotolo MC, Pellegrini M. Maternal hair testing for the assessment of fetal exposure to drug of abuse during early pregnancy: comparison with testing in placental and fetal remains. *Forensic science international* 2012;218(1-3):92-96.

Falcone G, Mazzola A, Michelini F, Bossi G, Censi F, Biferi MG, Minghetti L, Floridia G, Federico M, Musio A, Crescenzi M. Cytogenetic analysis of human cells reveals specific patterns of DNA damage in replicative and oncogene-induced senescence. *Aging cell* 2012;12(2):312-315.

Falkenhorst G, Simonsen J, Ceper TH, van Pelt W, de Valk H, Sadkowska-Todys M, Zota L, Kuusi M, Jernberg C, Rota MC, van Duynhoven Y, Krogfelt KA, Mølbak K. Serological cross-sectional studies on salmonella incidence in eight European countries: no correlation with incidence of reported cases. *BMC public health* 2012;12:523.

Falsaperla R, Andreuccetti D, Ardoino L, Barbieri E, Contessa GM, Pinto R, Polichetti A, Zoppetti N. Dosimetria numerica a bassa frequenza: risultati preliminari di un interconfronto tra diversi software. *Bollettino AIRP* 2012;171:179-188.

Falsini B, Galli-Resta L, Fadda A, Ziccardi L, Piccardi M, Iarossi G, Resta G. Long-term decline of central cone function in retinitis pigmentosa evaluated by focal electroretinogram. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012;53(12):7701-7709.

Fantini F, Porta D, Fano V, De Felip E, Senofonte O, Abballe A, D'Ilio S, Ingelido AM, Mataloni F, Narduzzi S, Blasetti F, Forastiere F. Indagini epidemiologiche sullo stato di salute della popolazione residente nell'area della Valle del Sacco. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(5, Suppl 4):44-52.

Farchi S, Di Lallo D, Culasso M, Rusconi F, Stazi MA, Forastiere F, Porta D, Richiardi L, Ronfani L, gruppo Piccolipiù. Il progetto PiccoliPiù: una coorte di nascita italiana, in network con altre coorti europee [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(5, 5 Suppl):117-118.

Farisco M, Petrini C. L'impatto della genetica e delle neuroscienze sul diritto. Alcune note su un recente caso. *Biologi italiani* 2012;42(3):42-45.

Farisco M, Petrini C. The impact of neuroscience and genetics on the law: a recent Italian case. *Neuroethics* 2012;5(3):317-319.

Fattorini L, Migliori G, Cassone A, Mustazzolu A, Piccaro G, Filippini P, Cirillo D, Borroni E, Italian Multicentre Study on Resistance to Antituberculosis Drugs (SMIRA) Group. Proficiency testing of first- and second-line anti-tuberculosis drugs in Italy. *European respiratory journal* 2012;39(5):1263-1266.

Fattorini L, Mustazzolu A, Piccaro G, Pardini M, Filippini P, Giannoni F, Migliori G, Sotgiu G, Borroni E, Cirillo DM, Italian Multicentre Study on Resistance to antituberculosis drugs (SMIRA) Group. Drug-resistant tuberculosis among foreign-born persons in Italy [letter]. *European respiratory journal* 2012;40(2):497-500.

Fauci A, Bonciani M, Guerra R. Quality of life, vulnerability and resilience: a qualitative study of the tsunami impact on the affected population of Sri Lanka. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(02):177-188.

Fava GA, Guidi J, Porcelli P, Rafanelli C, Bellomo A, Grandi S, Grassi L, Mangelli L, Pasquini P, Picardi A, Quartesan R, Rigatelli M, Sonino N. A cluster analysis-derived classification of psychological distress and illness behavior in the medically ill. *Psychological medicine* 2012;42(2):401-407.

Fazzo L, De Santis M, Minelli G, Bruno C, Zona A, Marinaccio A, Conti S, Comba P. Pleural mesothelioma mortality and asbestos exposure mapping in Italy. *American journal of industrial medicine* 2012;55(1):11-24.

Fazzo L, Minelli G, De Santis M, Bruno C, Zona A, Marinaccio A, Conti S, Pirastu R, Comba P. Mesothelioma mortality surveillance and asbestos exposure tracking in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(03):300-310.

Fecchi K, Travaglione S, Spadaro F, Quattrini A, Parolini I, Piccaro G, Raggi C, Fabbri A, Felicetti F, Carè A, Fiorentini C, Sargiacomo M. Human melanoma cells express FGFR/Src/Rho signaling that entails an adhesion-independent caveolin-1 membrane association. *International journal of cancer* 2012;130(6):1273-1283.

Ferrante G, Minardi V, Possenti V, Quarchioni E, Masocco M, Salmaso S, Braggion M, Campostrini S, Baldissera S, Gruppo tecnico PASSI. Fumo: prevalenza in calo per tutti, ma resta il divario tra categorie socioeconomiche [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(6):371.

Ferrelli R, Antoniotti MC, Baldi A, Bianco E, Biscaglia L, Carrozzi G, Chiti L, Contoli B, Cristofori M, Di Fiandra T, Dittami A, Penna L, Possenti V, Scardetta P, Perra A. PASSI d'Argento (Silvery Steps): a nationwide surveillance system for active ageing, Italy 2012 [abstract]. *European journal of public health* 2012;2(2 Suppl):245.

Ferrero GB, Picco G, Baldassarre G, Flex E, Isella C, Cantarella D, Corà D, Chiesa N, Crescenzio N, Timeus F, Merla G, Mazzanti L, Zampino G, Rossi C, Silengo M, Tartaglia M, Medico E. Transcriptional hallmarks of Noonan Syndrome and Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Human mutation* 2012;33(4):703-709.

Fiaschetti P, Pretagostini R, Stabile D, Peritore D, Oliveti A, Gabbrielli F, Cenci S, Ricci A, Vespasiano F, Grigioni WF. The use of neoplastic donors to increase the donor pool. *Transplantation proceedings* 2012;44(7):1848-1850.

Fiori V, Magnani M, Cianfriglia M. The expression and modulation of CEACAM1 and tumor cell transformation. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(02):161-171.

Floridia M, Ravizza M, Guaraldi G, Pinnetti C, Martinelli P, Tamburrini E, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Use of specific antiretroviral regimens among HIV-infected women in Italy at time of conception: 2001-2011 [letter]. *AIDS patient care and STDs* 2012;26(8):2012.

Floridia M, Ravizza M, Guaraldi G, Pinnetti C, Martinelli P, Tamburrini E, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Use of specific antiretroviral regimens among HIV-infected women in Italy at time of conception: 2001-2011 [letter]. *AIDS patient care and STDs* 2012;26(8):439-443.

Fofi L, Giugni E, Vadalà R, Vanacore N, Aurilia C, Egeo G, Pierallini A, Barbanti P. Cerebral transverse sinus morphology as detectd by MR venography in patients with chronic migraine. *Headache* 2012;52(8):1254-1261.

Fortes C, Mastroeni S, Sperati A, Lindau J, Farchi S, Franco F, Pacifici R, Zuccaro P, Mazzotti E, Pasquini P, Borgia P. The combination of depressive symptoms and smoking shorten life expectancy among the aged. *International psychogeriatrics* 2012;24(4):624-630.

Fortini P, Ferretti C, Pascucci B, Narciso L, Pajalunga D, Puggioni E, Castino R, Isidoro C, Crescenzi M, Dogliotti E. DNA damage response by single-strand breaks in terminally differentiated muscle cells and the control of muscle integrity. *Cell death and differentiation* 2012;19(11):1741-1749.

Foster N, Berndt A, Lalmanach A, Methner U, Pasquali P, Rychlik I, Velge P, Zhou X, Barrow P. Emergency and therapeutic vaccination - Is stimulating innate immunity an option ? *Research in veterinary science* 2012;93(1):7-12.

Francescangeli F, Patrizii M, Signore M, Federici G, Di Franco S, Pagliuca A, Baiocchi M, Biffoni M, Vitiani LR, Todaro M, De Maria R, Zeuner A. Proliferation state and polo-like kinase1 dependence of tumorigenic colon cancer cells. *Stem cells* 2012;30(9):1819-1830.

Franceschini D, Del Porto P, Piconese S, Trella E, Accapezzato D, Paroli M, Morrone S, Piccolella E, Spada E, Mele A, Sidney J, Sette A, Barnaba V. Polyfunctional type-1, -2, and -17 CD8+ T cell responses to apoptotic self-antigens correlate with the chronic evolution of hepatitis C virus infection. *PLoS pathogens* 2012;8(6):e1002759.

Fratini F, Macchia G, Torreri P, Matteucci A, Salzano AM, Crescenzi M, Macioce P, Petrucci TC, Ceccarini M. Phosphorylation on threonine 11 of ß-dystrobrevin alters its interaction with kinesin heavy chain. *FEBS journal* 2012;279(22):4131-4144.

Fratini F, Principe S, Puopolo M, Ladogana A, Poleggi A, Piscopo P, Bruno G, Castrechini S, Pascone R, Confaloni A, Minghetti L, Cardone F, Pocchiari M, Crescenzi M. Increased levels of acute-phase inflammatory proteins in plasma of sporadic CJD patients. *Neurology* 2012;79(10):1012–1018.

Frazzoli C, Mantovani A, Dragone R. Il brevetto ISS "BEST" per la gestione precoce del rischio in sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare: l'incontro della ricerca pubblica con l'impresa. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(01):3-5.

Friguls B, Joya X, Garcia-Serra J, Gómez-Culebras M, Pichini S, Martínez S, Vall O, Garcia-Algar O. Assessment of exposure to drugs of abuse during pregnancy by hair analysis in a Mediterranean island. *Addiction* 2012;107(8):1471-1479.

Funari E, Manganelli M, Sinisi L. Impact of climate change on waterborne diseases. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(04):473-487.

Funari E. Health risks from water and new challenges for the future. Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(04):345-346.

Fuso A, Nicolia V, Ricceri L, Cavallaro RA, Isopi E, Mangia F, Fiorenza MT, Scarpa S. S-adenosylmethionine reduces the progress of the Alzheimer-like features induced by B-vitamin deficiency in mice. *Neurobiology of aging* 2012;33(7):1482.e1-1482.e16.

Gabutti G, Rota MC, Bonato B, Pirani R, Turlà G, Cucchi A, Cavallaro A. Hospitalizations for pertussis in Italy, 1999-2009: analysis of the hospital discharge database. *European journal of pediatrics* 2012;171(11):1651–1655.

Gabutti G, Rota MC. Pertussis: a review of disease epidemiology worldwide and in Italy. *International journal of environmental research and public health* 2012;9(12):4626-4638.

Gagliotti C, Monaco M, Sabia C, Gargiulo R, Sarti M, Sanchini A, Marchi M, Ambretti S, Calanca F, Carillo C, Cipolloni AP, Confalonieri M, Di Carlo C, Pedna MF, Ricci L, Rossi MR, Storchi Incerti S, Testa G, Venturelli C, Pantosti A, Moro ML. Staphylococcus aureus in a northern Italian region: phenotypic and molecular characterization. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2012;44(1):24-28.

Gainotti S, Vittozzi L, Mollo E, Taruscio D. Il progetto EPIRARE: risultati raggiunti e prospettive future. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(09 Suppl 1):19-24.

Galeotti F, Vanacore N, Gainotti S, Izzicupo F, Menniti Ippolito F, Petrini C, Chiarotti F, Chattat R, Raschetti R, AdCare Study Group. How legislation on decisional capacity can negatively affect feasibility of clinical trials on patients with dementia. *Drugs and aging* 2012;29(8):607-614.

Galli MC. Common issues in characterizing and manufacturing cell and gene-based therapies [abstract]. *Histology and histopathology* 2012;27(1 Suppl):26.

Galli MC. Long-term follow-up of cancer patients treated with gene therapy medicinal products. *Journal of gene medicine* 2012;14(6):440-442.

Gallo E, Giocaliere E, Benemei S, Bilia AR, Karioti A, Pugi A, di Pirro M, Menniti Ippolito F, Pieraccini G, Gori L, Mugelli A, Firenzuoli F, Vannacci A. Anything to declare? Possible risks for patients' health resulting from undeclared plants in herbal supplements. *British journal of clinical pharmacology* 2012;73(3):482-483.

Gallus S, Odone A, Lugo A, Bosetti C, Colombo P, Zuccaro P, La Vecchia C. Overweight and obesity prevalence and determinants in Italy: an update to 2010. *European journal of nutrition* 2012;

Gallus S, Valentina R, Zuccaro P, Pacifici R, Colombo P, Manzari M, La Vecchia C. Attitudes towards the extension of smoking restrictions to selected outdoor areas in Italy. *Tobacco control* 2012;21(1):59-62.

Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke E, Blagosklonny MV, Dawson TM, Dawson VL, El-Deiry W, Fulda S, Gottlieb E, Green DR, Hengartner MO, Kepp O, Knight RA, Kumar S, Lipton SA, Lu X, Madeo F, Malorni V, Mehlen P, Nuñez G, Peter M, Piacentini M, Rubinsztein DC, Shi Y, Simon HU, Vandenabeele P, White E, Yuan J, Zhivotovsky B, Melino G, Kroemer G. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell death and differentiation* 2012;19(1):107-120.

Galluzzo C, Liotta G, Andreotti M, Luhanga R, Jere H, Mancinelli S, Maulidi M, Sagno J, Pirillo M, Erba F, Amici R, Ceffa S, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. Emergence of lamivudine resistance hepatitis B virus mutations in pregnant women infected with HBV and HIV receiving antiretroviral prophylaxis for the prevention of mother-to-infant transmission in Malawi. *Journal of medical virology* 2012;84(10):1553-1557.

Galluzzo L, Gandin C, Ghirini S, Scafato E. L'invecchiamento della popolazione: opportunità o sfida? *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(04):iii-iv.

Galluzzo L, Scafato E, Martire S, Anderson P, Colom J, Segura L, McNeill A, Sovinova H, Rados Krnel S, Ahlström S, VINTAGE project Working Group. Alcohol and older people. The European project VINTAGE: good health into older age. Design, methods and major results. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(03):221-231.

Gambarin P, Magnabosco C, Losio MN, Pavoni E, Gattuso A, Arcangeli G, Favretti M. Listeria monocytogenes in ready-to-eat seafood and potential hazards for the consumers. *International journal of microbiology* 2012;2012:497635.

García Fernández A, Villa L, Carta C, Venditti C, Giordano A, Venditti M, Mancini C, Carattoli A. Klebsiella pneumoniae ST258 producing KPC-3 identified in Italy carries novel plasmids and OmpK36/OmpK35 porin variants. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56(4):2143-2145.

Garcia-Algar O, Black D, Guerri C, Pichini S. The effect of different alcohol drinking patterns in early to mid-pregnancy . *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2012;119(13):1670-1671.

Garcia-Algar O, Puig C, Pichini S, Pallas K, Vall O. Umbilical cord blood cotinine and smoking during pregnancy [letter]. *Journal of perinatology* 2012;32(2):156-159.

Gatta G, Ferrari A, Stiller CA, Pastore G, Bisogno G, Trama A, Capocaccia R, RARECARE Working Group. Embryonal cancers in Europe. *European journal of cancer* 2012;48(10):1425-1433.

Gaudiano MC, Manna L, Rodomonte A, Bartolomei M, Bertocchi P, Gallinella B, Antoniella E, Muleri N, Civitelli G, Alimonti S, Romanini L, Rufini L, Valvo L. A survey on illegal and counterfeit medicines for the treatment of erectile dysfunctions in Italy. *The journal of sexual medicine* 2012;9(8):2130-2137.

Gawinecka J, Cardone F, Asif AR, De Pascalis A, Wemheuer WM, Schulz-Schaeffer WJ, Pocchiari M, Zerr I. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease subtype-specific alterations of the brain proteome: impact on Rab3a recycling. *Proteomics* 2012;12(23-24):3610-3620.

Genovese D, Boesecke C, Coppola N, Vella S. Virus variability and its impact on HIV and hepatitis therapy [editorial]. *Advances in virology* 2012;2012:607527.

Gentile V, Nicotra M, Scaravelli G, Antonini G, Ambrosi S, Saccucci P, Adanti S, Bottini E, Gloria-Bottini F. ACPI genetic polymorphism and spermatic parameters in men with varicocele. *Journal of andrology* 2012;

Gherardi G, D'Ambrosio F, Visaggio D, Dicuonzo G, Del Grosso M, Pantosti A. Serotype and clonal evolution of penicillin-nonsusceptible invasive streptococcus pneumoniae in the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine era in Italy. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56(9):4965-4968.

Ghiretti R, Clerici F, Pomati S, Vanacore N, Frasson P, Catricalà E, Cucumo V, Marcone A, Mariani C, Cappa SF. Free and cued selective reminding test (FCSRT): a construct validity study [abstract]. *Journal of Alzheimer's disease* 2012;29(1 Suppl):69-70.

Giacomozzi C, Keijsers N, Pataky T, Rosenbaum D. International scientific consensus on medical plantar pressure measurement devices: technical requirements and performance. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(03):259-271.

Giammarioli AM, Gambardella L, Barbati C, Pietraforte D, Tinari A, Alberton M, Gnessi L, Griffin RJ, Minetti M, Malorni V. Differential effects of the glycolysis inhibitor 2-deoxy-D-glucose on the activity of pro-apoptotic agents in metastatic melanoma cells, and induction of a cytoprotective autophagic response. *International journal of cancer* 2012;131(4):E337-347.

Giammarioli AM, Siracusano A, Sorrentino E, Bettoni M, Malorni W. Integrating gender medicine into the workplace health and safety policy in the scientific research institutions: a mandatory task. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(03):311-318.

Gigantesco A, Lega I, Picardi A, SEME Collaborative Group. The Italian SEME surveillance system of severe mental health disorders presenting to community mental health services. *Clinical practice and epidemiology in mental health* 2012;8:7-11.

Gigantesco A, Mirante N, Granchelli C, Diodati G, Cofini V, Mancini C, Carbonelli A, Tarolla E, Minardi V, Salmaso S, D'Argenio P, Sistema di sorveglianza PASSI. Psychopathological chronic sequelae of the 2009 eartquake in L'Aquila, Italy [abstract]. *Chronic diseases and injuries in Canada* 2012;32(1 Suppl):S0165-0327(12)00839-7.

Gigantesco A, Mirante N, Minardi V, Tarolla E, Cofini V, Carbonelli A, Diodati G, Granchelli C, Mancini C, D'Argenio P, Trinito MO, Salmaso S. Sintomi depressivi, una sfida per la comunità aquilana dopo il terremoto del 2009. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(2):129.

Gigantesco A, Tarolla E, Del Re D, Cascavilla I, Gruppo collaborativo EUSAM. Un programma metodologicamente avanzato per la rilevazione della qualità percepita - Lo studio EUSAM (esperienze degli utenti in salute mentale). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(02):iii-iv.

Giorgio M, Berry A, Berniakovic I, Poletaeva I, Trinei M, Stendardo M, Hagopian K, Ramsey JJ, Cortopassi G, Migliaccio E, Nötzli S, Amrein I, Lipp HP, Cirulli F, Pelicci PG. The p66Shc knocked out mice are short lived under natural condition. *Aging cell* 2012;11(1):162-168.

Giovannetti A, Gambardella L, Pietraforte D, Rosato E, Giammarioli AM, Salsano F, Malorni W, Straface E. Red blood cell alterations in systemic sclerosis: a pilot study. *Cellular physiology and biochemistry* 2012;30(2):418-427.

Giovannetti A, Mazzetta F, Cavani A, Pennino D, Caprini E, Ortona E, Donato G, Rosato E, Salsano F, Pierdominici M. Skewed T cell receptor variable beta repertoire and massive T-cell activation in idiopathic orofacial granulomatosis [letter]. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2012;25(2):503-511.

Giovannini C, Masella R. Role of polyphenols in cell death control. *Nutritional neuroscience* 2012;15(3):134-149.

Giufrè M, Graziani C, Accogli M, Luzzi I, Busani L, Cerquetti M, Escherichia coli Study Group. Escherichia coli of human and avian origin: detection of clonal groups associated with fluoroquinolone and multidrug resistance in Italy. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012;67(4):860–867.

Giuliani A, Selvarajoo K. Finding self-organization from the dynamic gene expressions of innate immune responses. *Frontiers in physiology* 2012;3(192):

Giuliani A. Editorial. *Current bioinformatics* 2012;7(1):1.

Giuliano S, Iadarola P, Leva V, Montecucco A, Camerini S, Crescenzi M, Salvini R, Bardoni A. An insight into the abundant proteome of 46BR.1G1 fibroblasts deficient of DNA ligase I. *Electrophoresis* 2012;33(2):307-315.

Giussani A, Risica S. Validation of the ICRP model for caesium intake by lactating mothers with Italian data after the Chernobyl fallout. *Environment international* 2012;39(1):122-127.

Giusti A, Scardetta P, Perra A. La Comunità di Pratica per la formazione dei professionisti dell'epidemiologia applicata a livello locale: dalla teoria alla pratica (seconda parte). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(09):i-iii.

Giusti A. La comunità di pratica per la formazione dei professionisti dell'epidemiologia applicata a livello locale: dalla teoria alla pratica (prima parte). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(06):iii-iv.

Gómez-Morales MA, Ludovisi A, Amati M, Blaga R, Zivojinovic M, Ribicich M, Pozio E. A distinctive western blot pattern to recognize Trichinella infections in humans and pigs. *International journal for parasitology* 2012;42(11):1017-1023.

Grande G, Cova I, Maggiore L, Pomati S, Cucumo V, Ghiretti R, Forcella M, Galimberti D, Scarpini E, Vanacore N, Mariani C, Clerici F. High levels of participation in physical leisure activities protects MCI subjects against the risk of dementia [abstract]. *Neurological sciences* 2012;33(Suppl):S73-S74.

Grande G, Fusari Imperatori S, Pomati S, Maggiore L, Cova I, Cucumo V, Finotto S, Ghiretti R, Forcella M, Galimberti D, Scarpini E, Clerici F, Vanacore N, Mariani C. Does social network influence the progression of MCI to dementia? [abstract]. *Journal of Alzheimer's disease* 2012;29(1 Suppl):70-71.

Grande NM, Plotino G, Gambarini G, Testarelli L, D'Ambrosio F, Pecci R, Bedini R. Present and future in the use of micro-CT scanner 3D analysis for the study of dental and root canal morphology. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(01):26-34.

Grazzini G, Carli S, Tamburrini MR, Spanò S, Tripaldi G, Borzacchiello C, Ciacci M, Mariotti F, Zuccherelli D, Martelli F, Toti M, Baratti P, Sapio L, Armenia AR, Veropalumbo E, Bargagli G, Biagi F, Pinzi P. Cooperazione per destinare periodicamente unità di globuli rossi concentrati alla "Pediatria di Kimbondo", Kinshasa, Repubblica democratica del Congo [abstract]. *Blood transfusion* 2012;10(1 Suppl):s319.

Grazzini G. Le attività del Centro Nazionale Sangue per la promozione della ricerca in medicina trasfusionale [abstract]. *Blood transfusion* 2012;10(1 Suppl):s43.

Greco E, Quintiliani G, Santucci MB, Serafino A, Ciccaglione AR, Marcantonio C, Papi M, Maulucci G, Delogu G, Martino A, Goletti D, Sarmati L, Andreoni M, Altieri A, Alma M, Caccamo N, Di Liberto D, De Spirito M, Savage ND, Nisini R, Dieli F, Ottenhoff TH, Fraziano M. Janus-faced liposomes enhance antimicrobial innate immune response in Mycobacterium tuberculosis infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (*PNAS*) 2012;109(21):E1360-E1368.

Grigioni M, Amodeo A. Nuove frontiere del supporto circolatorio pediatrico: chirurgia innovativa, ponte al trapianto e riabilitazione. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(07-08):10-12.

Grigioni M, Daniele C, D'Avenio G, Donatiello S, De Angelis G, Amodeo A, Carotti A. Vent'anni di collaborazione ISS-ospedale pediatrico Bambino Gesù in cardiochirurgia pediatrica: dalla modellistica alla clinica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(03):3-7.

Gruppo di lavoro AMPHORA, Patussi V, Scafato E, Alunni F, Di Rosa G, Fanucchi T, Gandin C, Londi I, Magri G, Paganelli J. Alcol: manifesto europeo AMPHORA [editorial]. *Alcologia* 2012;(15):8-10.

Guadagnino V, Stroffolini T, Caroleo B, Menniti Ippolito F, Rapicetta M, Ciccaglione AR, Chionne P, Madonna E, Costantino A, De Sarro G, Focà A, Lentini M, Staltari O, Sersale's Study Group. Hepatitis C virus infection in an endemic area of Southern Italy 14 years later: evidence for a vanishing infection. *Digestive and liver disease* 2012;

Guercio A, Purpari G, Conaldi PG, Pagano V, Moreno A, Giambruno P, Di Trani L, Vaccari G, Falcone E, Boni A, Cordioli P. Pandemic influenza A/H1N1 virus in a swine farm house in Sicily, Italy. *Journal of environmental biology* 2012;33(2):155-157.

Guidetti A, Carlo-Stella C, Locatelli S, Malorni W, Pierdominici M, Barbati C, Mortarini R, Devizzi L, Matteucci P, Marchianò A, Lanocita R, Farina L, Dodero A, Tarella C, Di Nicola M, Corradini P, Anichini A, Alessandro MG. Phase II study of Sorafenib in patients with relapsed or refractory lymphoma. *British journal of haematology* 2012;158(1):108-119.

Guzzinati S, Buzzoni C, De Angelis R, Rosso S, Tagliabue G, Vercelli M, Pannozzo F, Mangone L, Piffer S, Fusco M, Giacomin A, Traina A, Capocaccia R, Dal Maso L, Crocetti E, AIRTUM Working Group. Cancer prevalence in Italy: an analysis of geographic variability. *Cancer causes & control* 2012;23(9):1497-1510.

Haverkate M, D'Ancona F, Giambi C, Johansen K, Lopalco P, Appelgren EC, Cozza V, VENICE country specific gate keepers and contact points. Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway: results of the VENICE 2010 survey on the ways of implementing national vaccination programmes . *Eurosurveillance* 2012;17(22):20183.

Iacopini F, Bella A, Costamagna G, Gotoda T, Saito Y, Elisei W, Grossi C, Rigato P, Scozzarro A. Stepwise training in rectal and colonic endoscopic submucosal dissection with differentiated learning curves. *Gastrointestinal endoscopy* 2012;76(6):1188–1196.

Iafusco D, Massa O, Pasquino B, Colombo C, Iughetti L, Bizzarri C, Mammì C, Lo Presti D, Suprani T, Schiaffini R, Nichols CG, Grasso V, Meschi F, Bonfanti R, Brescianini S, Barbetti F, Early Diabetes

Study Group of ISPED. Minimal incidence of neonatal/infancy onset diabetes in Italy is 1:90,000 live births. *Acta diabetologica* 2012;49(5):405-408.

Iavarone I, De Felip E, Ingelido AM, Iacovella N, Abballe A, Valentini S, Marra V, Violante N, D'Ilio S, Senofonte O, Petrucci F, Majorani C, Alimonti A, Conversano M. Studio esplorativo di biomonitoraggio tra gli allevatori delle masserie della Provincia di Taranto. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(6):321-331.

Iavicoli I, Fontana L, Bergamaschi A, Conti ME, Pino A, Mattei D, Bocca B, Alimonti A. Sub-chronic oral exposure to iridium (III) chloride hydrate in female wistar rats: distribution and excretion of the metal. *Dose-response* 2012;10(3):405-414.

Ilari A, Baiocco P, Messori L, Fiorillo A, Boffi A, Gramiccia M, Di Muccio T, Colotti G. A gold-containing drug against parasite polyamine metabolism: the X-ray structure of trypanothione reductase from Leishmania infantum in complex with auranofin reveals a dual mechanism of enzyme inhibition. *Amino acids* 2012;42(2-3):803-811.

Ingelido AM, Brambilla G, Abballe A, di Domenico A, Fulgenzi AR, Iacovella N, Iamiceli AL, Valentini S, De Felip E. PCDD, PCDF, and DL-PCB analysis in food: performance evaluation of the high-resolution gas chromatography/low resolution tandem mass spectrometry technique using consensus-based samples. *Rapid communications in mass spectrometry* 2012;26(3):231-237.

Ingrosso L, Rezza G, Pocchiari M, Garaci E. The CNCCS, a benchmark Italian consortium for bioeconomy and an opportunity for the Istituto Superiore di Sanità [editorial]. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(2):115-116.

Ingrosso L, Rezza G. Bioeconomia, una nuova idea di scienza: l'ISS è pronto a raccogliere la sfida. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(09):11-13.

Iona E, Pardini M, Gagliardi MC, Colone M, Stringaro A, Teloni R, Brunori L, Nisini R, Fattorini L, Giannoni F. Infection of human THP-1 cells with dormant Mycobacterium tuberculosis. *Microbes and infection* 2012;14(11):959-967.

Iona E, Pardini M, Gagliardi MC, Colone M, Stringaro A, Teloni R, Brunori L, Nisini R, Fattorini L, Giannoni F. Infection of human THP-1 cells with dormant Mycobacterium tuberculosis. *Microbes and infection* 2012;14(11):959-967.

Isacchi B, Bergonzi MC, Grazioso M, Righeschi C, Pietretti A, Severini C, Bilia AR. Artemisinin and artemisinin plus curcumin liposomal formulations: enhanced antimalarial efficacy against Plasmodium berghei-infected mice. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics* 2012;80(3):528-534.

Ishiwatari T, Bazzi M, Beer G, Berucci C, Bombelli L, Bragadireanu AM, et al, Ghio F, Girolami B. Kaonic 3He and 4He X-ray measurements in SIDDHARTA. *Hyperfine interactions* 2012;209:139-143.

Johnson TJ, Bielak EM, Fortini D, Hansen LH, Hasman H, Debroy C, Nolan LK, Carattoli A. Expansion of the IncX plasmid family for improved identification and typing of novel plasmids in drug-resistant Enterobacteriaceae. *Plasmid* 2012;68(1):43-50.

Joya X, Friguls B, Ortigosa S, Papaseit E, Martínez S, Manich A, Garcia-Algar O, Pacifici R, Vall O, Pichini S. Determination of maternal-fetal biomarkers of prenatal exposure to ethanol: A review. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2012;69:209-222.

Kanitz EE, Wu LA, Giambi C, Strikas RA, Lévy-Bruhl D, Stefanoff P, Mereckiene J, Appelgren EC, D'Ancona F, VENICE National Gatekeepers, Contact Points. Variation in adult vaccination policies across Europe: an overview from VENICE network on vaccine recommendations, funding and coverage. *Vaccine* 2012;30(35):5222-5228.

Kaski JP, Syrris P, Shaw A, Alapi KZ, Cordeddu V, Esteban MTT, Jenkins S, Ashworth M, Hammond P, Tartaglia M, McKenna WJ, Elliot PM. Prevalence of sequence variants in the RAS-mitogen activated protein kinase signaling pathway in pre-adolescent children with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. *Cardiovascular genetics* 2012;5(3):317-326.

Kiser D, Steemers B, Branchi I, Homberg JR. The reciprocal interaction between serotonin and social behaviour. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2012;36(2):786-798.

Klionsky DJ, Abdalla FC, Abeliovich H, Abraham RT, Acevedo-Arozena A, Adeli K, et al, Arancia G, Condello M, Meschini S. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy* 2012;8(4):445-544.

Klionsky DJ, Abdalla FC, Abeliovich H, Abraham RT, Acevedo-Arozena A, Adeli K, et al, Matarrese P, Malorni W. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy* 2012;8(4):445-544.

Klionsky DJ, Abdalla FC, Abeliovich H, Abraham RT, Acevedo-Arozena A, Adeli K, et al, Salvioli RM. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy* 2012;8(4):445-544.

Knuttsön G, Della Seta M. MeSH-related activities. The MeSH Special Interest Group 2011-2012. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2012;8(4):28-29.

Koot S, Zoratto F, Cassano T, Colangeli R, Laviola G, van den Bos R, Adriani W. Compromised decision-making and increased gambling proneness following dietary serotonin depletion in rats. *Neuropharmacology* 2012;62(4):1640-1650.

Krivokapich SJ, Pozio E, Gatti GM, Gonzales Prous CL, Ribicich M, Marucci G, La Rosa G, Confalonieri V. Trichinella patagoniensis n.sp. (Nematoda), a new encapsulated species infecting sylvatic carnivorous mammals from South America. *International journal for parasitology* 2012;42(10):903-910.

Kuulasmaa K, Tolonen H, Koponen P, Kilpeläinen K, Avdicova M, Broda G, Calleja N, Dias C, Gösswald A, Kubinova R, Mindell J, Männistö S, Palmieri L, Tell GS, Trichopoulou A, Verschuren M. An overview of the European health examination survey pilot joint action. *Archives of public health* 2012;70(1):20.

La Rocca C, Alessi E, Bergamasco B, Caserta D, Ciardo F, Fanello E, Focardi S, Guerranti C, Stecca L, Moscarini M, Perra G, Tait S, Zaghi C, Mantovani A. Exposure and effective dose biomarkers for perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in infertile subjects: preliminary results of the PREVIENI project. *International journal of hygiene and environmental health* 2012;215(2):206-211.

La Rosa G, Fratini M, Della Libera S, Iaconelli M, Muscillo M. Emerging and potentially emerging viruses in water environments. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(04):397-406.

La Rosa G, Fratini M, Spuri Vennarucci V, Guercio A, Purpari G, Muscillo M. GIV noroviruses and other enteric viruses in bivalves: a preliminary study. *New microbiologica* 2012;35(1):27-34.

La Rosa G, Marucci G, Rosenthal BM, Pozio E. Development of a single larva microsatellite analysis to investigate the population structure of Trichinella spiralis. *Infection, genetics and evolution* 2012;12(2):369-376.

La Rosa G, Marucci G, Rosenthal BM, Pozio E. Development of a single larva microsatellite analysis to investigate the population structure of Trichinella spiralis. *Infection, genetics and evolution* 2012;12(2):369-376.

Labbaye C, Testa U. The emerging role of MIR-146A in the control of hematopoiesis, immune function and cancer. *Journal of hematology & oncology* 2012;5:13.

Ladogana A, Puopolo M, Tiple D, Graziano S, Pocchiari M. Creutzfeldt-Jakob disease: the public health perception. *European journal of neurodegenerative diseases* (EJND) 2012;1(1):101-113.

Lagorio S. Epidemiologia dei campi elettromagnetici a RF e significato della classificazione della IARC. *Aggiornamenti di radioprotezione* 2012;(43):4-14.

Lalle M, Camerini S, Cecchetti S, Sayadi A, Crescenzi M, Pozio E. The interaction network of the 14-3-3 protein in the ancient protozoan parasite Giardia duodenalis. *Journal of proteome research* 2012;11(5):2666-2683.

Laloux C, Mairesse J, Van Camp G, Giovine A, Branchi I, Bouret S, Morley Fletcher S, Bergonzelli G, Malagodi M, Gradini R, Nicoletti F, Darnaudéry M, Maccari S. Anxiety-like behaviour and associated neurochemical and endocrinological alterations in male pups exposed to prenatal stress. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37(10):1646-1658.

Lanciotti A, Brignone MS, Molinari P, Visentin S, De Nuccio C, Macchia G, Aiello C, Bertini E, Aloisi F, Petrucci TC, Ambrosini E. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts protein 1 functionally cooperates with the TRPV4 cation channel to activate the response of astrocytes to osmotic stress: dysregulation by pathological mutations. *Human molecular genetics* 2012;21(10):2166-2180.

Lappa E, Chaleplioglou A, Cognetti G, Della Seta M, Napolitani F, Juan-Quilis V, Muñoz-Gonzalez L, Lopes S. International trends in health science librarianship: Part 4 – Four Southern European countries. *Health information and libraries journal* 2012;29(4):338-343.

Larsen S, Mancini L, Pace G, Scalici M, Tancioni L. Weak concordance between fish and macoinvertebrates in Mediterranean streams. *PLoS One* 2012;7(12):e51115.

Lasonder E, Green JL, Camarda G, Talabani H, Holder AA, Langsley G, Alano P. The Plasmodium falciparum schizont phosphoproteome reveals extensive phosphatidylinositol and cAMP-protein kinase A signalling. *Journal of proteomic research* 2012;11(11):5323-5337.

Lattanzi R, Sacerdote P, Franchi S, Canestrelli M, Miele R, Barra D, Visentin S, De Nuccio C, Porreca F, De Felice M, Guida F, Luongo L, de Novellis V, Maione S, Negri L. Pharmacological activity of a Bv8 analogue modified in position 24. *British journal of pharmacology* 2012;166(3):950-963.

Lauria L, Lamberti A, Grandolfo M. Smoking behaviour before, during, and after pregnancy: the effect of breastfeeding. *TheScientificWorldJournal* 2012;2012:154910.

Lauria L, Spinelli A, Lamberti A, Buoncristiano M, Bucciarelli M, Andreozzi S, Grandolfo M. Allattamento al seno: prevalenze, durata e fattori associati in due indagini condotte dall'Istituto Superiore di Sanità (2008-09, 2010-11). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(11):i-iii.

Laviola G, Zoratto F, Fiore M, Macrì S. Neonatal tryptophan depletion and corticosterone supplementation result in depressive-like abnormalities in adult male mice [abstract]. *International journal of neuropsychopharmacology* 2012;15(1 Suppl):188-189.

Leone L, Di Benedetto C. Il portale europeo Ethicsweb: una risorsa informativa per il ricercatore e per il cittadino. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(2):11-12.

Leone L, Toccaceli V, Torre M, Gruppo di lavoro RIAP. Progetto RIAP e privacy: sviluppo di un modello di consenso informato per il paziente. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(11):13-16.

Leoni C, Balduzzi M, Buratti FM, Testai E. The contribution of human small intestine to chlorpyrifos biotransformation. *Toxicology letters* 2012;215(1):42-48.

Leoni C, Zampino G, Profice P, Pilato F, Leoni C, Ranieri F, Capone F, Tartaglia M, Brown P, Di Lazzaro V. Dystonia in Costello syndrome. *Parkinsonism & related disorders* 2012;18(6):789-780.

Leuzzi V, Carducci C, Chiarotti F, D'Agnano D, Giannini MT, Antonozzi I, Carducci C. Urinary neopterin and phenylalanine loading test as tools for the biochemical diagnosis of Segawa disease. *JIMD reports* 2012;4:67-75.

Leva V, Giuliano S, Bardoni A, Camerini S, Crescenzi M, Lisa A, Biamonti G, Montecucco A. Phosphorylation of SRSF1 is modulated by replicational stress. *Nucleic acids research* 2012;40(3):1106-1117.

Levantesi C, Bonadonna L, Briancesco R, Grohmann E, Toze S, Tandoi V. Salmonella in surface and drinking water: occurrence and water-mediated transmission. *Food research international* 2012;45(2):587-602.

Lippi G, Banfi G, Botrè F, de la Torre X, De Vita F, Gomez-Cabrera Mari C, Maffulli N, Marchioro L, Pacifici R, Sanchis-Gomar F, Schena F, Plebani M. Laboratory medicine and sports: between Scylla and Charybdis. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2012;50(8):1309-1316.

Liu JZ, Jellbauer S, Poe A, Pesciaroli M, Kehl-Fie TE, Restrepo NA, Hosking MP, Edwards RA, Battistoni A, Pasquali P, Lane TE, Chazin WJ, Vogl T, Roth J, Skaar EP, Raffatellu M. Zinc sequestration by the neutrophil protein calprotectin enhances Salmonella growth in the inflammed gut. *Cell host & microbe* 2012;11(3):227-239.

Liumbruno GM, Petrini C. Ethical issues and concerns about the use of biosimilar granulocyte colony-stimulating factors for the mobilisation of stem cells in normal donors [letter]. *Blood transfusion* 2012;10(4):550-552.

Lo Presti A, Ciccozzi M, Cella E, Lai A, Simonetti FR, Galli M, Zehender G, Rezza G. Origin, evolution, and phylogeography of recent epidemic CHIKV strains. *Infection, genetics and evolution* 2012;12(2):392-398.

Loizzo A, Spampinato S, Campana G, Vella S, Fortuna A, Costa L, Capasso A, Monteleone P, Renzi P, Loizzo S. Enhanced brain performance in mice following postnatal stress. *Journal of endocrinology* 2012;215(3):413-424.

Lombardo F, Buoncristiano M, Mazzarella G, Caroli M, Giacchi M, Lamberti A, Nardone P, Senatore S, Spinelli A, OKkio alla SALUTE Group 2008-9, OKkio alla SALUTE Group 2010. Severe childhood obesity in Italy [abstract]. *European journal of epidemiology* 2012;27(1 Suppl):S124.

Lonati D, Locatelli C, Fenicia L, Anniballi F, Landri PA, Giampreti A, Petrolini VM, Vecchio S, Manzo L. Treatment of foodborne botulism in current clinical toxicology [letter]. *Pediatric reports* 2012;4:e27.

Lozano BJC, Gurtner De la Fuente V, Pozio E, Bernasconi E. Trichinellosis in immigrants in Switzerland. *Journal of travel medicine* 2012;19(3):195-197.

Lucarelli C, Dionisi AM, Filetici E, Owczarek S, Luzzi I, Villa L. Nucleotide sequence of the chromosomal region conferring multidrug resistance (R-type ASSut) in Salmonella Typhimurium and monophasic Salmonella Typhimurium strains. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012;67(1):111-114.

Luchetti A, Filareto A, Sanchez M, Ferraguti G, Lucarelli M, Novelli G, Sangiuolo F, Malgieri A. Small fragment homologous replacement: evaluation of factors influencing modification efficiency in an eukaryotic assay system. *PLoS One* 2012;7(2):e30851.

Lugini L, Cecchetti S, Huber V, Luciani F, Macchia G, Spadaro F, Paris L, Abalsamo L, Colone M, Molinari A, Podo F, Rivoltini L, Ramoni C, Fais S. Immune surveillance properties of human NK cell-derived exosomes. *Journal of immunology* 2012;189(6):2833-2842.

Lunelli A, Rizzo C, Puzelli S, Bella A, Montomoli E, Rota MC, Donatelli I, Pugliese A. Understanding the dynamics of seasonal influenza in Italy: incidence, transmissibility and population susceptibility in a 9-year period. *Influenza and other respiratory viruses* 2012;

Lussiana C, Clemente SVL, Ghelardi A, Lonardi M, Pulido Tarquinio IA, Floridia M. Effectiveness of a prevention of mother-to-child HIV transmission programme in an urban hospital in Angola. *Plos One* 2012;7(4):e36381.

Macrì S, Ceci C, Canese R, Laviola G. Prenatal stress and peripubertal stimulation of the endocannabinoid system differentially regulate emotional responses and brain metabolism in mice. *Plos One* 2012;7(7):e41821.

Macrì S. On the incongruity between developmental plasticity and methodological rigidity. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2012;6:93.

Madeddu G, Mancini F, Caddeo A, Ciervo A, Babudieri S, Maida I, Fiori ML, Rezza G, Mura MS. Rickettsia monacensis as cause of Mediterranean spotted fever-like illness, Italy [letter]. *Emerging infectious diseases* 2012;18(4):702-703.

Maggiore U, Pretagostini R, Petrini C, Sandrini S. Il trapianto pre-emptive da donatore deceduto. *Giornale italiano di nefrologia* 2012;29(5):525-534.

Magli MC, Crippa A, Muzii L, Boudjema E, Capoti A, Scaravelli G, Ferraretti AP, Gianaroli L. Head birefringence properties are associated with acrosome reaction, sperm motility and morphology. *Reproductive BioMedicine Online* 2012;24(3):352-359.

Magurano F, Fortuna C, Marchi A, Benedetti E, Bucci P, Baggieri M, Nicoletti L. Molecular epidemiology of measles virus in Italy, 2002-2007. *Virology journal* 2012;9(1):284.

Magurano F, Remoli ME, Baggieri M, Fortuna C, Marchi A, Fiorentini C, Bucci P, Benedetti E, Ciufolini MG, Rizzo C, Piga S, Salcuni P, Rezza G, Nicoletti L. Circulation of West Nile virus lineage 1 and 2 during an outbreak in Italy. *Clinical microbiology and infection* 2012;18(12):E545-E547.

Maio S, Baldacci S, Simoni M, Angino A, Martini F, Cerrai S, Sarno G, Pala AP, Bresciani M, Tinghino R, Paggiaro P, Viegi G, ARGA study group. Impact of asthma and comorbid allergic rhinitis on quality of life and control in patients of Italian general practitioners. *Journal of asthma* 2012;49(8):854-861.

Malchiodi Albedi F, Paradisi S, Di Nottia M, Simone D, Travaglione S, Falzano L, Guidotti M, Frank C, Cutarelli A, Fabbri A, Fiorentini C. CNF1 improves astrocytic ability to support neuronal growth and differentiation in vitro. *Plos One* 2012;7(4):e34115.

Mallone S, De Vries E, Guzzo M, Midena E, Verne J, Coebergh JW, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Martínez R, Chirlaque MD, Navarro C, Virgili G, RARECARE Working Group. Descriptive epidemiology of malignant mucosal and uveal melanomas and adnexal skin carcinomas in Europe. *European journal of cancer* 2012;48(8):1167-1175.

Mallone S, De Vries E, Guzzo M, Midena E, Verne J, Coebergh JW, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Martinez R, Chirlaque MD, Navarro C, Virgili G, The RARECARE working group. Descriptive

epidemiology of malignant mucosal and uveal melanomas and adnexal skin carcinomas in Europe. *European journal of cancer* 2012;48(8):1167-1175.

Mallozzi C, D'Amore C, Camerini S, Macchia G, Crescenzi M, Petrucci TC, Di Stasi AMM. Phosphorylation and nitration of tyrosine residues affect functional properties of Synaptophysin and Dynamin I, two proteins involved in exo-endocytosis of synaptic vesicles. Biochimica et biophysica acta. *Molecular cell research* 2012;1833(1):110-121.

Malnati M, Heltai S, Cosma A, Reitmeir P, Allgayer S, Glashoff R, Liebrich W, Vardas E, Imami N, Westrop S, Nozza S, Tambussi G, Buttò S, Fanales BE, Ensoli B, Ensoli F, Tripiciano A, Fortis C, Lusso P, Poli G, Erfle V, Holmes H. A new antigen scanning strategy for monitoring HIV-1 specific T-cell immune responses. *Journal of immunological methods* 2012;375(1):46-56.

Mancini F, Monaco M, Pataracchia M, Von Hunolstein C, Pantosti A, Ciervo A. Identification and molecular discrimination of toxigenic and non-toxigenic diphtheria Corynebacterium strains by combined real time PCR assays. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2012;73(2):111-120.

Manganelli M, Scardala S, Stefanelli M, Palazzo F, Funari E, Vichi S, Buratti FM, Testai E. Emerging health issues of cyanobacterial blooms. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(04):415-428.

Manich A, Velasco M, Joya X, Garcia-Lara NR, Pichini S, Oriol V, García-Algar O. Validity of a maternal alcohol consumption questionnaire in detecting prenatal exposure. *Anales de pediatría* 2012;76(6):324-328.

Manno V, Minelli G, Rosato S, Conti S. Analysing hospital discharge records for childhood obesity [abstract]. *European journal of epidemiology* 2012;27(1 Suppl):S114.

Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, La Rocca C, Lorenzetti S, Maranghi F, Moracci G, Tait S, Tassinari R. Interferenti endocrini come fattori di rischio per le malattie rare: un legame da esplorare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(03 Suppl 2):8-10.

Mantovani A, Baldi F. Interferenti endocrini dalla ricerca alla sanità pubblica. *European journal of oncology* 2012;17(4):161-173.

Mantovani A, Maranghi F. Targeted toxicological testing to investigate the role of endocrine disrupters in puberty disorders. *Reproductive toxicology* 2012;33(3):290-296.

Marangoni D, Falsini B, Colotto A, Salgarello T, Anselmi G, Fadda A, Di Renzo A, Campos EC, Riva CE. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in early glaucoma. *Acta ophthalmologica* 2012;90(4):e288-e294.

Maraschini A, Greco C, Rosato S, Seccareccia F, D'Errigo P, Badoni G. Trends of mortality and re-hospitalizations from acute myocardial infarction: an analysis over 8 years on 800,000 Italian patients [abstract]. *European journal of epidemiology* 2012;27(1 Suppl):S172.

Maraschini A, Greco C, Seccareccia F, Rosato S, D'Errigo P, Badoni G. Trends of mortality and re-hospitalizations from acute myocardial infarction: an analysis over 8 years on 800,000 Italian patients [abstract]. *European heart journal: acute cardiovascular care* 2012;1(1 Suppl):85-86.

Marcello I, Nania MA. La scheda di dati di sicurezza. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(06):11-15.

Marchei E, Papaseit E, García-Algar O, Farrè M, Pacifici R, Pichini S. Determination of atomoxetine and its metabolites in conventional and non-conventional biological matrices by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2012;60:26-31.

Marchei E, Pellegrini M, Rotolo MC, Pichini S, Pacifici R, Saggio F. Magic truffles or philosopher's stones: a legal way to sell psilocybin? [abstract]. *Biochimica clinica* 2012;36(6):570.

Marchetti C, Di Carlo A, Facchiano F, Senatore C, De Cristofaro R, Luzi A, Federici M, Romani M, Napolitano M, Capogrossi MC, Germani A. High mobility group box 1 is a novel substrate of dipeptidyl peptidase-IV. *Diabetologia* 2012;55(1):236-244.

Marco EM, Laviola G. The endocannabinoid system in emotional control throughout lifespan: a discussion on therapeutic perspectives. *Journal of psychopharmacology* 2012;26(1):150-163.

Marcon F, Siniscalchi E, Crebelli R, Saieva C, Sera F, Fortini P, Simonelli V, Palli D. Diet-related telomere shortening and chromosome stability. *Mutagenesis* 2012;27(1):49-57.

Marcucci F, Spada E, Mele A, Caserta CA, Pulsoni A. The association of hepatitis B virus infection with B-cell non-Hodgkin lymphoma. A review. *American journal of blood research* 2012;2(1):18-28.

Marianecci C, Rinaldi F, Mastriota M, Pieretti S, Trapasso E, Paolino D, Carafa M. Anti-inflammatory activity of novel ammonium glycyrrhizinate/niosomes delivery system: human and murine models. *Journal of controlled release* 2012;164(1):17-25.

Marinaro M, Rezza G, Del Giudice G, Colao V, Tarsitano E, Camero M, Losurdo M, Buonavoglia C, Tempesta M. A caprine herpesvirus 1 vaccine adjuvanted with MF59TM protects against vaginal infections and interferes with the establishment of latency in goats. *PLoS One* 2012;7(4):e34913.

Marinaro M, Tempesta M, Tarsitano E, Camero M, Losurdo M, Buonavoglia C, Rezza G. Antigen-specific IFN-gamma and IL-4 production in caprine herpesvirus infected goats. *Research in veterinary science* 2012;93(2):662-667.

Marino A, Ranieri R, Chiarotti F, Villa MP, Malagola C. Rapid maxillary expansion in children with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (OSAS). *European archives of pediatric dentistry* 2012;13(1):57-63.

Marinozzi F, Marinozzi A, Bini F, Zuppante F, Pecci R, Bedini R. Variability of morphometric parameters of human trabecular tissue from coxo-arthritis and osteoporotic samples. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(01):19-25.

Marques F, Mesquita SD, Sousa JC, Coppola G, Gao F, Geschwind DH, Columba Cabezas S, Aloisi F, Degn M, Cerqueira JJ, Sousa N, Correia Neves M, Palha JA. Lipocalin 2 is present in the EAE brain and is modulated by natalizumab. *Frontiers in cellular neuroscience* 2012;6:33.

Marsili G, Remoli AL, Sgarbanti M, Perrotti E, Fragale A, Battistini A. HIV-1, interferon and the interferon regulatory factor system: an interplay between induction, antiviral responses and viral evasion. *Cytokine & growth factor reviews* 2012;23(4-5):255–270.

Martelli F, Petrigni C, Iudicello S, Scarabotti R, Fadda A. Una nuova norma UNI: impianti di ventilazione e condizionamento a contaminazione controllata (VCCC) per il blocco operatorio. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(10):3-6.

Martinelli S, Checquolo S, Consoli F, Stellacci E, Rossi C, Silvano M, Franciosa G, Flex E, Cossu C, De Luca A, Foà R, Cazzaniga G, Biondi A, Screpanti I, Tartaglia M. Loss of CBL E3-ligase activity in B-lineage childhood acute lymphoblastic leukaemia. *British journal of haematology* 2012;159(1):104-119.

Martinelli S, Nardozza AP, Delle Vigne S, Sabetta G, Torreri P, Bocchinfuso G, Flex E, Venanzi S, Palleschi A, Gelb BD, Cesareni G, Stella L, Castagnoli L, Tartaglia M. Counteracting effects operating on Src-homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2 (SHP2) function drive selection of the

recurrent Y62D and Y63C substitutions in Noonan syndrome. *Journal of biological chemistry* 2012;287(32):27066-27077.

Martínez-Sánchez JM, Gallus S, Zuccaro P, Colombo P, Fernández E, Manzari M, La Vecchia C. Exposure to secondhand smoke in Italian non-smokers 5 years after the Italian smoking ban. *European journal of public health* 2012;22(5):707-711.

Marzi M, Puggioni E, Dall'Olio V, Bucci G, Bernard L, Bianchi F, Crescenzi M, Di Fiore PP, Nicassio F. Differentiation-associated microRNAs antagonize the Rb-E2F pathway to restrict proliferation. *Journal of cell biology* 2012;199(1):77-95.

Marzi M, Puggioni E, Dall'Olio V, Bucci G, Bernard L, Bianchi F, Crescenzi M, Di Fiore PP, Nicassio F. Differentiation-associated microRNAs antagonize the Rb–E2F pathway to restrict proliferation. *Journal of cell biology* 2012;199(1):77-95.

Maschietto D, Baioni E, Vio C, Novello F, Germinario EAP, Regini FM, Panei P. Prevalenza dell'ADHD in una popolazione pediatrica e sua esposizione al trattamento psico–comportamentale e farmacologico. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2012;15(10):1-5.

Masella R, Santangelo C, D'Archivio M, Li Volti G, Giovannini C, Galvano F. Protocatechuic acid and human disease prevention: biological activities and molecular mechanisms. *Current medicinal chemistry* 2012;19(18):2901-2917.

Matarrese P, Petitta C, Scirocco A, Ascione B, Ammoscato F, Di Natale G, Anastasi E, Marconi M, Chirletti P, Malorni W, Severi C. Antioxidants counteract lipopolysaccharide-triggered alterations of human colonic smooth muscle cells. *Free radical biology and medicine* 2012;53(11):2102–2111.

Matarrese P, Tinari A, Ascione B, Gambardella L, Remondini D, Salvioli S, Tenedini E, Tagliafico E, Franceschi C, Malorni W. Survival features of EBV-stabilized cells from centenarians: morpho-functional and transcriptomic analyses. *Age* 2012;34(6):1341-1359.

Mattei E, Calcagnini G, Censi F, Triventi M, Bartolini P. Role of the lead structure in MRI-induced heating: in vitro measurements on 30 commercial pacemaker/defibrillator leads. *Magnetic resonance in medicine* 2012;67(4):925-935.

Mattei E, Censi F, Triventi M, Bartolini P, Calcagnini G. Radiofrequency identification and medical devices: the regulatory framework on electromagnetic compatibility. Part II: active implantable medical devices. *Expert review of medical devices* 2012;9(3):289-297.

Mattei F, Schiavoni G, Sestili P, Spadaro F, Fragale A, Sistigu A, Lucarini V, Spada M, Sanchez M, Scala S, Battistini A, Belardelli F, Gabriele L. IRF-8 controls melanoma progression by regulating the cross talk between cancer and immune cells within the tumor microenvironment. *Neoplasia* 2012;14(12):1223-1235.

Maugeri-Saccà M, Bartucci M, De Maria R. Checkpoint kinase 1 inhibitors for potentiating systemic anticancer therapy. *Cancer treatment reviews* 2012;

Maugeri-Saccà M, Bartucci M, De Maria R. DNA damage repair pathways in cancer stem cells. *Molecular cancer therapeutics* 2012;11(8):1627-1636.

Mazzarella G, Binkin N, Perra A, Baglio G, Lamberti A, Spinelli A, Technical Committee of Okkio alla Salute. Severe obesity in Italian children and related factors: data from OKkio alla SALUTE national survey [abstract]. *Public health nutrition* 2012;15(8 A):1548-1549.

Mazzoni E, Corallini A, Cristaudo A, Taronna A, Tassi G, Manfrini M, Comar M, Bovenzi M, Guaschino R, Vaniglia F, Magnani C, Casali F, Rezza G, Barbanti-Brodano G, Martini F, Tognon M. High

prevalence of serum antibodies reacting with simian virus 40 capsid protein mimotopes in patients affected by malignant pleurant mesothelioma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)* 2012;109(44):18066-18071.

Medda E, Fagnani C, Cotichini R, Nisticò L, Penna L, Brescianini S, Stazi MA. Ruolo dell'ambiente, dei fattori genetici e dell'età dell'insorgenza di tratti precoci dell'arteriosclerosi [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(5, 5 Suppl):14.

Medda E, Fagnani C, Tarnoky AD, Tarnoky DL, Cotichini R, Penna L, Nisticò L, Toccaceli V, Salemi M, Brescianini S, Fanelli F, Baracchini C, Meneghetti G, Schillaci G, Stazi MA. Genetic, enviromental and age contributions to carotid intima-media thickness and arterial stiffness in Italian twins [abstract]. *Twin research and human genetics* 2012;5(Apr):219-220.

Melchiorre S, Camilli R, Pietrantoni A, Moschioni M, Berti F, Del Grosso M, Superti F, Barocchi MA, Pantosti A. Point mutations in wchA are responsible for the non-typability of two invasive Streptococcus pneumoniae isolates. *Microbiology* 2012;158(Pt 2):338-344.

Meleo D, Baggi L, Di Girolamo M, Pecci R, Bedini R. Fixture-abutment connection surface and micro-gap measurements by 3D micro-tomographic technique analysis. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(01):53-58.

Meleo D, Bedini R, Pecci R, Mangione F, Pacifici L. Microtomographic and morphometric characterization of a bioceramic bone substitute in dental implantology. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(01):59-64.

Meleo D, Manzon L, Pecci R, Zuppante F, Bedini R. A proposal of microtomography evaluation for restoration interface gaps. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(01):83-88.

Mellini P, Carafa V, Di Rienzo B, Rotili D, De Vita D, Cirilli R, Gallinella B, Provvisiero DP, Di Maro S, Novellino E, Altucci L, Mai A. Carprofen analogues as sirtuin inhibitors: enzyme and cellular studies. *ChemMedChem* 2012;7(11):1905-1908.

Mereckiene J, Cotter S, Weber JT, Nicoll A, D'Ancona F, Lopalco P, Johansen K, Wasley AM, Jorgensen P, Lévy-Bruhl D, Giambi C, Stefanoff P, Dematté L, O'Flanagan D, Venice Project Gatekeepers Group. Influenza A(H1N1)pdm09 vaccination policies and coverage in Europe. *Eurosurveillance* 2012;17(4):20064.

Merola G, Aturki Z, D'Orazio G, Gottardo R, Macchia T, Tagliaro F, Fanali S. Analysis of synthetic cannabinoids in herbal blends by means of nano-liquid chromatography. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2012;71:45-53.

Meschini S, Condello M, Lista P, Vincenzi B, Baldi A, Citro G, Arancia G, Spugnini EP. Electroporation adopting trains of biphasic pulses enhances in vitro and in vivo the cytotoxic effect of doxorubicin on multidrug resistant colon adenocarcinoma cells (LoVo). *European journal of cancer* 2012;48(14):2236-2243.

Metere A, Chiesa C, Di Cosimo C, Fierro G, Giacomelli L, Pietraforte D. A novel approach to study oxidative stress in thyroid diseases: a preliminary study. *European review for medical and pharmacological sciences* 2012;16(5):646-652.

Metere A, Di Cosimo C, Chiesa C, Esposito A, Giacomelli L, Redler A. An unusual subcutaneous breast cancer metastasis in a 86-year-old woman. *European review for medical and pharmacological sciences* 2012;16:562-564.

Micheletti F, Peroni DG, Piacentini GL, Schweiger V, Mirandola R, Chiesa E, Zanoni G. Vaccine allergy evaluation and management at the specialized Green Channel Consultation Clinic. *Clinical and experimental allergy* 2012;42(7):1088-1096.

Midgley SE, Bányai K, Buesa J, Halaihel N, Hjulsager CK, Jakab F, Kaplon J, Larsen LE, Monini M, Poljsak-Prijatelj M, Pothier P, Ruggeri FM, Steyer A, Koopmans M, Böttiger B. Diversity and zoonotic potential of rotaviruses in swine and cattle across Europe. *Veterinary microbiology* 2012;156(3-4):238-245.

Migliaccio AR, Grazzini G, Hillyer CD. Ex vivo generated red cells as transfusion products [editorial]. *Stem cells international* 2012;2012:615412.

Migliaccio AR, Masselli E, Varricchio L, Whitsett C. Ex-vivo expansion of red blood cells: how real for transfusion in humans? *Blood reviews* 2012;26(2):81-95.

Migliaccio AR, Whitsett C, Papayannopoulou T, Sadelain M. The potential of stem cells as an in vitro source of red blood cells for transfusion. *Cell stem cell* 2012;10(2):115-119.

Migliaccio AR. La medicina oltre la salute: alla ricerca delle radici. *Salento medico* 2012;35(6):30-33.

Migliore L, Fiori M, Spadoni A, Galli E. Biodegradation of oxytetracycline by pleurotus ostreatus mycelium: a mycoremediation technique. *Journal of hazardous materials* 2012;215-216:227-232.

Migliore S, Esposito E, Pirisinu L, Marcon S, Di Bari MA, D'Agostino C, Chiappini B, Conte M, Sezzi E, De Grossi L, Agrimi U, Vaccari G, Nonno R. Effect of PrP genotype and route of inoculation on the ability of discriminatory Western blot to distinguish scrapie from sheep bovine spongiform encephalopathy. *Journal of general virology* 2012;93(Pt 2):450-455.

Minardi V, Federici A, Bertozzi N, Carrozzi G, Trinito MO, Gruppo tecnico PASSI. Lo screening organizzato funzionante riduce le disuguaglianze di accesso [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(6):371.

Minelli G, Manno V, Lombardo F, Conti S. Mortality among obese persons in Italy: study of multiple causes of death [abstract]. *European journal of epidemiology* 2012;27(1 Suppl):S77.

Minicozzi P, Cirilli C, Federico M, Capocaccia R, Budroni M, Candela P, Falcini F, Fusco M, Giacomini A, La Rosa F, Traina A, Tumino R, Sant M. Differences in stage and treatment of breast cancer across Italy point to inequalities in access to and availability of proper care. *Tumori* 2012;98(2):204-209.

Miotto P, Cabibbe AM, Mantegani P, Borroni E, Fattorini L, Tortoli E, Migliori G, Cirillo DM. GenoType MTBDRs/performance on clinical samples with diverse genetic background. *European respiratory journal* 2012;40(3):690-698.

Molinari A, Mancini G. Un convegno sulla nanomedicina. Nanodrug delivery: from the bench to the patient. Istituto Superiore di Sanità Roma, 10-13 ottobre 2011. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(02):13-15.

Mondello F, Fontana S, Girolamo A, Scaturro M, Stringaro A, Colone M, Pinci F, Ricci ML. Il terpinen-4-olo: un nuovo agente antimicrobico naturale per la prevenzione delle infezioni da legionella. *Piante medicinali* 2012;11:75-77.

Monini P, Cafaro A, Shrivastava IK, Moretti S, Sharma VA, Andreini C, Chiozzini C, Ferrantelli F, Pavone Cossut MR, Tripiciano A, Nappi F, Longo O, Bellino S, Picconi O, Fanales BE, Borsetti A, Toschi E, Schiavoni I, Bacigalupo I, Kan E, Sernicola L, Maggiorella MT, Montin K, Porcu M, Leone P, Collacchi B, Palladino C, Ridolfi B, Falchi M, Macchia I, Ulmer JB, Buttò S, Sgadari C, Magnani M, Federico M, Titti F, Banci L, Dallocchio F, Rappuoli R, Ensoli F, Barnett SW, Garaci E, Ensoli B. HIV-1

Tat promotes integrin-mediated HIV transmission to dendritic cells by binding Env spikes and competes neutralization by anti-HIV antibodies. *Plos One* 2012;7(11):e48781.

Morace R, Di Gennaro G, Picardi A, Quarato P, Sparano A, Mascia A, Meldolesi GN, Grammaldo LG, De Risi M, Esposito V. Surgery after intracranial investigation with subdural electrodes in patients with drug-resistant focal epilepsy: outcome and complications. *Neurosurgical review* 2012;35(4):519-526.

Morciano C. Linee guida per le malattie rare. Il corso residenziale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(03 Suppl 2):6-7.

Morelli S, Grigioni M, Ferrarin M, Boschetto A, Brocco M, Maccioni G, Giansanti D. A monitoring tool of workers' activity at video display terminals for investigating VDT-related risk of musculoskeletal disorders. *Computer methods and programs in biomedicine* 2012;107(2):294-307.

Mughini Gras L, Graziani C, Biorci F, Pavan A, Magliola R, Ricci A, Gilli G, Busani L. Surveillance of acute infectious gastroenteritis (1992–2009) and food-borne disease outbreaks (1996–2009) in Italy, with a focus on the Piedmont and Lombardy regions. *Eurosurveillance* 2012;17(8):20098.

Mughini Gras L, Smid JH, Wagenaar JA, De Boer AG, Havelaar AH, Friesema IH, French NP, Busani L, van Pelt W. Risk factors for campylobacteriosis of chicken, ruminant, and environmental origin: A combined case-control and source attribution analysis. *Plos One* 2012;7(8):e42599.

Murfuni I, De Santis A, Federico M, Bignami M, Pichierri P, Franchitto A. Perturbed replication induced genome-wide or at common fragile sites is differently managed in the absence of WRN. *Carcinogenesis* 2012;33(9):1655-1663.

Murphy JC, McDaniel JL, Mora K, Villareal DT, Fontana L, Weiss EP. Preferential reductions in intermuscular and visceral adipose tissue with exercise-induced weight loss compared with calorie restriction. *Aging* 2012;112(1):79-85.

Murtas S, Gaggioli A, Von Hunolstein C. Quantifying uncertainty in determination of polysaccharides in glycoconjugate vaccines based on in-house validation data. *Accreditation and quality assurance* 2012;17(2):177-182.

Muscat M, Zimmerman L, Bacci S, Bang H, Glismann S, Molbak K, Reef S, Filia A, EUVAC.NET group. Toward Rubella elimination in Europe: an epidemiological assessment. *Vaccine* 2012;30(11):1999-2007.

Mustazza C, Sbriccoli M, Borioni A, Ferretti R, Del Giudice MR. New fluorinated 1,4-bis-(arylaminomethyl)- and 1,4-bis(arylaminomethylene)benzenes as fluorescent probes for amyloid plaques in Alzheimer's Disease and Transmissible Spongiform Encephalopathies. *MedChemComm* 2012;(3):357-361.

Namboodiri S, Giuliani A, Nair AS, Dhar PK. Looking for a sequence based allostery definition: a statistical journey at different resolution scales. *Journal of theoretical biology* 2012;304:211-218.

Napoli C, Giampaoli S, Gallè F, Frangella C, Di Onofrio V, Bonadonna L, Spica VR, Liguori G, Gruppo di Lavoro SItI Scienze Motorie per la Salute (GSMS). Linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la sicurezza dell'acqua negli edifici: traduzione a cura del Gruppo di Lavoro SItI - Scienze Motorie per la Salute. *Igiene e sanità pubblica* 2012;68(4):613-624.

Napoli C, Salcuni P, Pompa MG, Declich S, Rizzo C. Estimated imported infections of Chikungunya and Dengue in Italy, 2008 to 2011. *Journal of travel medicine* 2012;19(5):294-297.

Napoli C. Prevention of healthcare-associated infections: which sampling method should be used to evaluate air-bio-contamination in operating rooms? *Epidemiology* 2012;2(2):e106.

Napolitani F. 13th EAHIL Conference: Health information without frontiers. Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium. 4-6 July 2012. *CILIP Health Libraries Group Newsletter* 2012;29(3):25-26.

Napolitano M, Kruth HS, Bravo E. Phospholipase A2 mediates apolipoprotein-independent uptake of chylomicron remnant-like particles by human macrophages. *International journal of vascular medicine* 2012;2012:501954.

Nardone P, Lamberti A, Baglio G, Buoncristiano M, Spinelli A, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010. Il sistema di sorveglianza OKkio alla salute: i principali risultati della seconda raccolta dati. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(01):i-ii.

Nardozza AP, D'Orazio M, Trapannone R, Corallino S, Filomeni G, Tartaglia M, Battistoni A, Cesareni G, Castagnoli L. Reactive oxygen species and epidermal growth factor are antagonistic cues controlling SHP-2 dimerization. *Molecular and cellular biology* 2012;32(10):1998-2009.

Negri DRM, Rossi A, Blasi M, Michelini Z, Leone P, Chiantore MV, Baroncelli S, Perretta G, Cimarelli A, Klotman ME, Cara A. Simian immunodeficiency virus-Vpx for improving integrase defective lentiviral vector-based vaccines. *Retrovirology* 2012;9:69.

Negroni A, Costanzo M, Vitali R, Superti F, Bertuccini L, Tinari A, Minelli F, Di Nardo G, Nuti F, Pierdomenico M, Cucchiara S, Stronati L. Characterization of adherent-invasive Escherichia coli isolated from pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2012;18(5):913-924.

Nepravishta R, Sabelli R, Iorio E, Micheli L, Paci M, Melino S. Oxidative species and S-glutathionyl conjugates in the apoptosis induction by allyl thiosulfate. *FEBS journal* 2012;279(1):154-167.

Neri A, Fazio C, Carannante A, Mastrantonio P, Stefanelli P. Caratteristiche fenotipiche e genotipiche di ceppi di Neisseria Meningitidis isolati nel periodo 2008-2011. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(11):7-12.

Neri A, Fazio C, Carannante A, Mastrantonio P, Stefanelli P. Diversity of Neisseria meningitidis invasive isolates in Italy in the period 2008-2010. *Journal of preventive medicine and hygiene* 2012;53(2):109-112.

Neri A, Fazio C, Carannante A, Mastrantonio P, Stefanelli P. Diversity of Neisseria meningitidis invasive isolates in Italy in the period 2008-2010. *Journal of preventive medicine and hygiene* 2012;53(2):109-112.

Neri A, Fazio C, Carannante A, Mastrantonio P, Stefanelli P. Molecular characterization of Neisseria meningitidis B:NT:P1.14/162 clonal complex responsible of invasive meningococcal disease in the north of Italy. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2012;72(4):370-372.

Nicoletti M, Toniolo C, Gallo FR, Multari G, Palazzino G. Verso la tracciabilità dei botanicals. *PHYTO journal* 2012;5(Set-Ott):11-14.

Nieckamp K, Zavorsky GS, Fontana L, McDaniel JL, Villareal DT, Weiss EP. Systemic acid load from the diet affects maximal-exercise RER. *Medicine and science in sports and exercise* 2012;44(4):709-715.

Nisticò L, Iafusco D, Galderisi A, Fagnani C, Cotichini R, Toccaceli V, Stazi MA, Study Group on Diabetes of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Emerging effects of early enviromental factors over genetic background for type 1 diabetes susceptibility: evidence from a Nationwide Italian Twin Study. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97(8):E1483-E1491.

Nisticò R, Cavallucci V, Piccinin S, Macrì S, Pignatelli M, Mehdawy B, Blandini F, Laviola G, Lauro D, Mercuri NB, D'Amelio M. Insulin receptor ß-subunit haploinsufficiency impairs hippocampal late-phase LTP and recognition memory. *Neuromolecular medicine* 2012;14(4):262-269.

Noale M, Limongi F, Scafato E, Maggi S, Crepaldi G. Longevity and health expectancy in an ageing society: implications for public health in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(03):292-299.

Nosotti L, D'Andrea M, Pitidis A, Pimpinelli F, Dessanti ML, Pisani F, Vignally P, Petti MC. Hepatitis C virus infection prevalence and liver dysfunction in a cohort of B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2012;44(1):70-73.

Notari S, Qing L, Pocchiari M, Dagdanova A, Hatcher K, Dogterom A, Groisman JF, Lumholtz IB, Puopolo M, Lasmezas C, Chen SG, Kong Q, Gambetti P. Assessing prion infectivity of human urine in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerging infectious diseases* 2012;18(1):21-28.

Nuccetelli C, Risica S, D'Alessandro M, Trevisi R. Natural radioactivity in building material in the European Union: robustness of the activity concentration index I and comparison with a room model. *Journal of radiological protection* 2012;32(3):349-358.

Nuccetelli C, Rusconi R, Forte M. Radioactivity in drinking water: regulations, monitoring results and radiation protection issues. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(362-373):

Oberaigner W, Minicozzi P, Bielska-Lasota M, Allemani C, De Angelis R, Mangone L, Sant M, EUROCARE Working Group, Caldora M, Capocaccia R, Carrani E, Francisci S, Grande E, Inghelmann R, Martina L, Roazzi P, Santaquilani M, Simonetti A, Tavilla A, Verdecchia A. Survival for ovarian cancer in Europe: the across-country variation did not shrink in the past decade. *Acta oncologica* 2012;51(4):441-453.

Oggioni MR, Ciusa ML, Furi L, Baldassarri L, Orefici G, Cirasola D, Martinez JL, Morrissey I, Borghi E. Lack of evidence for reduced fitness of clinical Staphylococcus aureus isolates with reduced susceptibility to triclosan [letter]. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56(11):6068-6069.

Olivieri A, Cappa M. L'ipotiroidismo congenito. Endowiki. *Lo stato dell'arte in endocrinologia* [Internet] 2012;

Olivieri A, Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism, Fazzini C, Medda E. Epidemiology of congenital hypothyroidism: what can be deduced from the Italian registry of infants with congenital hypothyroidism. *Journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 2012;25(S5):7-9.

Pace G, Della Bella V, Barile MC, Andreani P, Mancini L, Belfiore C. A comparison of macroinvertebrate and diatom responses to anthropogenic stress in small sized volcanic siliceous streams of Central Italy (Mediterranean Ecoregion). *Ecological indicators* 2012;23:544-554.

Pacifici R, Bacosi A, Barbina D, Di Carlo S, Di Pucchio A, Guerrera D, Mazzaccara A, Toth G, De Virgilio G. Corso Master FAD Antidoping "La tutela della salute nelle attività sportive e la prevenzione del doping". *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(12):15-18.

Paglia MG, Vairo F, Bevilacqua N, Ghirga P, Narciso P, Severini C, Nicastri E. Molecular diagnosis and species identification of imported malaria in returning travellers in Italy. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2012;72(2):175-180.

Palacio-Vieira J, Segura L, Gual A, Colom J, Ahlström S, Rados Krnel S, McNeill A, Sovinova H, Scafato E, VINTAGE project Working Group. Good practices for prevention of alcohol harmful use amongst the elderly in Europe, the VINTAGE project. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(03):248-255.

Palazzo L, De Carlo E, Santagada G, Serrecchia L, Aceti A, Guarino A, Adone R, Fasanella A. Recent epidemic-like anthrax outbreaks in Italy: what are the probable causes? *Open journal of veterinary medicine* 2012;2:74-76.

Palazzo L, De Carlo E, Santagada G, Serrecchia L, Aceti A, Guarino A, Fornino G, Bochicchio V, Garaguso M, Quirino F, Quaranta V, Lauria V, Latorre L, Martucciello A, Alfano D, Cerrone A, Galiero G, Riccone N, Raimondi P, Toce V, Mariani L, Salvatore G, Adone R, Fasanella A. Studio e gestione dei focolai di carbonchio ematico del 2011 in Basilicata e Campania. Considerazioni sui potenziali fattori che favoriscono una evoluzione simil-epidemica della malattia. *Large animal review* 2012;18:107-111.

Pallotta V, D'Amici GM, D'Alessandro A, Rossetti R, Grazzini G, Zolla L. Red blood cell processing for cryopreservation: from fresh blood to deglycerolization [abstract]. *Blood transfusion* 2012;10(1 Suppl):s293-s294.

Palma A, Grande S, Rosi A, Luciani AM, Guidoni L, Viti V. 1H-MRS can detect aberrant glycosylation in tumour cells: a study of the HeLa cell line . *NMR in biomedicine* 2012;24(9):1099-1110.

Palombi L, Pirillo M, Andreotti M, Liotta G, Erba F, Sagno J, Maulidi M, Ceffa S, Jere H, Marchei E, Pichini S, Galluzzo MC, Marazzi MC, Vella S, Giuliano M. Antiretroviral prophylaxis for breastfeeding transmission in Malawi: drug concentrations, virologic efficacy and safety. *Antiviral therapy* 2012;17(8):1511-1519.

Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Gigantesco A, Tarolla E. Prevention and early intervention in post partum depression risk [abstract]. *International journal of psychology* 2012;47(Suppl):91.

Pantosti A, De Castro P, Carinci A, Barbaro MC, Salinetti S. E-Bug, una risorsa didattica per la scuola. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(06):16-19.

Pantosti A. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus associated with animals and its relevance to human health. *Frontiers in antimicrobials, resistance and chemotherapy* 2012;3:127.

Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Santamato A, Imbimbo BP, Scafato E, Pilotto A, Solfrizzi V. Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: harmful or neuroprotective? *International journal of geriatric psychiatry* 2012;27(12):1218-1238.

Papaseit E, Marchei E, Mortali C, Aznar G, García-Algar O, Farrè M, Pacifici R, Pichini S. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for hair analysis of atomoxetine and its metabolites: application in clinical practice. *Forensic science international* 2012;218(1-3):62-67.

Parlanti E, D'Errico MR, Degan P, Calcagnile A, Zijno A, van der Pluijm I, van der Horst GTJ, Biard DSF, Dogliotti E. The cross talk between pathways in the repair of 8-oxo-7,8-dihydroguanine in mouse and human cells. *Free radical biology and medicine* 2012;53(11):2171–2177.

Parolini I, Coscia C, Zanetti C, Fantozzi L, Felicetti F, Pizzi E, Ponzi M, Carè A, Sargiacomo M. Acidic exosomes contain molecules functionally referred to melanoma progression [abstract]. *Journal of extracellular vesicles* 2012;1:51.

Parolini I, Manfredi F, Coscia C, Camerini S, Zanetti C, Cardarelli S, Poiana G, Sargiacomo M. Exosomes from neuroblastoma-differentiated cells enclose an integrated and transmissible acetylcholine signalling [abstract]. *Journal of extracellular vesicles* 2012;1(Suppl):25.

Paroni G, Seripa D, Panza F, Addante F, Copetti M, D'Onofrio G, Pellegrini F, Fontana L, Pilotto A. Klotho locus, metabolic traits, and serum hemoglobin in hospitalized older patients: a genetic association analysis. *Age* 2012;34(4):949-968.

Pascale E, Lucarelli M, Passarelli F, Butler RH, Tamellini A, Addessi E, Visalberghi E, Manciocco A, Vitale A, Laviola G. Monomorphic region of the serotonin transporter promoter gene in new world monkeys. *American journal of primatology* 2012;

Pascucci B, Lemma T, Iorio E, Giovannini S, Vaz B, Iavarone I, Calcagnile A, Narciso L, Degan P, Podo F, Roginskya V, Janjic BM, Van Houten B, Stefanini M, Dogliotti E, D'Errico MR. An altered redox balance mediates the hypersensitivity of Cockayne syndrome primary fibroblasts to oxidative stress. *Aging cell 2012;11(3):520-529.*

Pasetto R, Zona A, Pirastu R, Cernigliaro A, Dardanoni G, Pollina Addario S, Scondotto S, Comba P. Mortality and morbidity study of petrochemical employees in a polluted site. *Environmental health* 2012;11:34.

Pastorelli AA, Baldini M, Stacchini P, Baldini G, Morelli S, Sagratella E, Zaza S, Ciardullo S. Human exposure to lead, cadmium and mercury through fish and seafood product consumption in Italy: a pilot evaluation. *Food additives & contaminants: Part A* 2012;29(12):1913-1921.

Peletto S, Lo Presti A, Modesto P, Cella E, Acutis P, Farchi F, Ciotti M, Zehender G, Ciccozzi M. Genetic diversity of Usutu virus. *New microbiologica* 2012;35(2):167-174.

Pellegrini M, Rotolo MC, Di Giovannandrea R, Pacifici R, Pichini S. A simple toxicological analysis of anabolic steroid preparations from the black market [abstract]. *Biochimica clinica* 2012;36(6):567.

Pelosi E, Castelli G, Martin-Padura I, Bordoni V, Santoro S, Conigliaro A, Cerio AM, De Santis Puzzonia M, Marighetti P, Biffoni M, Alonzi T, Amicone L, Alcalay M, Bertolini F, Testa U, Tripodi M. Human haemato-endothelial precursors: cord blood CD34+ cells produce haemogenic endothelium. *PLoS One* 2012;7(12):e51109.

Pelosi E, Castelli G, Testa U. Human umbilical cord is a unique and safe source of various types of stem cells suitable for treatment of hematological diseases and for regenerative medicine. *Blood cells molecules and diseases* 2012;49(1):20-28.

Penna L, Cotichini R, Cordella D, Brescianini S, Roazzi P. La ricerca scientifica attraverso l'uso del web: l'esperienza del registro nazionale gemelli. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(07-08):17-20.

Pepe T, Ventrone I, Suffredini E, Ceruso M, Croci L, Aniello A, Cortesi ML. Norovirus monitoring in bivalve molluscs harversted and commercialized in Southern Italy. *Journal of food protection* 2012;75(5):976-981.

Peritore D, Pretagostini R, Di Ciaccio P, Fiaschetti P, Gabbrielli F, Oliveti A, Stabile D, Ricci A, Vaia F, Nanni Costa A. Italy-Greece cooperation for transplantation of medically urgent Greek patients: is it an effective, efficient model? *Transplantation proceedings* 2012;44(7):1843-1845.

Perra A, De Mei B, Cattaneo C, Salmaso S. Le malattie croniche non trasmissibili (MCNT): la sfida del secolo, anche per il nostro Paese. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(03):iii-iv.

Petrini C, Farisco M. La salute umana tra indicatori, determinanti, equità e ineguaglianze: il caso della sicurezza alimentare. Parte I. *Biologi italiani* 2012;42(7-12):62-64.

Petrini C, Farisco M. Medical responsibility and clinical guidelines: a few remarks from two Italian juridical cases. *Medicine studies* 2012;3(3):157-169.

Petrini C, Farisco M. Neuroscienze e disturbi della coscienza: alcune definizioni e alcuni problemi. *Biologi italiani* 2012;41(1-2):30-32.

Petrini C, Olivieri A, Corbetta C, Cerone R, D'Agnolo G, Bompiani A. Common criteria among States for storage and use of dried blood spot specimens after newborn screening. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;48(02):119-121.

Petrini C. A bioethicist's view of the use of biosimilars [letter]. *Generics and biosimilars initiative journal* 2012;1(3-4):110-111.

Petrini C. A comparative analysis of the opinions from European national and international ethics committees regarding the collection, storage and use of umbilical cord blood. *Blood transfusion* 2012;10(3):279-289.

Petrini C. Alcune note sulla possibilità di effettuare sperimentazioni cliniche con soggetti incapaci di esprimere il consenso. *Biologi italiani* 2012;42(4):42-45.

Petrini C. Alcuni aspetti di etica della sperimentazione in pediatria. *Biologi italiani* 2012;42(5):40-43.

Petrini C. Consent to pediatric research: a couple of distinctions. *American journal of bioethics* 2012;12(1):37-38.

Petrini C. Cord blood banking: regulations, ethics and practice in a disputed Italian case. *Clinica terapeutica* 2012;163(1):e21-e22.

Petrini C. Donazione del sangue e produzione di farmaci plasmaderivati: alcuni aspetti di etica. *Noi in FIDAS 2012*;12(2):10-11.

Petrini C. Ethical and legal considerations regarding the ownership and commercial use of human biological materials and their derivatives. *Journal of blood medicine* 2012;2012(3):87-96.

Petrini C. Ethical aspects of informed consent for the collection, preservation and use of cells and tissues in biological banks for research purposes. *Revista de derecho y genoma humano* 2012;36:173-205.

Petrini C. European regulations on cord blood banking: an overview. *Transfusion* 2012;52(3):668-679.

Petrini C. Gli studi genetici: la legislazione attuale. ReAd files. *Resistenza e adesione alle terapie nella cura dell'AIDS* 2012;13(3):13-14.

Petrini C. In defence of bioethicists of the third kind [editorial]. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(03):215-216.

Petrini C. Is my blood mine? Some comments on the Convention on Human Rights and Biomedicine [editorial]. *Blood transfusion* 2012;1-3.

Petrini C. Kidney allocation for transplantation: some aspects of ethics and comparative law. *Transplantation proceedings* 2012;44(7):1812–1814.

Petrini C. La valutazione del rischio per i donatori di organi cosiddetti "marginali": considerazioni di etica. *Biologi italiani* 2012;12(6):25-27.

Petrini C. Person: centre both of clinical ethics and of public health ethics. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(01):1-4.

Petrini C. Personal data and the public health paradigm [letter]. *American journal of public health* 2012;102(11):e6.

Petrini C. Produzione di farmaci plasmaderivati: implicazioni etiche della donazione e per il donatore [proceedings]. *Blood transfusion* 2012;10(1 Suppl):s39-s40.

Petrini C. The path from bench to bedside also requires ethics [letter]. *Lancet* 2012;379(9819):e34-e35.

Petrucci E, Pasquini L, Bernabei M, Saulle E, Biffoni M, Accarpio F, Sibio S, Di Giorgio A, Di Donato V, Casorelli A, Benedetti Panici PL, Testa U. A small molecule SMAC mimic LBW242 potentiates TRAIL- and anticancer drug-mediated cell death of ovarian cancer cells. *Plos One* 2012;7(4):e35073.

Petruccioli E, Romagnoli A, Corazzari M, Coccia EM, Butera O, Delogu G, Piacentini M, Girardi E, *Fimia GM, Goletti D. Specific T cells restore the autophagic flux inhibited by Mycobacterium* tuberculosis in human primary macrophages. *Journal of infectious diseases* 2012;205(9):1425-1435.

Picardi A, Adler D, Chang H, Lega I, Gigantesco A, Pasquini P, Matteucci G, Zerella MP, Caredda M, Tarsitani L, Biondi M, Rogers W. Development and preliminary validation of the PC-SAD5, a screener-derived short depression severity measure. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012;26(2):165-171.

Picardi A, Bartone PT, Querci R, Bitetti D, Tarsitani L, Roselli V, Maraone A, Fabi E, De Michele F, Gaviano I, Flynn B, Ursano R, Biondi M. Development and validation of the Italian version of the 15-item dispositional resilience scale. *Rivista di psichiatria* 2012;47(3):231-237.

Picardi A, Caroppo E, Porcelli P, Di Maria G, Munittola G, Martinotti G. Alexithymia and severe psychopathology: a study on psychiatric inpatients. *Psychopathology* 2012;45(3):159-166.

Picardi A, Lega I, Tarolla E, Gigantesco A, Nardocci F, Rossi A, Lolli V, Rossi M, Cerbo R, Gabrielli M, Limoncin E, Passarelli R, Stoppioni V, Tamburini C, Sigilli S, Orazietti G, Boltri L, Besana D, Cremonte M, Boscaro L, Giribone S. Il carico familiare nei distrurbi dello spettro autistico: dallo studio FABIA (Family Burden in Infantile Autism) indicazioni per azioni prioritarie di miglioramento dei servizi sanitari [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(5, Suppl 5):114.

Picardi A, Viroli C, Tarsitani L, Miglio R, de Girolamo G, Dell'Acqua G, Biondi M. Heterogeneity and symptom structure of schizophrenia. *Psychiatry research* 2012;198(3):386-394.

Pichierri P, Nicolai S, Cignolo L, Bignami M, Franchitto A. The RAD9–RAD1–HUS1 (9.1.1) complex interacts with WRN and is crucial to regulate its response to replication fork stalling. *Oncogene* 2012;31(23):2809-2823.

Pichini S, De Luca R, Pellegrini M, Marchei E, Rotolo MC, Spoletini R, D'Aloja P, Pacifici R, Mortali C, Scaravelli G. Hair and urine testing to assess drugs of abuse consumption in couples undergoing assisted reproductive technology (ART). *Forensic science international* 2012;218(1-3):57-61.

Pichini S, Marchei E, Vagnarelli F, Tarani L, Raimondi F, Maffucci R, Sacher B, Bisceglia M, Rapisardi G, Elicio MR, Biban P, Zuccaro P, Pacifici R, Pierantozzi A, Morini L. Assessment of prenatal exposure to ethanol by meconium analysis: results of an Italian multicenter study. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2012;36(3):417-424.

Pierdominici M, Vomero M, Barbati C, Colasanti T, Maselli A, Vacirca D, Giovannetti A, Malorni V, Ortona E. Role of autophagy in immunity and autoimmunity, with a special focus on systemic lupus erythematosus. *FASEB journal* 2012;26(4):1400-1412.

Pietrantoni A, Ammendolia MG, Superti F. Bovine lactoferrin: involvement of metal saturation and carbohydrates in the inhibition of influenza virus infection. *Biochemistry and cell biology* 2012;90(3):442-448.

Pino A, Amato A, Alimonti A, Mattei D, Bocca B. Human biomonitoring for metals in Italian urban adolescents: data from Latium Region. *International journal of hygiene and environmental health* 2012;215(2):185-190.

Pisani G, Pupella S, Cristiano K, Marino F, Simeoni M, Luciani F, Scuderi G, Sambri V, Rossini G, Gaibani P, Pierro AM, Wirz M, Grazzini G. Detection of West Nile virus RNA (lineages 1 and 2) in an external quality assessment programme for laboratories screening blood and blood components for West Nile virus by nucleic acid amplification testing. *Blood transfusion* 2012;10(4):515-520.

Piscopo P, Rivabene R, Galimberti D, Crestini A, Talarico G, Vanacore N, Scarpini E, Bruno G, Confaloni A. Progranulin plasma levels and Alzheimer's disease [abstract]. *Journal of Alzheimer's disease* 2012;29(1 Suppl):80-81.

Pitidis A, Longo E, Giustini M, Fondi G, Gruppo di lavoro SINIACA. Gli infortuni delle casalinghe: un fenomeno sommerso. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(07-08):13-16.

Plikaytis BD, Stella M, Boccadifuoco G, DeTora LM, Agnusdei M, Santini L, Brunella B, Orlandi L, Simmini I, Giuliani M, Ledroit M, Hong E, Taha MK, Ellie K, Rajam G, Carlone GM, Claus H, Vogel U, Borrow R, Findlow J, Gilchrist S, Stefanelli P, Fazio C, Carannante A, Oksnes J, Fritzsønn E, Klem A, Caugant DA, Abad R, Vázquez JA, Rappuoli R, Pizza M, Donnelly JJ, Medini D Inter-laboratory standardization of the sandwich ELISA designed for MATS, a rapid, reproducible method for estimating the strain coverage of investigational vaccines. *Clinical and vaccine immunology* 2012;19(10):1609-1617.

Polonelli L, Ciociola T, Magliani W, Zanello PP, D'Adda T, Galati S, De Bernardis F, Arancia S, Gabrielli E, Pericolini E, Vecchiarelli A, Arruda DC, Pinto MR, Travassos LR, Pertinhez TA, Spisni A, Conti S. Peptides of the constant region of antibodies display fungicidal activity. *Plos One* 2012;7(3):e34105.

Polverino G, Abaid N, Kopman V, Macrì S, Porfiri M. Zebrafish response to robotic fish: preference experiments on isolated individuals and small shoals. *Bioinspiration & biomimetics* 2012;7(3):036019.

Polverino G, Manciocco A, Alleva E. Effects of spatial and social restrictions on the presence of stereotypies in the budgerigar (Melopsittacus undulatus): a pilot study. *Ethology ecology & evolution* 2012;24(1):39-53.

Pompili M, Vichi M, De Leo D, Pfeffer C, Girardi P. A longitudinal epidemiological comparison of suicide and other causes of death in Italian children and adolescents. *European child & adolescent psychiatry* 2012;21(2):111-121.

Pontello M, Guaita A, Sala G, Cipolla M, Gattuso A, Sonnessa M, Gianfranceschi MV. Listeria monocytogenes serotypes in human infections (Italy, 2000-2010). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(02):146-150.

Ponzani V. Sponsorizzazioni e fund raising: quali strategie. Un panorama di tendenze ed esempi virtuosi. *Biblioteche oggi* 2012;30(10):12-20.

Popoli P. Convegno Complessità emergente in medicina: la centralità della persona nelle frontiere etiche e scientifiche. Un concorso di idee. Istituto Superiore di Sanità Roma, 14 dicembre 2011. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(04):11-12.

Porcelli P, Fava GA, Rafanelli C, Bellomo A, Grandi S, Grassi L, Pasquini P, Picardi A, Quartesan R, Rigatelli M, Sonino N. Anniversary reactions in medical patients. *Journal of nervous and mental disease* 2012;200(7):603-606.

Porcu M, Kleppe M, Gianfelici V, Geerdens E, De Keersmaecher K, Tartaglia M, Foà R, Soulier J, Cauwelier B, Uyttebroeck A, Macintyre E, Vandenberghe P, Asnafi V, Cools J. Mutation of the receptor tyrosine phosphatase PTPRC (CD45) in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;119(19):4476-4479.

Pretagostini R, Ricci A, Gabbrielli F, Lai Q, Stabile D, Puoti F, Fiaschetti P, Oliveti A, Peritore D, Rizzato L, Nanni Costa A. Living organ donation, a therapeutic possibility, is still poorly used in Italy: a national analysis. *Transplantation proceedings* 2012;44(7):1818-1819.

Profumo E, Buttari B, Saso L, Capoano R, Salvati B, Riganò R. T lymphocyte autoreactivity in inflammatory mechanisms regulating atherosclerosis. *TheScientificWorldJournal* 2012;2012:Art Id 157534.

Profumo E, Di Franco M, Buttari B, Masella R, Filesi C, Tosti ME, Scrivo R, Scarno A, Spadaro A, Saso L, Riganò R. Biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Mediators of inflammation* 2012;2012:503942.

Puig C, Vall O, García-Algar O, Papaseit E, Pichini S, Saltó E, Villalbì JR. Assessment of prenatal exposure to tobacco smoke by cotinine in cord blood for the evaluation of smoking control policies in Spain. *BMC Pregnancy and childbirth* 2012;12:26.

Pupella S, Lombardini L, Bosi A, Lanino E, Vassallo E, Lalatta F, Petrini C, Dagna Bricarelli F, Nanni Costa A. La valutazione della conservazione del sangue di cordone ombelicale a scopo dedicato: uno strumento per il miglioramento dell'appropriatezza [abstract]. *Blood transfusion* 2012;10(1 Suppl):s301.

Purificato I, Ferrari A. Oncologia comparata: uomini e animali alleati nella ricerca contro il cancro. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(09):17-19.

Quaranta MG, Mattioli B, Vella S. Glances in immunology of HIV and HCV infection. *Advances in virology* 2012;2012:434036.

Quarchioni E, Ferrante G, Sampaolo L, Bolognesi L, Bertozzi N, Campostrini S, Carrozzi G, Minardi V, Maggini M, Baldissera S, D'Argenzio A, Fateh-Moghadam P, Trinito MO, Possenti V. Socio-economic status, lifestyles, and health status perception. The Italian behavioral risk factor surveillance system, Passi 2007–2009 [abstract]. *European journal of epidemiology* 2012;S70.

Reiter S, Crescenzi M, Galliot B, Buzgariu W. Hydra, a versatile model to study the homeostatic and developmental functions of cell death. International journal of developmental biology 2012;56(6-8):593-604.

Renzoni A, Pirrera A, Novello F, De Orsi D, Guarino C. Metodi e preparati utilizzati per la rimozione dei tatuaggi. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(11):3-6.

Reuveni E, Giuliani A. Emergent properties of gene evolution: species as attractors in phenotypic space. *Physica A* 2012;391:1172-1178.

Rezza G. Aedes albopticus and the reemergence of Dengue. *BMC public health* 2012;12:72.

Riccardo F, Dente MG, Kojouharova M, Fabiani M, Alfonsi V, Kurchatova A, Vladimirova N, Declich S. Migrant's access to immunization in Mediterranean Countries. *Health policy* 2012;105(1):17-24.

Ricceri L, De Filippis B, Laviola G. Rett syndrome treatment in mouse models: searching for effective targets and strategies. *Neuropharmacology* 2012;68(May):106-115.

Ricci ML, Fontana S, Pinci F, Fiumana E, Pedna MF, Farolfi P, Bucci Sabattini MA, Scaturro M. Pneumonia associated with dental unit waterline. *Lancet* 2012;379(9816):684.

Rizzello V, Lucci D, Maggioni AP, Giampaoli S, Greco C, Di Pasquale G, Pallotti MG, Mureddu GF, Di Chiara A, Boccanelli A, IN-ACS Outcome Investigators. Clinical epidemiology, management and outcome of acute coronary syndromes in the Italian network on acute coronary syndromes (IN-ACS outcome study). *Acute cardiac care* 2012;14(2):71-80.

Rizzo A, Bazzi M, Beer G, Berucci C, Bombelli L, Bragadireanu AM, et al, Ghio F. Kaonic atoms measurements at the DAfNE accelerator: the SIDDHARTA experiment. *Journal of Physics: Conference series* 2012;348:012003.

Rizzo A, Bazzi M, Beer G, Berucci C, Bombelli L, Bragadireanu AM, et al, Ghio F. Kaonic atoms measurements at the DAFNE accelerator: the SIDDHARTA experiment. *Journal of Physics: Conference series* 2012;383:012004.

Rocchetti I, Taruscio D, Alfò M. Modeling delay in diagnosis of NF: under reporting, incidence and prevalence estimates. *Journal of applied statistics* 2012;39(4):711-721.

Rocchetti I, Taruscio D, Pierannunzio D. Modeling delay to diagnosis for Amyotrophic lateral sclerosis: under reporting and incidence estimates. *BMC neurology* 2012;12:160.

Rodríguez Lázaro D, Cook N, Ruggeri FM, Sellwood J, Nasser A, Nascimento MSJ, D'Agostino M, Santos R, Saiz JC, Rzezutka A, Bosch A, Gironés R, Carducci A, Muscillo M, Kovac K, Diez-Valcarce M, Vantarakis A, von Bonsdorff CH, de Roda Husman AM, Hernández M, van der Poel WH. Virus hazards from food, water and other contaminated environments. *FEMS microbiology reviews* 2012;36(4):786-814.

Rodriguez-Granger J, Alvarogonzales JC, Berardi A, Berner R, Kunze M, Hufnagel M, Melin P, Decheva A, Orefici G, Poyart C, Telford JL, Efstratiou A, Killian M, Krizova P, Baldassarri L, Spellerberg B, Puertas A, Rosa-Fraile M. Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European project. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 2012;31(9):2097-2104.

Romagnoli A, Etna MP, Giacomini E, Pardini M, Remoli ME, Corazzari M, Falasca L, Goletti D, Gafa V, Simeone R, Delogu G, Piacentini M, Brosch R, Fimia GM, Coccia EM. ESX-1 dependent impairment of autophagic flux by Mycobacterium tuberculosis in human dendritic cells. *Autophagy* 2012;8(9):1357-1370.

Romano MT, Pandolfi E, Marino MG, Gesualdo F, Rizzo C, Carloni E, Macchiaiolo M, Tozzi AE. Seasonal and pandemic influenza vaccine: recommendations to families of at-risk children during the 2009-10 season. *European journal of public health* 2012;22(6):821-824.

Romi R, Boccolini D, Menegon M, Rezza G. Probable autochthonous introduced malaria cases in Italy in 2009–2011 risk of local vector-borne transmission. *Eurosurveillance* 2012;17(48):20325.

Romi R, Boccolini D, Vallorani R, Severini F, Toma L, Cocchi M, Tamburro A, Messeri G, Crisci A, Angeli L, Costantini R, Raffaelli I, Pontuale G, Thiéry I, Landier A, Le Goff G, Fausto AM, Di Luca M. Assessment of the risk of malaria re-introduction in the Maremma Plain (Central Italy) using a multi factorial approach. *Malaria journal* 2012;11(1):98.

Roncarati A, Brambilla G, Meluzzi A, Iamiceli AL, Fanelli R, Moret I, Ubaldi A, Miniero R, Sirri F, Melotti P, di Domenico A. Fatty acid profile and proximate composition of fillets from Engraulis encrasicholus, Mullus barbatus, Merluccius merluccius and Sarda sarda caught in Tyrrhenian, Adriatic and Ionian seas. *Journal of applied itchthyology* 2012;28(4):545-552.

Rosato P, Anastasiadou E, Garg N, Lenze D, Boccellato F, Vincenti S, Severa M, Coccia EM, Bigi R, Cirone M, Ferretti E, Campese A, Hummel M, Frati L, Presutti C, Faggioni A, Trivedi P. Differential regulation of miR-21 and miR-146a by Epstein-Barr virus-encoded EBNA2. *Leukemia* 2012;26(11):2343-2352.

Rosato S, Biancari F, Maraschini A, D'Errigo P, Seccareccia F. Identification of very high risk octogenarians undergoing coronary artery bypass surgery: results of a multicenter study. *Heart and vessels* 2012;

Rosi L, ed. Accordo quadro bilaterale tra Istituto Superiore di Sanità e Istituto di Salute Pubblica del Montenegro. Podgorica, 25 maggio 2012. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(06):10.

Rosmini F, Lacorte E. Un'autorizzazione del Garante semplifica le procedure per la protezione dei dati personali della ricerca sanitaria. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(07-08):7-9.

Rota MC, Caporali MG, Napoli C, Bella A, Giannitelli S, Mandarino G, Scaturro M, Ricci ML. Rapporto annuale sulla legionellosi in Italia nel 2011. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(10):17-23.

Rotili D, Samuele A, Tarantino D, Ragno R, Musmuca I, Ballante F, Botta G, Morera L, Pierini M, Cirilli R, Nawrozkij MB, Gonzales E, Clotet B, Artico M, Esté JA, Maga G, Mai A. 2-(Alkyl/aryl)amino-6-benzylpyrimidin-4(3H)-ones as inhibitors of wild-type and mutant HIV-1: enantioselectivity studies. *Journal of medicinal chemistry* 2012;55(7):3558-3562.

Rubbiani M, Bascherini S. Risk communication: survey on quality of safety data sheets of agricultural substances. *Journal of environmental science and engineering A* 2012;1(8):1043-1057.

Ruggeri FM, Fiore L. Vaccine preventable viral diseases and risks associated with waterborne transmission. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(04):460-472.

Ruggiero S, Rafaniello C, Bravaccio C, Grimaldi G, Granato R, Pascotto A, Sportiello L, Parrretta E, Rinaldi B, Panei P, Rossi F, Capuano A. Safety of attention-deficit/hyperactivity disorder medications in children: an intensive pharmacosurveillance monitoring study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2012;22(6):415-422.

Ruspantini I, Saarinen T, Belardinelli P, Jalava A, Parviainen T, Kujala J, Salmelin R. Corticomuscular coherence is tuned to the spontaneous rhythmicity of speech at 2-3 Hz. *Journal of neuroscience* 2012;32(11):3786-3790.

Salerno P, Di Mauro T, Marini G, Brandani M, Sernia S. Il primo soccorso presso l'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(01):6-9.

Salfa MC, Regine V, Ferri M, Pugliese L, Suligoi B. La sorveglianza delle malattie sessualmente trasmesse basata su una rete di centri clinici: 18 anni di attività. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(02):3-10.

Salfa MC, Regine V, Ferri M, Suligoi B. La sorveglianza delle infezioni sessualmente trasmesse basata su una rete di laboratori: 39 mesi di attività. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(10):7-11.

Salvaterra E, Giorda R, Bassi MT, Borgatti R, Knudsen LE, Martinuzzi A, Nobile M, Pozzoli U, Ramelli GP, Reni GL, Rivolta D, Stazi MA, Strazzer S, Thijs C, Toccaceli V, Trabacca A, Turconi AC, Zanini S, Zucca C, Bresolin N, Lenzi L, Pediatric Biobank ELSI Working Group. Pediatric biobanking: a pilot qualitative survey of pratices, rules and researcher opinions in 10 European countries. *Biopreservation and biobanking* 2012;10(1):29-36.

Salviati M, Ortona E, Colasanti T, Francia A, Pontecorvo S, Delle Chiaie R. Olanzapine-induced neutropenia in a patient with systemic lupus erythematosus: a role of Fc?RIIIb polymorphism? *Lupus* 2012;21(1):97-99.

Sánchez-Bailón MP, Calcabrini A, Gómez-Domínguez D, Morte B, Martín-Forero E, Gómez-López G, Molinari A, Wagner K, Martín-Pérez J. Src kinases catalytic activity regulates proliferation, migration and invasiveness of MDA-MB-231 breast cancer cells. *Cellular signalling* 2012;24(1):1276-1286.

Sanchini A, Spitoni MG, Monaco M, Raglio A, Grigis A, Petrò W, Menchini M, Pesenti A, Goglio A, Pantosti A. Outbreak of skin and soft tissue infections in a hospital newborn nursery in Italy due to

community-acquired meticillin-resistant Staphylococcus aureus USA300 clone. *Journal of hospital infection* 2012;S0195-6701(12):00335-0.

Sannella AR, Olivieri A, Bertuccini L, Ferrè F, Severini C, Pace T, Alano P. Specific tagging of the egress-related osmiophilic bodies in the gametocytes of Plasmodium falciparum. *Malaria journal* 2012;11:88.

Sanseverino A, ed. Quel divario tra aspettativa e realtà. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(09 Suppl 1):16-18.

Sanseverino I, Purificato C, Gessani S. Revisiting the specificity of small molecule inhibitors: the example of stattic in dendritic cells. *Chemistry & biology* 2012;19(10):1213-1214.

Sant M, Minicozzi P, Lagorio S, Johannesen TB, Marcos-Gragera R, Francisci S, EUROCARE Working Group. Survival of European patients with central nervous system tumors. *International journal of cancer* 2012;131(1):173-185.

Santucci D, Kawano F, Ohira T, Terada M, Nakai N, Francia N, Alleva E, Aloe L, Ochiai T, Cancedda R, Goto K, Ohira Y. Evaluation of gene, protein and neurotrophin expression in the brain of mice exposed to space environment for 91 days. *PLoS One* 2012;7(7):e40112.

Saulle E, Guerriero R, Petronelli A, Coppotelli E, Gabbianelli M, Morsilli O, Spinello I, Pelosi E, Castelli G, Testa U, Coppola S. Autocrine role of angiopoietins during megakaryocytic differentiation. *Plos One* 2012;7(7):e39796.

Sawicka M, Bedini R, Pecci R, Pameijer CH, Kmiec Z. The application of X-ray microtomography for the assessement of root resorption caused by the orthodontic treatment of premolars. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(01):71-74.

Scafato E, Galluzzo L, Ghirini S, Gandin C, Rossi A, Solfrizzi V, Panza F, Di Carlo A, Maggi S, Farchi G, ILSA Working Group. Changes in severity of depressive symptoms and mortality: the Italian Longitudinal Study on Aging. *Psychological medicine* 2012;42(12):2619-2629.

Scafato E, Ghirini S, Gandin C, Martire S, Di Pasquale L, Parisi N, Scipione R, Russo R, Galluzzo L. Alcohol Prevention Day 2012. Analisi commentata delle evidenze proposte per la prevenzione alcol correlata. *Italian journal on addiction* 2012;2(1-2):49-54.

Scafato E, Ghirini S, Rossi A, Galluzzo L, Martire S, Di Pasquale L, Gandin C. Early detection and brief intervention for hazardous and harmful drinkers in primary health care in Italy: evaluation of the strategies, activities and experiences of the Istituto Superiore di Sanità (ISS) [abstract]. *Addiction science & clinical practice* 2012;7(1 Suppl):A30.

Scafato E. Alcohol and the elderly. The European project VINTAGE: good health into older age. Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(03):219-220.

Scapinelli F. Alla quarta edizione del concorso artistico-letterario la Medaglia di Rappresentanza del Presidente Giorgio Napolitano. Pègaso 2012 vola lungo le strade della malattia. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 27 febbraio 2012. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(04):13-14.

Scapinelli F. Exposanità 2012: "un corto per uscire dal silenzio". *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(09 Suppl 1):4-5.

Scapinelli F. Il CNMR al Sanit 2012 fa il bis: La prevenzione delle malattie congenite e le emergenze mediche nelle malattie rare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(09 Suppl 1):6-8.

Scaravelli G, De Luca R, D'Aloja P, Bolli S, Fiaccavento S, Spoletini R, Vigiliano V. Registro nazionale della procreazione medicalmente assistita: attività 2005-10. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(07-08):i-iv.

Scaravelli G, Vigiliano V, Bolli S, De Luca R, Mayorga JM, Fiaccavento S, Spoletini R, D'Aloja P. Assisted reproductive technologies in Italy, 2005-2007: results from the Italian Assisted Reproductive Technologies Register. *Minerva ginecologica* 2012;64(6):521-529.

Scarpi D, Cirelli D, Matrone C, Castronovo G, Rosini P, Occhiato EG, Romano F, Bartali L, Clemente AM, Bottegoni G, Cavalli A, De Chiara G, Bonini P, Calissano P, Palamara AT, Garaci E, Torcia MG, Guarna A, Cozzolino F. Low molecular weight, non peptidic agonist of TrkA receptor with NGF-mimetic activity. *Cell death and disease* 2012;3:e389.

Scattoni ML, Martire A, Ferrante A, Ricceri L. Reduced social interaction, behavioural flexibility and BDNF signalling in the BTBR T+tf/J strain, a mouse model of autism. *Behavioural brain research* 2012;

Scavia G, Baldinelli F, Busani L, Caprioli A. The burden of self-reported acute gastrointestinal illness in Italy: a retrospective survey, 2008-2009. *Epidemiology and infection* 2012;140(7):1193-1206.

Scheggia D, Sannino S, Scattoni ML, Papaleo F. COMT as a drug target for cognitive functions and dysfunctions. *CNS & neurological disorders drug targets* 2012;11(3):209-221.

Sciahbasi A, Rizzello V, Gonzini L, Giampaoli S, Greco C, Di Pasquale G, Mureddu GF, Di Chiara A, Lioy E, Boccanelli A. Chronic aspirin and statin therapy in patients with impaired renal function and acute coronary syndromes: results from the IN-ACSO outcome registry. *European journal of preventive cardiology* 2012;

Seccareccia F, Rosato S, D'Errigo P, Maraschini A, Manfredi MR, Lombardi M, Badoni G, Greco C. Gestione ospedaliera del paziente con sindrome coronarica acuta: influenza dell'età, del genere e del reparto di ricovero sulle scelte mediche e l'esito. *Giornale italiano di cardiologia* 2012;13(2):124-131.

Senatore S, Donati S, Mosconi P, Satolli R, Colombo C, Cotichini R, Spila Alegiani S, Da Cas R. Terapia ormonale e menopausa: risultati preliminari del progetto "Con Me". *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(06):3-7.

Sepe Monti M, Vanacore N, Bartorelli L, Giubilei F, Gruppo di studio sulle terapie non farmacologiche della demenza. The savvy caregiver program: a probe, multicenter, controlled trial [abstract]. *Journal of Alzheimer's disease* 2012;29(1 Suppl):90.

Serra-García J, Ramis J, Simó S, Joya X, Pichini S, Vall O, García-Algar O. Matrices biológicas alternativas para detectar la exposición prenatal a drogas de abuso en el tercer trimestre de la gestación. *Anales de pediatría* 2012;77(5):323-328.

Sette G, Salvati V, Memeo L, Fecchi K, Colarossi C, Di Matteo P, Signore M, Biffoni M, D'Andrea V, De Antoni E, Canzonieri V, De Maria R, Eramo A. EGFR inhibition abrogates leiomyosarcoma cell chemoresistance through inactivation of survival pathways and impairment of CSC potential. *Plos One* 2012;7(10):e46891.

Settimi L, Davanzo F, Lauria L, Casini ML, Ferrazin F. Oral ingestion of a topical benzydamine hydrochloride-containing gynaecological preparation in association with television advertising in Italy: analysis of cases handled by a National Poison Control Centre. *BMJ open* 2012;2(1):e000204.

Settimi L, Davanzo F, Milanesi G, Volpe C, Urbani E, Lauria L, Giordano F, Cossa L, Sesana F. Le esposizioni a farmaci esaminate dai centri antiveleni: un possibile contributo per la farmacovigilanza [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(5, Suppl 5):78.

Settimi L, Davanzo F, Urbani E, Cossa L, Giordano F, Sesana F, Milanesi G. Il sistema informativo nazionale per la sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni: uno strumento per la prevenzione in applicazione della normativa europea [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(5, Suppl 5):126.

Settimi L, Davanzo F, Volpe C, Urbani E, Cossa L, Giordano F, Sesana F, Ajmone Marsan VE, Della Puppa T, Travaglia A, Assisi F, Moro P, Dimasi V, Bissoli M. Cases of human exposure identified in 2006-2010 by the Italian surveillance system of toxic exposures and poisonings [abstract]. *Clinical toxicology* 2012;50(4):308.

Settimo G. La qualità dell'aria in ambienti confinati: nuovi orientamenti nazionali e comunitari. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(05):7-10.

Seyler T, Bella A, Puzelli S, Donatelli I, Rizzo C, The Screening Method Working Group. Estimating pandemic vaccine effectiveness in two Italian regions using the screening method, 2009-2010. *Vaccine* 2012;30(2):109-111.

Shytaj IL, Norelli S, Chirullo B, Della Corte A, Collins M, Yalley-Ogunro J, Greenhouse J, Iraci N, Acosta EP, Barreca ML, Lewis MG, Savarino A. A highly intensified ART regimen induces long-term viral suppression and restriction of the viral reservoir in a simian AIDS model. *PLoS pathogens* 2012;8(6):e1002774.

SIDDHARTA Collaboration, Bazzi M, Beer G, Bombelli L, Bragadireanu AM, Cargnelli M, et al, Ghio F. Kaonic hydrogen X-ray measurement in SIDDHARTA. *Nuclear physics A* 2012;881:88-97.

SIDDHARTA Collaboration, Bazzi M, Beer G, Bombelli L, Bragadireanu AM, Cargnelli M, et al, Ghio F. Measurements of the strong-interaction widths of the kaonic 3He and 4He 2p levels. *Physics letters B* 2012;714(1):40-43.

Siesling S, van der Zwan JM, Izarzugaza MI, Jaal J, Treasure T, Foschi R, Ricardi U, Harry G, Tavilla A, Ardanaz E, RARECARE Working Group. Rare thoracic cancers, including peritoneum mesothelioma. *European journal of cancer* 2012;48(7):949-960.

Signore M, Cerio AM, Boe A, Pagliuca A, Zaottini V, Schiavoni I, Fedele G, Petti S, Navarra S, Ausiello CM, Pelosi E, Fatica A, Sorrentino A, Valtieri M. Identity and ranking of colonic mesenchymal stromal cells. *Journal of cellular physiology* 2012;227(9):3291-3300.

Silano M. Un peptide del grano previene la tossicità della gliadina nella malattia celiaca. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(07-08):3-6.

Silvestrini F, Tibúrcio M, Bertuccini L, Alano P. Differential adhesive properties of sequestered asexual and sexual stages of Plasmodium falciparum on human endothelial cells are tissue independent. *PLoS One* 2012;7(2):e31567.

Simoes EJ, Mariotti S, Rossi A, Heim A, Lobello F, Mokdad AH, Scafato E. The Italian health surveillance (SiVeAS) prioritization approach to reduce chronic disease risk factors. *International journal of public health* 2012;57(4):719-733.

Simonelli V, Mazzei F, D'Errico MR, Dogliotti E. Gene susceptibility to oxidative damage: From single nucleotide polymorphisms to function. *Mutation research-fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis* 2012;731(1-2):1-13.

Sinibaldi R, Pecci R, Somma F, Della Penna S, Bedini R. A new software for dimensional measurements in 3D endodontic root canal instrumentation. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(01):42-48.

Siracusano A, Delunardo F, Teggi A, Ortona E. Cystic echinococcosis: aspects of immune response, immunopathogenesis and immune evasion from the human host. *Endocrine, metabolic and immune disorders drug targets* 2012;12(1):16-23.

Siracusano A, Delunardo F, Teggi A, Ortona E. Host-parasite relationship in cystic echinococcosis: an evolving story. *Clinical and developmental immunology* 2012;2012:639362.

Sirianni R, Zolea F, Chimento A, Ruggiero C, Cerquetti L, Fallo F, Pilon C, Arnaldi G, Carpinelli G, Stigliano A, Pezzi V. Targeting estrogen receptor-a reduces adrenocortical cancer (ACC) cell growth in vitro and in vivo: potential therapeutic role of Selective Estrogen Receptor modulators (SERMs) for ACC treatment. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97(12):E2238-E2250.

Sirri L, Fava A, Guidi J, Porcelli P, Rafanelli C, Bellomo A, Grandi S, Grassi L, Pasquini P, Picardi A, Quartesan R, Rigatelli M, Sonino N. Type A behaviour: a reappraisal of its characteristics in cardiovascular disease. *International journal of clinical practice* 2012;66(9):854-861.

Sisto A, D'Ancona F, Meledandri M, Pantosti A, Rossolini GM, Raglio A, Serra R, Dematté L, Aiello E, Goglio A, Micronet Network participants. Carbapenem non-susceptible Klebsiella pneumoniae from Micronet network hospitals, Italy, 2009 to 2012. *Eurosurveillance* 2012;17(33):20247.

Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Sancarlo D, Logroscino G, Montenegro N, Vendemiale G, Baldereschi M, Crepaldi G, Di Carlo A, Galluzzo L, Gandin C, Inzitari D, Maggi S, Pilotto A, Panza F, Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Frailty syndrome and all-cause mortality in demented patients. The Italian longitudinal study on aging. *Age* 2012;34:507-517.

Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Maggi S, Imbimbo BP, Galluzzo L, Baldereschi M, Gandin C, Di Carlo A, Inzitari D, Crepaldi G, Pilotto A, Panza F, Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Frailty syndrome and the risk of vascular dementia. The Italian longitudinal study on aging. *Alzheimers & dementia* 2012;

Sorbo A, Ciprotti M, Colabucci A, Di Gregorio M, Pino D, Sepe A, Turco AC, Ciaralli L. Laboratorio europeo di riferimento per gli elementi chimici in alimenti di origine animale: le prove valutative interlaboratorio. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(11):17-19.

Sorbo A, Colabucci A, Ciaralli L. Control charts to evaluate long-term performance in proficiency tests [abstract]. Eurachem Workshop on Key Challenges in Internal Quality Control. *Proceedings* 2012;

Sorice M, Garofalo T, Misasi R, Manganelli V, Vona R, Malorni V. Ganglioside GD3 as a RAFT component in cell death regulation. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* 2012;12(4):376-382.

Sorice M, Mattei V, Matarrese P, Garofalo T, Tinari A, Gambardella L, Ciarlo L, Manganelli V, Tasciotti V, Misasi R, Malorni W. Dynamics of mitochondrial raft-like microdomains in cell life and death. *Communicative & integrative biology* 2012;5(2):217-219.

Spadaro F, Lapenta C, Donati S, Abalsamo L, Barnaba V, Belardelli F, Santini SM, Ferrantini M. IFN-a enhances cross-presentation in human dendritic cells by modulating antigen survival, endocytic routing, and processing. *Blood* 2012;119(6):1407-1417.

Spinelli A, De Mei B, Galeone D, Lamberti A, Cattaneo C, Baglio G, Nardone P, Possenti V, Gruppo OKkio alla SALUTE. Obesity in Italian children: monitoring and communicating to promote healthy life style [abstract]. *Public health nutrition* 2012;15(8 A):1531.

Spoletini I, Vitale C, Malorni W, Rosano G. Sex differences in drug effects: interaction with sex hormones in adult life. *Handbook of experimental pharmacology* 2012;214:91-105.

Stazi MA, Brescianini S. Topini gialli e macachi dominanti. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(3-4):213-214.

Stazi MA, Nisticò L, Serino L. Al di là dell'epigenetica. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(1):62-64.

Stazi MA, Nisticò L, Serino L. Macro fattori di rischio e macro differenze epigenetiche. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(2):130-131.

Stefanelli P, Attard Barbini D, Girolimetti S, Dommarco R. Estimation of measurement uncertainty associated to the determination of pesticide residues: a case study. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 2012;47(8):804-813.

Stefanelli P, Fazio C, Neri A, Isola P, Sani S, Marelli P, Martinelli C, Mastrantonio P, Pompa MG. Cluster of invasive Neisseria meningitidis infections on a cruise ship, Italy, October 2012. *Eurosurveillance* 2012;17(50):20336.

Stoeck K, Sanchez-Juan P, Gawinecka J, Green AJE, Ladogana A, Pocchiari M, Sánchez-Valle R, Mitrova E, Sklaviadis T, Kulczycki J, Slivarichova D, Saiz A, Calero M, Knight RSG, Aguzzi A, Laplanche JL, Peoc'h K, Schelzke G, Karch A, van Duijn CM, Zerr I. Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease and rapid dementias: a longitudinal multicentre study over 10 years. *Brain* 2012;135(Pt 10):3051-3061.

Straface E, Gambardella L, Brandani M, Malorni W. Sex differences at cellular level: "cells have a sex". *Handbook of experimental pharmacology* 2012;214:49-65.

Straface E, Marchesi A, Gambardella L, Metere A, Tarissi de Jacobis I, Viora M, Giordani L, Villani A, Del Principe D, Malorni V, Pietraforte D. Does oxidative stress play a critical role in cardiovascular complications of Kawasaki disease? *Antioxidants & redox signaling* 2012;17(10):1441-1446.

Stramesi C, Vignali C, Groppi A, Caligara M, Lodi F, Pichini S, Jurado C. The standardization of results on hair testing for drugs of abuse: an interlaboratory exercise in Lombardy Region, Italy. *Forensic science international* 2012;218(1-3):101-105.

Strazzullo P, Cairella G, Campanozzi A, Carcea M, Galeone D, Galletti F, Giampaoli S, Iacoviello L, Scalfi L, GIRCSI Working Group. Population based strategy for dietary salt intake reduction: Italian initiatives in the European framework. *Nutrition metabolism and cardiovascular diseases* 2012;22(3):161-166.

Stroffolini T, Guadagnino V, Caroleo B, De Sarro G, Focà A, Liberto MC, Giancotti A, Barreca GS, Marascio N, Lombardo F, Staltari O, Sersale's Study Group. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in children and adolescents in a southern Italian town. *Infection* 2012;40(3):299-302.

Stroffolini T, Guadagnino V, Rapicetta M, Menniti Ippolito F, Caroleo B, De Sarro G, Focà A, Liberto MC, Giancotti A, Barreca GS, Marascio N, Lombardo F, Staltari O, Sersale's Study Collaborating Group. The impact of a vaccination campaign against hepatitis B on the further decrease of hepatitis B virus infection in a southern Italian town over 14 years. *European journal of internal medicine* 2012;23(8):e190-192.

Stroffolini T, Rapicetta M, Lombardo FL, Chionne P, Madonna E, Candido A, Taffon S, Rinaldi R, Ermg E, Bortolotti F. Historical study of acute hepatitis B in subjects with or without hepatitis C infection. *European journal of internal medicine* 2012;23(6):e146-e149.

Suffredini E, Magnabosco C, Civettini M, Rossetti E, Arcangeli G, Croci L. Norovirus contamination in different shellfish species harvested in the same production areas. *Journal of applied microbiology* 2012;13(3):686-692.

Suligoi B, Camoni L, Boros S, Regine V, Pugliese L, Santaquilani M. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2011. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(10 Suppl 1):3-46.

Sundqvist E, Sundström P, Lindén M, Hedström AK, Aloisi F, Hillert J, Kockum I, Alfredsson L, Olsson T. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. *Genes and immunity* 2012;13(1):14-20.

Sundqvist E, Sundström P, Lindén M, Hedström AK, Aloisi F, Hillert J, Kockum I, Alfredsson L, Olsson T. Lack of replication of interaction between EBNA1 IgG Ab and smoking in risk for multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79(13):1363-1368.

Széll Z, Marucci G, Ludovisi A, Gomez Morales MA, Sréter T, Pozio E. Spatial distribution of Trichinella britovi, T. spiralis and T. pseudospiralis of domestic pigs and wild boars (Sus scrofa) in Hungary. *Veterinary parasitology* 2012;183(3-4):393-396.

Takumi K, Swart A, Mank T, Lasek-Nesselquist E, Lebbad M, Cacciò S, Sprong H. Population-based analyses of Giardia duodenalis is consistent with the clonal assemblage structure. *Parasites & vectors* 2012;5:168.

Tánczos B, Balogh N, Király L, Biksi I, Szeredi L, Gyurkovsky M, Scalone A, Fiorentino E, Gramiccia M, Farkas R. First record of autochthonous canine Leishmaniasis in Hungary. *Vector-borne and zoonotic diseases* 2012;12(7):588-594.

Tarnoky AD, Baracchini C, Tarnoky DL, Lucatelli P, Boatta E, Zini C, Fanelli F, Molnar AA, Meneghetti G, Stazi MA, Medda E, Cotichini R, Nisticò L, Fagnani C, Osztovits J, Jermendy G, Preda I, Kiss RG, Metneki J, Horvath T, Pucci G, Bata P, Karlinger K, Littvay L, Berczi V, Garami Z, Schillaci G. Evidence for a strong genetic influence on carotid plaque characteristics: an international twin study. *Stroke* 2012;43(12):3168-3172.

Tarnoky AD, Tarnoky DL, Stazi MA, Medda E, Cotichini R, Fagnani C, Penna L, Lucatelli P, Boatta E, Zini C, Fanelli F, Baracchini C, Meneghetti G, Schillaci G, Osztovits J, Jermendy G, Preda I, Kiss RG, Littvay L, Metneki J, Horvath T, Karlinger K, Lannert A, Yang EY, Nambi V, Molnar AA, Garami Z, Berczi V. Twin study on comprehensive cardiovascular parameters [abstract]. *Twin research and human genetics* 2012;15(2):244.

Tarnoky AD, Tarnoky DL, Stazi MA, Medda E, Cotichini R, Nisticò L, Fagnani C, Lucatelli P, Boatta E, Zini C, Fanelli F, Baracchini C, Meneghetti G, Osztovits J, Jermendy G, Preda I, Kiss RG, Metneki J, Horvath T, Karlinger K, Racz A, Lannert A, Molnar AA, Littvay L, Garami Z, Berczi V, Schillaci G. Heritability of central blood pressure and arterial stiffness: a twin study. *Journal of hypertension* 2012;30(8):1564-1571.

Tarnoky DL, Tarnoky AD, Stazi MA, Medda E, Cotichini R, Penna L, Nisticò L, Lucatelli P, Boatta E, Zini C, Fanelli F, Baracchini C, Meneghetti G, Schillaci G, Osztovits J, Jermendy G, Littvay L, Metneki J, Karlinger K, Lannert A, Molnar AA, Garami Z, Berczi V, Lazar Z, Horvath I. Respiratory and vascular harmony - or not [abstract]. *Twin research and human genetics* 2012;15(2):244-245.

Tarolla E, Biondi M, Fabi E, Gaviano I, Gigantesco A, Tarsitani L, Picardi A. Measuring depression with questions about well-being: a study on psychiatric outpatients. *Rivista di psichiatria* 2012;47(4):304-308.

Tarsitani L, De Santis V, Mistretta M, Parmigiani G, Zampetti G, Roselli V, Vitale D, Tritapepe L, Biondi M, Picardi A. Treatment with ß-blockers and incidence of post-traumatic stress disorder after cardiac surgery: a prospective observational study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2012;26(2):265-269.

Taruscio D, Salvatore M, Magrelli A, Tomanin R. Predictive medicine and biomarkers: the case of rare diseases. *Personalized medicine* 2012;9(2):143-146.

Tatti M, Motta M, Di Bartolomeo S, Cianfanelli V, Salvioli R. Cathepsin-mediated regulation of autophagy in saposin C deficiency. *Autophagy* 2012;9(2):1-3.

Tatti M, Motta M, Di Bartolomeo S, Scarpa S, Cianfanelli V, Cecconi F, Salvioli R. Reduced cathepsins B and D cause impaired autophagic degradation that can be almost completely restored by overexpression of these two proteases in Sap C-deficient fibroblasts. *Human molecular genetics* 2012;21(23):5159-5173.

Tavani A, Colombo P, Scarpino V, Zuccaro P, Pacifici R, La Vecchia C. Beliefs on and attitude toward doping use among athletes: an Italian survey. *Italian journal of public health* 2012;9(4):e8668-1/7.

Taylor A, Day MP, Marshall J, Patriarca M, White M. Atomic spectrometry update. Clinical and biological materials, foods and beverages. *Journal of analytical atomic spectrometry* 2012;27(4):537-576.

Tebano MT, Martire A, Popoli P. Adenosine A2A-cannabinoid CB1 receptor interaction: an integrative mechanism in striatal glutamatergic neurotransmission. *Brain research* 2012;1476:108-118.

Testino G, Ancarani AO, Borro P, Patussi V, Scafato E. Alcol e trapianto del fegato: un punto di vista e revisione della letteratura. *Alcologia* 2012;15(nov):30-36.

Testino G, Ancarani AO, Borro P, Patussi V, Scafato E. Alcol e tumori: nuove evidenze dell'organizzazione mondiale della sanità e revisione della letteratura. *Alcologia* 2012;15(nov):37-44.

Tibúrcio M, Niang M, Deplaine G, Perrot S, Bischoff E, Ndour PA, Silvestrini F, Khattab A, Milon G, David PH, Hardeman M, Vernick KD, Sauerwein RW, Preiser PR, Mercereau-Puijalon O, Buffet P, Alano P, Lavazec C. A switch in infected erythrocyte deformability at the maturation and blood circulation of Plasmodium falciparum transmission stages. *Blood* 2012;119(24):e172-e180.

Tirassa P, Iannitelli A, Sornelli F, Cirulli F, Mazza M, Calza A, Alleva E, Branchi I, Aloe L, Bersani G, Pacitti F. Daily serum and salivary BDNF levels correlate with morning-evening personality type in women and are affected by light therapy. *Rivista di psichiatria* 2012;47(6):527-534.

Toccaceli V, Masocco M. Il trattamento dei dati sensibili in epidemiologia: riflessioni sulle difficoltà interpretative della normativa. *Epidemiologia e prevenzione* 2012;36(5):280-286.

Tozzi AE, Bisiacchi P, Tarantino V, Chiarotti F, D'Elia L, De Mei B, Romano MT, Gesualdo F, Salmaso S. Effect of duration of breastfeeding on neuropsychological development at 10 to 12 years of age in a cohort of healthy children. *Developmental medicine and child neurology* 2012;54(9):843-848.

Trama A, Mallone S, Ferretti S, Meduri F, Capocaccia R, Gatta G, RITA Working Group. The burden of rare cancers in Italy: the surveillance of rare cancers in Italy (RITA) project. *Tumori* 2012;98(5):550-558.

Trama A, Mallone S, Nicolai N, Necchi A, Schaapveld M, Gietema J, Znaor A, Ardanaz E, Berrino F, RARECARE Working Group. Burden of testicular, paratesticular and extragonadal germ cell tumours in Europe. *European journal of cancer* 2012;48(2):159-169.

Travaglione S, Fiorentini C, Fabbri A. Dal mondo microbico una proteina batterica dalle sorprendenti potenzialità terapeutiche. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(10):14-16.

Traversa G. Bevacizumab e degenerazione maculare legata all'età: una decisione da rivedere. *Ricerca & pratica* 2012;

Traverso A, Repetto E, Magnani S, Meloni T, Natrella M, Marchisio P, Giacomazzi C, Bernardi P, Gatti S, Gomez Morales MA, Pozio E. A large outbreak of Opisthorchis felineus in Italy suggests that

opisthorchiasis develops as a febrile eosinophilic syndrome with cholestasis rather than a hepatitis-like syndrome. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 2012;

Trevisi R, Risica S, D'Alessandro M, Paradiso D, Nuccetelli C. Natural radioactivity in building materials in the European Union: a database and an estimate of radiological significance. *Journal of environmental radioactivity* 2012;105:11-20.

Trojsi F, Sagnelli A, Vanacore N, Piccirillo G, Daniele L, Izzo F, Laiola A, Di Costanzo A, Savettieri G, Monsurrò MR, Tedeschi G. Clinical features and lifestyle of patients with amyotrophic lateral sclerosis in Campania: brief overview of an Italian database. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;48(03):287-291.

Turco L, Testai E. I metodi alternativi nei test regolatori per cosmetici (e non solo...). *Sitox Informa* 2012;15(1):1-5.

Vaglio S, Facco G, Piccinini V, Pupella S, Catalano L, Grazzini G. La sorveglianza delle malattie trasmissibili [abstract]. *Blood transfusion* 2012;10(1 Suppl):s56-s57.

van der Zwan JM, Mallone S, van Dijk B, Bielska-Lasota M, Otter R, Foschi R, Baudin E, Links TP, RARECARE Working Group. Carcinoma of endocrine organs: Results of the RARECARE project. *European journal of cancer* 2012;48(13):1923-1931.

van der Zwan JM, Siesling S, Blokx WAM, Pierie JPEN, Capocaccia R. Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary tumours in Europe. *European journal of surgical oncology* 2012;38(3):214-221.

van Dijk BAC, Gatta G, Capocaccia R, Pierannunzio D, Strojan P, Licitra L, RARECARE Working Group. Rare cancers of the head and neck area in Europe. *European journal of cancer* 2012;48(6):783-796.

van Dijk BAC, Gatta G, Capocaccia R, Pierannunzio D, Strojan P, Licitra L, RARECARE Working Group. Rare cancers of the head and neck area in Europe. *European journal of cancer* 2012;48(6):783-796.

Vanacore N. Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players (reply to the article by Everett J. Lehman, Misty J. Hein, Sherry L. Baron, and Christine M. Gersic, Neurology 2012 DOI 10.1212/WNL.0b013e31826daf50) [letter]. *Neurology* 2012;79:1-1.

Vanni I, Cacciò S, van Lith L, Lebbad M, Svärd SG, Pozio E, Tosini F. Detection of Giardia duodenalis assemblages A and B in human feces by simple, assemblage-specific PCR assays. *PLoS neglected tropical diseases* 2012;6(8):e1776.

Vanuzzo D, Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Dima F, Iacoviello L, Strazzullo P, De Nicola L, Scherillo M, Giampaoli S. La salute cardiovascolare degli italiani. *Cardiologia negli ospedali* 2012;187(Mag-Giu):20-26.

Varricchio L, Tirelli V, Masselli E, Ghinassi B, Saha N, Besmer P, Migliaccio AR. The expression of the glucocorticoid receptor in human erythroblasts in uniquely reguated by KIT ligand: implications for stress erythropoiesis. *Stem cells and development* 2012;21(15):2852-2865.

Vásquez Doce O, Bazzi M, Berucci C, Bombelli L, Bragadireanu AM, Cargnelli M, et al, Ghio F. Studies of the KN interaction at DAFNE. *Hyperfine interactions* 2012;210:107-110.

Vella S, Schwartlander B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS* 2012;26(10):1231-1241.

Venerosi A, Ricceri L, Tait S, Calamandrei G. Sex dimorphic behaviors as markers of neuroendocrine disruption by environmental chemicals: the case of chlorpyrifos. *Neurotoxicology* 2012;33(6):1420-1426.

Venerosi A, Scattoni ML, Chiarotti F. Corso Strumenti per la sorveglianza e presa in carico dei soggetti autistici: il ruolo dei pediatri. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 24-25 novembre 2011. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(03):15-19.

Ventura I, Russo MT, De Nuccio C, De Luca G, Degan P, Bernardo A, Visentin S, Minghetti L, Bignami M. hMTH1 expression protects mitochondria from Huntington's disease-like impairment. *Neurobiology of disease* 2012;49:148-158.

Ventura L, Miccinesi G, Sacchettini C, De Angelis R. Estimating all cancers incidence with the MIAMOD model: a new method to include multiple tumors. *Tumori* 2012;98(3):296-302.

Vescio MF, Busani L, Mughini Gras L, Khoury C, Avellis L, Taseva E, Rezza G, Christova I. Environmental correlates of crimean-congo haemorrhagic fever incidence in Bulgaria. *BMC public health* 2012;12:1116.

Vichi S, Gemma S, Zurich MG, Testai E. Caratterizzazione della competenza metabolica di un modello in vitro 3D di cellule cerebrali di ratto: studio dell'espressione e dell'inducibilità di alcune isoforme della famiglia del CYP450. *Sitox Informa* 2012;15(2):9-10.

Vichi S, Lavorini P, Funari E, Scardala S, Testai E. Contamination by Microcystis and microcystins of blue-green algae food supplements (BGAS) on the Italian market and possible risk for the exposed population. *Food and chemical toxicology* 2012;50:4493-4499.

Vichi S, Medda E, Ingelido AM, Ferro A, Resta S, Porpora MG, Abballe A, Nisticò L, De Felip E, Gemma S, Testai E. Glutathione transferase polymorphisms and risk of endometriosis associated with Polychlorinated biphenyls exposure in Italian women: a gene-environment interaction. *Fertility and sterility* 2012;97(5):1143-1151.e3.

Villa L, Poirel L, Nordmann P, Carta C, Carattoli A. Complete sequencing of an IncH plasmid carrying the blaNDM-1, blaCTX-M-15, and qnrB1 genes. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012;67(7):1645-1650.

Vinciguerra M, Santini MP, Martinez C, Pazienza V, Claycomb WC, Giuliani A, Rosenthal N. mIGF-1/JNK/SirT1 signaling confers protection against oxidative stress in the heart. *Aging cell* 2012;11(1):139-149.

Vishram JKK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jorgensen T, Broda G, Palmieri L, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kee F, Mancia G, Cesana G, Kuulasmaa K, Sans S, Olsen MH, MORGAN project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk. The MOnica, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) Project. *Hypertension* 2012;60(5):1117-1123.

Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M, Franks KN, The RARECARE working group. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *European journal of cancer* 2012;48(4):456-464.

Visser O, Trama A, Maynadié M, Stiller CA, Marcos-Gragera R, De Angelis R, Mallone S, Tereanu C, Allemani C, Ricardi U, Schouten HC, RARECARE Working Group. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *European journal of cancer* 2012;48(17):3257-3266.

Vitale G, Zappavigna S, Marra M, Dicitore A, Meschini S, Condello M, Arancia G, Castiglioni S, Maroni P, Bendinelli P, Piccoletti R, van Koestveld PM, Cavagnini F, Budillon A, Abbruzzese A, Hofland LJ,

Caraglia M. The PPAR-? agonist troglitazone antagonizes survival pathways induced by STAT-3 in recombinant interferon-ß treated pancreatic cancer cells. *Biotechnology advances* 2012;30(1):169-184.

Vitalone A, Menniti Ippolito F, Raschetti R, Renda F, Tartaglia L, Mazzanti G. Surveillance of suspected adverse reactions to herbal products used as laxatives. *European journal of clinical pharmacology* 2012;68(3):231-238.

Vittozzi L, Taruscio D. Lo screening neonatale in Europa. Risultati di uno studio commissionato dall'Unione Europea. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(03 Suppl 2):19-22.

Vogel U, Stefanelli P, Vazquez J, Taha MK, Claus H, Donnelly J. The use of vaccine antigen characterization, for example by MATS, to guide the introduction of meningococcal B vaccines. *Vaccine* 2012;30(2 Suppl):B73-B77.

Volpe G, Cozzi L, Migliorelli D, Croci L, Palleschi G. Palytoxin in seafood: development of an electrochemical screen-printed electrode coupled with an haemolytic assay for the measurement of LDH activity [abstract]. *Emirates journal of food and agriculture* 2012;24(suppl):23.

Vulcano F, Milazzo L, Ciccarelli C, Barca A, Agostini F, Altieri I, Macioce G, Di Virgilio A, Screnci M, De Felice L, Giampaolo A, Hassan HJ. Valproic acid affects the engraftment of TPO-expanded cord blood cells in NOD/SCID mice. *Experimental cell research* 2012;318(4):400-407.

Whitsett C, Vaglio S, Grazzini G. Alternative blood products and clinical needs in transfusion medicine. *Stem cells international* 2012;2012:639561.

Wilson R, Plinston C, Hunter N, Casalone C, Tagliavini F, Suardi S, Ruggerone M, Moda F, Graziano S, Sbriccoli M, Cardone F, Pocchiari M, Ingrosso L, Baron T, Richt J, Andreoletti O, Simmons M, Lockey R, Manson JC, Barron RM. Chronic wasting disease and atypical forms of bovine spongiform encephalopathy and scrapie are not transmissible to mice expressing wild-type levels of human prion protein. *Journal of general virology* 2012;93(Pt 7):1624-1629.

Wöhr M, Silverman JL, Scattoni ML, Turner SM, Harris MJ, Saxena R, Crawley JN. Developmental delays and reduced pup ultrasonic vocalizations but normal sociability in mice lacking the postsynaptic cell adhesion protein neuroligin2. *Behavioural brain research* 2012;

Wood-Lamont S, Napolitani F. Editorial. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2012;18(3):2.

Woudstra C, Skarin H, Anniballi F, Fenicia L, Bano L, Drigo I, Koene M, Bäyon-Auboyer M, Buffereau J, De Medici D, Fach P. Neurotoxin gene profiling of Clostridium botulinum types C and D gathered from different countries within Europe. *Applied and environmental microbiology* 2012;78(9):3120-3127.

Yang M, Bozdagi O, Scattoni ML, Wöhr M, Roullet FI, Katz AM, Abrams DN, Kalikhman D, Harrison S, Woldeyohannes L, Zhang JY, Harris MJ, Saxena R, Silverman JL, Buxbaum JD, Crawley JN. Reduced excitatory neurotransmission and mild autism-relevant phenotypes in adolescent Shank3 null mutant mice. *Journal of neuroscience* 2012;32(9):6525-6541.

Zeuner A, Martelli F, Vaglio S, Federici G, Whitsett C, Migliaccio AR. Concise review: stem cell-derived erythrocytes as upcoming players in blood transfusion. *Stem cells* 2012;30(8):1587–1596.

Ziemann A, Krafft T, Brand H, Sala-Soler M, Fouillet A, Hulth A, Müller L, Mølbak K, Conti S, Kanieff M, Rago G, Perrin J, Dupuy C, Medina S, Triple S Project Consortium. Identifying good practice for syndromic surveillance in Europe - a comparative study based on site visits in eight countries [abstract]. *European journal of public health* 2012;22(2 Suppl):79.

Zimatore G, Cavagnaro M, Giuliani A, Colosimo A. Reproducing cochlear signals by a minimal electroacoustic model. *Open journal of biophysics* 2012;2(2):33-39.

Zoratto F, Laviola G, Adriani W. Choice with delayed or uncertain reinforcers in rats: influence of timeout duration and session length. *Synapse* 2012;66(9):792-806.

Zuccaro O, Mele A, Spada E, Tosti ME. L'epatite virale B in Italia venti anni dopo l'inizio della vaccinazione dei nuovi nati. Istituto Superiore Sanità Roma, 23 settembre 2011. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2012;25(01):11-12.

Zuccaro P. Smart drugs: farmaco, droga o illusione. Nobile Collegio Chimico Farmaceutico Universitas Aromatariorum Urbis, Atti e memorie 2012;2011:65-70.Animal-assisted therapies and activities as innovative approaches to mental health interventions. Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(04):339-40.

# MONOGRAFIE E CONTRIBUTI IN MONOGRAFIE

Abate V, di Domenico A, Iacovella N, Iamiceli AL, Miniero R. Reperti ambientali di residui d'incendi. Introduzione. In: *Diossine, Furani e Policlorobifenili. Indagine ambientale nella Regione Campania.* Roma: Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale; 2012. p.213-230.

Adriani W, Zoratto F, Laviola G. Home-cage testing of choice behaviour: proneness to risk in a gambling task. In: Cavanna AE, ed. *Psychology of gambling: new research* New York: Nova Science Publishers; 2012. p.73-92.

Barbizzi S, di Domenico A, Iacovella N, Iamiceli AL, Miniero R, Simeone MG, Ubaldi V. Rappresentatività dei dati. In: *Diossine, Furani e Policlorobifenili. Indagine ambientale nella Regione Campania.* Roma: Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale; 2012. p.181-188.

Bhopal RS, Rafnsson SB, Agyemang C, Fagot-Campagna A, Giampaoli S, Hammar N, Harding S, Hedlund E, Juel K, Mackenbach JP, Primatesta P, Rey G, Rosato M, Wild S, Kunst AE. Mortality from circulatory diseases by specific country of birth across six European countries: test of concept. In: *European journal of public health* Oxford University Press; 2012. p.353-359.

Blum D, Martire A, Burnouf S, Sablonnière B, Krystkowiak P, Ledent C, Lopes LV, Popoli P. Adenosine receptors in Huntington's disease. In: Masini S, Boison D, ed. *Adenosine. A key link between metabolism and brain activity.* Springer; 2012.

Brambilla G, Dellatte E, di Domenico A, Iacovella N, Iamiceli AL, Miniero R. Caratterizzazione della contaminazione da PCDD/PCDF e PCB. In: *Diossine, Furani e Policlorobifenili. Indagine ambientale nella Regione Campania.* Roma: Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale; 2012. p.189-210.

Brambilla G, di Domenico A, Iamiceli AL, Miniero R. PCDD, PCDF, e PCB: la normativa ambientale in relazione alla gestione del rischio negli alimenti. In: *Diossine, Furani e Policlorobifenili. Indagine ambientale nella Regione Campania.* Roma: Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale; 2012. p.483-491.

Cardone F, Brown P, Graziano S, Abdel-Haq H, Galeno R, Sbriccoli M, Meyer R, Pocchiari M. Ultra-high pressure inactivation of prion-infected biological substrates. In: *Deslys J-P, Pocchiari M, Reisner D, Somerville, R, ed. Decontamination of prions Düsseldorf:* Düsseldorf University Press; 2012. p.149-157.

Carè A, Parolini I, Felicetti F, Sargiacomo M. The role of caveolin-1 in skin cancer. In: *M*ercier I,Jasmin J-F, Lisanti MP, ed. *Caveolins in cancer pathogenesis, prevention and therapy* New York: Springer Science + Business Media; 2012. p.65-74.

Cirulli F, Berry A. Early developmental trajectories of brain development: new directions in the search for early determinants of health and longevity. In: Laviola G, Macrì S, ed. *Adaptive and maladaptive aspects of developmental stress* New York: Springer Science + Business Media; 2012. p.211-227.

Clementi F, Dragani L, Gorio R, Principe R, Pacifici R, Bacosi A, Di Carlo S, Di Giovannandrea R, Di Pucchio A, Minutillo A, Pichini S, Pizzi E, Zuccaro P. *Manuale di sensibilizzazione e informazione sulle tematiche collegate al fumo di tabacco. Dedicato agli operatori sanitari.* Roma: Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga; 2012.

Consoli A, Nicolucci A, Caputo S, et al, Pricci F. *Italian Barometer Diabetes Report 2012. L'impatto del diabete in Europa e in Italia.* Milano: Consorzio Mario Negri Sud. Barometer Diabetes Observatory; 2012.

Conti S, Manno V, Minelli G, Francisci S, De Angelis R, Rossi S, Capocaccia R, Masocco M, Ferrante G. Descrizione del profilo di salute della popolazione della regione Campania e di alcuni importanti noti determinanti, in particolar modo nelle aree di Napoli e Caserta. In: *Situazione epidemiologica della regione Campania ed in particolare delle province di Caserta e Napoli (città esclusa), con riferimento all'incidenza della mortalità per malattie oncologiche.* Relazione finale del Gruppo di Lavoro ex D.M. 24.07.2012. Roma: Ministero della Salute; 2012.

Conti S, Masocco M, Capocaccia R, Francisci S, Minelli G, Minardi V, De Angelis R. Fonti di dati, metodologia ed indicatori per la descrizione dei profili di salute e la comparazione di diverse aree. In: Relazione finale del Gruppo di Lavoro ex D.M. 24.07.2012. *Situazione epidemiologica della regione Campania ed in particolare delle province di Caserta e Napoli (città esclusa), con riferimento all'incidenza della mortalità per malattie oncologiche.* Roma: Ministero della Salute; 2012.

Conti S, Minelli G, Falleni F, Musmeci L. Contesto demografico e geografico della Campania e in particolare delle province di Napoli e Caserta. In: *Situazione epidemiologica della regione Campania ed in particolare delle province di Caserta e Napoli (città esclusa), con riferimento all'incidenza della mortalità per malattie oncologiche.* Relazione finale del Gruppo di Lavoro ex D.M. 24.07.2012. Roma: Ministero della Salute; 2012.

Davanzo F, Settimi L, Urbani E, Maiozzi P. Sorveglianza degli incidenti domestici: quale contributo dai centri antiveleni? In: Pitidis A, ed. *Gli incidenti domestici in Italia: sorveglianza, modelli e azioni di prevenzione. Rapporto del Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).* Roma: Istituto Superiore di Sanità. Dip. Ambiente e connessa prevenzione primaria; 2012. p.147-156.

Davanzo F, Settimi L. Esposizioni accidentali a sostanze pericolose nei primi anni di vita. In: Pitidis A, ed. *Incidenti domestici in Italia: sorveglianza, modelli e azioni di prevenzione. Rapporto del Sitema informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).* Roma: Istituto Superiore di Sanità. Dip. Ambiente e connessa prevenzione primaria; 2012. p.129-145.

D'Avenio G, Caprari P, Daniele C, Tarzia A, Grigioni M. A software for analysing erythrocytes images under flow. In: Di Giamberardino P, Iacoviello D, Natal Jorge AM, Tavares JMRS, ed. *Computational modelling of objects represented in images. Fundamentals, methods and applications III* London: CRC Press; 2012. p.347-350.

Declich S, Riccardo F, Bella A, Pompa MG. Sorveglianza sindromica nelle popolazioni migranti. In: *Relazione sullo stato sanitario del Paese, 2011* Roma: Ministero della salute. Dir. Gen. del sistema informativo e statistico sanitario; 2012. p.55-57.

Fortini P, Ferretti C, Dogliotti E. The plasticity of DNA damage response during cell differentiation: pathways and consequences. In: Greim H, Albertini RJ, ed. *The cellular response to the genotoxic insult: the question of threshold for genotoxic carcinogens* Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2012. p.154-173.

Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Vanacore N, Cuffari A, Pirrotta E, Modarelli FT, Ventriglia G, Sacchetti ML, Polizzi BM, ed. *Prevenzione,valutazione e gestione integrata dell'ICTUS. Una guida per la medicina generale ad integrazione del testo "G-PAC - Guida formativa per la prevenzione secondaria degli accidenti cerebrovascolari".* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2012.

Giampaoli S, Vannucchi S, Palmieri L, Donfrancesco C, ed. *Geoffrey Rose e la strategia della medicina preventiva.* Seconda edizione italiana. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2012.

Giansanti D, Poltronieri E. La salute a portata di click. In: Cognetti G, ed. *Il grano e il loglio: viaggio nell'informazione sulla salute in Internet per i cittadini* Roma: Società Editrice Universo; 2012. p.172-173.

Grant C, Cubadda F, Carcea M, Pogna NE, Gazza L. Vitamins, minerals, and nutritional value of durum wheat. In: Sissons M, Abecassis J, Marchylo B, Carcea M, ed. *Durum wheat. Chemistry and technology. 2*. ed. St. Paul: AACC International; 2012. p.125-137.

Ladogana A. Clinical aspects: Italy. In: Riesner D, Deslys J-P, Pocchiari M, Somerville, R, ed. *Decontamination of prions* Düsseldorf: Düsseldorf University Press; 2012. p.267-276.

Lagorio S. Dietro le quinte del servizio "Onda Lunga" trasmesso da Report su Rai 3 il 27 novembre 2011. In: *In evidenza. Portale del Centro Interuniversitario di ricerca sulle Interazioni fra Campi Elettromagnetici e Biosistemi (ICEmB)*, Genova: 2012.

Molinari A, Arancia G, Spugnini EP. Ultrastructural modifications induced by "electroporation". In: Spugnini EP, Baldi A, ed. *Electroporation in laboratory and clinical investigations* New York: Nova Science Publishers; 2012.

Pacifici R, Bacosi A, Di Carlo S, Di Giovannandrea R, Minutillo A, Solimini R, Toth G, Palmi I. *Reporting system doping-antidoping 2011*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Dipartimento del farmaco; 2012.

Pacini N, Brambilla G, di Domenico A, De Filippis S, Fulgenzi AR, Iacovella N, Iamiceli AL, Miniero R. Determinazione di PCB, PCDD e PCDF. In: *Diossine, Furani e Policlorobifenili. Indagine ambientale nella Regione Campania*. Roma: Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale; 2012. p.382-383.

Pacini N, Gagliardo P, Brambilla G, di Domenico A, De Filippis S, Fulgenzi AR, Iacovella N, Iamiceli AL, Miniero R. Risultati. In: *Diossine, Furani e Policlorobifenili. Indagine ambientale nella Regione Campania*. Roma: Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale; 2012. p.384-390.

Petrini C. Prefazione. In: Caenazzo L, ed. Biobanche. *Importanza, implicazioni e opportunità per la società. Risvolti scientifici, etico-giurifici e sociologici* Padova: libreriauniversitaria.it edizioni; 2012. p.5-7.

Petrini C. The rights of future generations in environmental ethics. In: Roberts PM, Perez EO, ed. *Ethics research compendium* Nova Science Publishers; 2012. p.199-212.

Pitidis A, Settimi L. Gli incidenti domestici: struttura del sistema SINIACA. In: Pitidis A, ed. *Incidenti domestici in Italia: sorveglianza, modelli e azioni di prevenzione*. Rapporto del Sitema informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA) Roma: Istituto Superiore di Sanità. Dip. Ambiente e connessa prevenzione primaria; 2012. p.17-20.

Riscica P, Moino G, Piovesan G, Di Rienzo V, Battistella G, Bazzo S, Scafato E, ed. Proteggere il bambino dall'esposizione alle bevande alcoliche in gravidanza e durante l'allattamento. In: *GenitoriPiù. Manuale per operatori* Roma: Ministero della Salute; 2012. p.1-19.

# RAPPORTI TECNICI

Accardi L, Di Bonito P. Sviluppo di strategie immunoterapeutiche contro tumori causati dal papillomavirus umano di tipo 16. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.143-150.

Agazio E, Rotondi D, Fazzini C, Gilardi E, Pricci F. Aggiornamento sull'accreditamento dei centri. In: Pricci F, Agazio E, ed. III Convegno Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 30 novembre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/24). p.6-9.

Agrimi U. Premessa. In: . Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/54). p.iii.

Alfonsi V, D'Ancona F, Giambi C, Rota MC. Diseguaglianze nell'offerta vaccinale in Italia e in Europa. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.135-139.

Angelini V, Spinelli A, Censi L, Martone D, Lamberti A, Nardone P, Baglio G, Gruppo ZOOM8. Ruolo dei servizi sanitari. In: Censi L, D'Addesa D, Galeone D, Lamberti A, Andreozzi S, Spinelli A, ed. Studio ZOOM8: l'alimentazione e l'attività fisica dei bambini della scuola primaria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/42). p.31-37.

Anniballi F, Auricchio B, Fiore A, Fenicia L, Croci L. Centro nazionale di riferimento per il botulismo: sorveglianza e ricerca. In: Patriarca V, Di Bartolo I, Tozzoli R, Agrimi U, ed. Argomenti di sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare. Seminari dipartimentali 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/54). p.24-27.

Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05).

Arcuri FP, Caciolli S, ed. Corso Gestione del personale, qualità della vita di lavoro e stress lavoro-correlato Roma, Istituto Superiore di Sanità 20-22 giugno 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/19).

Baggieri M, Magurano F. Phylogenetic analysis of the protein NSs of Toscana virus. In: Martucci P, ed. Seminars of the Department of Infectious, Parasitic and Immune-mediated Diseases (2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/10). p.2-6.

Baglio G, Zantedeschi E, Fabrizi E, Lardieri A, Guasticchi G, Rosano A. Regione Lazio. Implementazione di un flusso informativo regionale sulle protesi di anca. In: Torre M, Manno V, Masciocchi M, Romanini E, Zagra L, ed. Registro nazionale degli interventi di protesi d'anca: basi operative per l'implementazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/32). p.86-89.

Baldassarri L. Biofilm-producing group A steptococcal infections: management and treatment. In: Martucci P, ed. Seminars of the Department of Infectious, Parasitic and Immune-mediated Diseases (2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/10). p.12-17.

Baldi F, Galvano F, Mantovani A, Pizzamiglio V, Pontieri V, Ruggeri S. Acido folico: rischio-beneficio di interventi di fortificazione degli alimenti. In: Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi

F, ed. Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/50). p.33-46.

Barbaro MC, Salinetti S, ed. La salute nell'astuccio: dall'ISS spunti per un'azione didattica. Roma, 17 ottobre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Dispense per la scuola* 12/01).

Barbaro MC, Salinetti S. Scienza e salute a scuola: il ruolo dell'ISS. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. La salute nell'astuccio: dall'ISS spunti per un'azione didattica. Roma, 17 ottobre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Dispense per la scuola* 12/01). p.v-vi.

Bartucci M, Eramo A, Sette G, Signore M, Palio E, Maugeri-Saccà M, De Maria R, Pegna Zeuner A. Cellule staminali da tumori solidi: caratteristiche funzionali e strategie di targeting. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.20-25.

Bascherini S, Fornarelli L, Iela MT, Rubbiani M, ed. Convegno Evoluzione del quadro normativo per la gestione dei prodotti chimici. Biocidi: stato dell'arte a un anno dall'avvio delle procedure di autorizzazione per i prodotti. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 16 dicembre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/18).

Bedini R, Filippini P, Ioppolo P, Paolucci D, Caiazza S. Valutazione meccanica e ultrastrutturale di materiali per confezionamento di dispositivi medici, prima e dopo processo di sterilizzazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/11).

Bedini R, Matrecano M, Pecci R, Cesarelli M, Mele G, Marinozzi A, Marinozzi F. Applicazioni della morfologia matematica nell'analisi della microstruttura trabecolare dell'osso. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/48).

Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37).

Bianchi R, Khoury C. Acari propriamente detti. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41). p.19-25.

Bianchi R, Mughini Gras L, Romi R, Boccolini D, Severini F, Bongiorno G, Khoury C, Bianchi R, Gradoni L, Capelli G. Atlante bibliografico delle specie di artropodi (zanzare, flebotomi e zecche) d'interesse sanitario in Italia (1985-2009). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/22).

Bignami G. Cambiamento della salute degli italiani dall'Unità di Italia ad oggi. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.1-6.

Bignami M, Mazzei F, Meccia E, Pichierri P, Russo MT. Danno al DNA, instabilità genomica e cancerogenesi. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.76-81.

Boccolini D, Severini F, Romi R. Zanzare. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41). p.26-39.

Bonadonna L, Briancesco R, Della Libera S, Paradiso R, Semproni M. Microbial safety of drinking water: assessing and reducing risks. Improved approach and methods. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/01).

Bongiorno G. Flebotomi. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41). p.40-56.

Bravo E, Santoro F, Napolitano M, D'Agnolo G, Belardelli F. Infrastrutture italiane e europee delle biobanche quale opportunità per il progresso della ricerca sul cancro. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.310-315.

Bruno M, Mizzoni D. Nuove sostanze neurotossiche prodotte da alghe: la ß-N-metilammino-L-alanina. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/09).

Buoncristiano M, Baglio G, Lamberti A, Nardone P, Bucciarelli M, Pediconi M, Rubimarca S, Spinelli A. Caratteristiche della popolazione. In: Spinelli A, Lamberti A, Nardone P, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: risultati 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/14). p.23-28.

Buoncristiano M, Lamberti A, Nardone P, Spinelli A, Bonciani M, Andreozzi S, Baglio G. Percezione dello stato ponderale dei bambini da parte dei genitori. In: Spinelli A, Lamberti A, Nardone P, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: risultati 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/14). p.56-60.

Cabella R. Autorizzazione di prodotti rodenticidi (PT14): criticità e stato dell'arte. In: Bascherini S, Fornarelli L, Iela MT, Rubbiani M, ed. Convegno Evoluzione del quadro normativo per la gestione dei prodotti chimici. Biocidi: stato dell'arte a un anno dall'avvio delle procedure di autorizzazione per i prodotti. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 16 dicembre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/18). p.32-37.

Calcabrini A, Meschini S, Stringaro A, Toccacieli L, Formisano G, Colone M, Condello M, Bozzuto G, Arancia G, Molinari A. Sviluppo di terapie innovative antitumorali mediante l'impiego di tecnologie avanzate. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.91-103.

Calizzani G, Lanzoni M, Candura F, Profili S, Catalano L, Vaglio S, Biffoli C, Grazzini G. Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2007-2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/53).

Camoni L, Boros S, Raimondo M, Regine V, Salfa MC, Suligoi B, Referenti regionali dei sistemi di sorveglianza HIV. Scenario epidemiologico dell'infezione da HIV e AIDS. In: Luzi AM, Colucci A, Suligoi B, ed. La normativa italiana in materia di HIV, AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/08). p.3-5.

Candido A, Taffon S, Chionne P, Madonna E, Dettori S, Giuseppetti R, Bruni R, Ciccaglione AR. Sviluppo di un protocollo di diagnosi dell'epatite E per le strutture del Servizio Sanitario Nazionale. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/16).

Canese R, Podo F, Carpinelli G. Imaging e spettroscopia di risonanza magnetica in vivo: valutazione dello sviluppo, della progressione e dell'effetto del trattamento in tumori sperimentali. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.104-110.

Capocaccia R, De Angelis R, Francisci S, Mallone S, Meduri F, Roazzi P, Tavilla A. Progetto EUROCARE per la sorveglianza della sopravvivenza dei pazienti oncologici in Europa. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.272-280.

Capone L, Geraci A, Giovagnoni E, Marcoaldi R, Palazzino G. Elementi di valutazione e di discernimento tra dispositivo medico e medicinale. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/30).

Carrani E, Di Benedetto C. Un modello di flusso informativo per il RIAP. In: Torre M, Leone L, Carrani E, Di Benedetto C, Manno V, Luzi I, Masciocchi M, ed. Progetto Registro Italiano Artroprotesi (RIAP): risultati della fase pilota sugli interventi di protesi d'anca. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/32). p.105-110.

Cataldi L. Identità, proprietà chimico-fisiche e metodi d'analisi: l'evoluzione del manuale per i prodotti biocidi e l'esperienza sui primi prodotti valutati. In: Bascherini S, Fornarelli L, Iela MT, Rubbiani M, ed. Convegno Evoluzione del quadro normativo per la gestione dei prodotti chimici. Biocidi: stato dell'arte a un anno dall'avvio delle procedure di autorizzazione per i prodotti. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 16 dicembre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/18). p.13-20.

Cattaneo C, De Mei B, Lamberti A, Perra A, Contoli B, Dittami A, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008-9. Ruolo della comunicazione nel sistema di sorveglianza OKkio alla salute. In: Spinelli A, Lamberti A, Nardone P, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: risultati 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/14). p.80-88.

Censi F, Calcagnini G, Triventi M, Mattei E, Gargaro A, Biancalana G, Capucci A, Fontana M, Capucci A. Distribuzione temporale degli episodi di fibrillazione atriale. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/52).

Censi L, D'Addesa D, Galeone D, Lamberti A, Andreozzi S, Spinelli A, ed. Studio ZOOM8: l'alimentazione e l'attività fisica dei bambini della scuola primaria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/42).

Censi L, D'Addesa D, Martone D, Galfo M, Bevilacqua N, Roccaldo R, Angelini V, Fabbri I, Catasta G, Toti E, Baglio G, Lamberti A, Nardone P, Spinelli A, Gruppo ZOOM8. Articolazione dello studio Zoom8. In: Censi L, D'Addesa D, Galeone D, Lamberti A, Andreozzi S, Spinelli A, ed. Studio ZOOM8: l'alimentazione e l'attività fisica dei bambini della scuola primaria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/42). p.5-13.

Censi L, Spinelli A, Galeone D. Introduzione. In: Censi L, D'Addesa D, Galeone D, Lamberti A, Andreozzi S, Spinelli A, ed. Studio ZOOM8: l'alimentazione e l'attività fisica dei bambini della scuola primaria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/42). p.1-4.

Chiani P, Bromuro C, Costantino P, Feizi T, Capodicasa C, Cassone A, Torosantucci A. Anti ß-glucan antibodies and antifungal protection. In: Martucci P, ed. Seminars of the Department of Infectious, Parasitic and Immune-mediated Diseases (2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/10). p.18-25.

Chiesi A, Marino ML, Borghi M, Lugini L, Rivoltini L, Maio M, Ferrari S, De Milito A, Fais S. Studi clinici sull'effetto anti-neoplastico degli inibitori di pompa protonica. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.179-187.

Ciadamidaro S, Puccinelli C, Mancini L, ed. Studio dell'ecologia dei piccoli corsi d'acqua della provincia di Roma. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/33).

Cianfarani S, Giacomozzi C, Deodati A, Sorge R, Agazio E, Fazzini C, Panei P, Pricci F. Progetto SAGHE (Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatments in Europe). Dati preliminari dello studio italiano. In: Pricci F, Agazio E, ed. III Convegno Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 30 novembre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/24). p.15-16.

Cianfriglia M, Ascione A, Flego M, Gellini M, Dupuis ML, Barca S, Tombesi M, Mallano A, Scotlandi K, Picci P, Zamboni S, Magnani M, Fiori V, Dominici S. Disegno e sviluppo di anticorpi monoclonali umani in forma di single chain fragment variable (SCFV) per migliorare efficacia e sicurezza nella immunoterapia dei tumori. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.139-142.

Ciaralli L, Ciprotti M, Colabucci A, Sepe A, Sorbo A, Pitidis A, Costantini S, Di Gregorio M, Pino D. Part C. Third round on frozen fish. Cadmium, lead, total arsenic and mercury. In: Giordano R, Sorbo A, Patriarca V, Ciaralli L, ed. Report of the 14 th proficiency testing on meat, milk and fish of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/56). p.67-99.

Ciaralli L. Preface. In: Giordano R, Sorbo A, Patriarca V, Ciaralli L, ed. Report of the 14 th proficiency testing on meat, milk and fish of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/56). p.vii-viii.

Conti S, Manno V, Vichi M. Ricoveri evitabili in Italia. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.107-109.

Conti S, Masocco M, Minelli G. Quadro della mortalità in Italia. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno "La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) Istituto Superiore di Sanità Roma, 16 - 17 giugno 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.20-24.

Contoli B, Nucera A, Bestagini P, Antoniotti MC, Dittami A, Perra A. Intercambiabilità dell'intervista telefonica e faccia-a-faccia nella sorveglianza della popolazione ultra64enne: un'applicazione del test-retest. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.147-148.

Cresti R. Prodotti disinfettanti: quali scenari e modelli di esposizione applicare nella caratterizzazione del rischio per la salute umana. In: Bascherini S, Fornarelli L, Iela MT, Rubbiani M, ed. Convegno Evoluzione del quadro normativo per la gestione dei prodotti chimici. Biocidi: stato dell'arte a un anno dall'avvio delle procedure di autorizzazione per i prodotti. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 16 dicembre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/18). p.26-31.

Cubadda F, Aureli F, D'Amato M, Moracci G, Raggi A. Valutazione del rischio dei nanomateriali negli alimenti. In: Patriarca V, Di Bartolo I, Tozzoli R, Agrimi U, ed. Argomenti di sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare. Seminari dipartimentali 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/54). p.41-49.

Da Cas R, Spila Alegiani S. Analisi della prescrizione farmaceutica della terapia ormonale in menopausa in Italia. In: Donati S, Mosconi P, Satolli R, Colombo C, Senatore S, ed. Progetto "Con Me": conoscere la menopausa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/27). p.39-47.

Da Cas R. L'uso dei farmaci in Italia. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.140-144.

De Angelis R, Rossi S, Francisci S, Caldora M, Tavilla A, Santaquilani M, Martelli G, Capocaccia R. Rete italiana dei registri tumori e sviluppo di un sistema nazionale e regionale di indicatori sul cancro. In:

Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.243-248.

De Castro P, Marsili D, Poltronieri E. Training the trainers for capacity building in health information production and dissemination in Africa on the basis of the NECOBELAC experience. In: Frazzoli C, Asongalem EA, Orisakwe OE, ed. Cooperazione scientifica Camerun-Nigeria-Italia: la sanità pubblica veterinaria e la sicurezza alimentare sostenibile per la promozione della "one health/one prevention". Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/49). p.189-196.

De Castro P, NECOBELAC Working Group, ed. Training in scientific writing and open access publishing: the NECOBELAC project experience in Europe and Latin America. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/26).

De Castro P. Premessa. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. La salute nell'astuccio: dall'ISS spunti per un'azione didattica. Roma, 17 ottobre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Dispense per la scuola* 12/01). p.iii-iv.

De Giacomo M, Onori R, Brera C. OGM in alimenti mangimi: overview sullo stato dell'arte, valutazione del rischio, strumenti diagnostici di controllo. In: Patriarca V, Di Bartolo I, Tozzoli R, Agrimi U, ed. Argomenti di sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare. Seminari dipartimentali 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/54). p.36-49.

De Mei B, Barbariol P, Cattaneo C, Contoli B, Dittami A, Fantozzi L, Giovannelli I, Lana S, Maiozzi P, Occhiodoro V, Perra A, Possenti V, Scardetta P. Pianificazione della comunicazione dei dati per il coinvolgimento dei target interessati. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.75-79.

De Meo S, Marcheggiani S, Puccinelli C, Chiudioni F, Pierdominici E, D'Angelo AM, Grassi F, Rossi N, Cicolani B, Mancini L. Valutazione della qualità delle acque nella Riserva Naturale Regionale Lago di Posta Fibreno (Lazio). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/20).

Del Manso M, Alfonsi V, Giannitelli S, Bella A, Rizzo C, Gruppo dei referenti regionali per le malattie infettive e vaccinazioni. Differenze regionali nelle capacità diagnostiche per le tossinfezioni alimentari. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.152-154.

D'Errigo P, Rosato S, Maraschini A, Badoni G, Seccareccia F. Observant - studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure AVR-TAVI nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno "La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) Istituto Superiore di Sanità Roma, 16 - 17 giugno 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.149-151.

Di Benedetto C, Leone L, Della Seta M. ETHICSWEB TECHNICAL GUIDES. Manual for the creation of standards and guidelines for sharing information on projects and experts on ethics and science. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/07).

Di Bonito P. Development of a low cost therapeutic vaccine for the cure of precancerous and cancerous lesions caused by papillomavirus genotype 16. In: Martucci P, ed. Seminars of the Department of Infectious, Parasitic and Immune-mediated Diseases (2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/10). p.54-63.

Di Felice G, Barletta B, Butteroni C, Corinti S, Schiavi E. Probiotic bacteria for prevention and therapy of allergic diseases: studies in mouse models of sensization to inhalant and food allergens. In: Martucci P, ed. Seminars of the Department of Infectious, Parasitic and Immune-mediated Diseases (2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/10). p.7-11.

Di Luca M, Rivosecchi L. Simulidi. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 42/41). p.76-86.

Di Luca M, Toma L. Ragni. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41). p.139-143.

Di Luca M. Emerging mosquito-borne diseases in Italy: importance of the entomological surveillance. In: Martucci P. Seminari del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/10). p.32-40.

Di Luca M. Lepidotteri urticanti. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41). p.151-158.

Di Luca M. Tafani. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41). p.87-93.

Donatelli I, Puzelli S, Di Martino A, Palmieri A, Fabiani C, Calzoletti L, Facchini M, Meola M, Spagnolo D, De Marco MA, Grisetti T, Donatelli I, Puzelli S, Di Martino A, Palmieri A, Fabiani C, Calzoletti L, Facchini M, Meola M, Spagnolo D, De Marco MA, Grisetti T. Centro Nazionale OMS per l'Influenza. Sorveglianza virologica dell'influenza in Italia. Rapporto sulla stagione 2011-2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/45).

Donati S, Mosconi P, Satolli R, Colombo C, Senatore S, ed. Progetto "Con Me": conoscere la menopausa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/27).

Donati S, Senatore S, Satolli R, Colombo C, Mosconi P. Formazione a cascata dei professionisti sanitari nelle ASL di intervento. In: Donati S, Mosconi P, Satolli R, Colombo C, Senatore S, ed. Progetto "Con Me": conoscere la menopausa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/27). p.13-18.

Donati S, Senatore S, Satolli R, Colombo C, Mosconi P. Offerta attiva delle raccomandazioni alle donne: il lavoro del medico di medicina generale, del ginecologo e del farmacista. In: Donati S, Mosconi P, Satolli R, Colombo C, Senatore S, ed. Progetto "Con Me": conoscere la menopausa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/27). p.24-27.

Donelli G, Marsili D, Comba P. Le problematiche scientifico-sanitarie correlate all'amianto: l'attività dell'Istituto Superiore di Sanità negli anni 1980-2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità* 9).

Donfrancesco C, Lo Noce C, Palmieri L, Dima F, De Sanctis Caiola P, Vannucchi S, Giampaoli S. Consumo medio giornaliero di sale nella popolazione italiana adulta: risultati preliminari dal progetto MINISAL-GIRCSI. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.155-156.

Donfrancesco C, Palmieri L, Dima F, Lo Noce C, Caiola De Sanctis P, Vannucchi S, Giampaoli S. Malattie coronariche e cerebrovascolari nella popolazione adulta italiana. In: Appelgren EC, Luzi P, ed.

Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.9-13.

Fagnani C, Nisticò L, Medda E, Alviti S, Arnofi A, D'Ippolito C, Salemi M, Stazi MA. Componente genetica e ambientale dell'indice di massa corporea (BMI): indicazioni dal registro nazionale gemelli. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.41-43.

Falzano L, Vella S, De Lorenzo F. Bisogno di sapere dei malati di cancro: il servizio nazionale di accoglienza e informazione in oncologia. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.237-240.

Farisco M, Petrini C. Food security and food safety: health indicators and ethical issues. In: Frazzoli C, Asongalem EA, Orisakwe OE, ed. Cooperazione scientifica Camerun-Nigeria-Italia: la sanità pubblica veterinaria e la sicurezza alimentare sostenibile per la promozione della "one health/one prevention". Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/49). p.34-44.

Fazzini C, Agazio E, Gilardi E, Pricci F. Elaborazione dei dati. In: Pricci F, Agazio E, ed. III Convegno Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 30 novembre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/24). p.10-12.

Felicetti F, Felli N, Errico MC, Petrini M, Lustri AM, Bellenghi M, De Feo A, Bottero L, Mattia G, Carè A. Ruolo funzionale dei microRNA nel melanoma: diagnosi, prognosi e possibilità terapeutiche. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.26-32.

Ferrante G, Possenti V, Quarchioni E, Minardi V, Baldissera S, Trinito MO, Bertozzi N, Carrozzi G, Campostrini S, D'Argenzio A, Fateh-Moghadam P, Vasselli S, Salmaso S. Fumare e smettere di fumare. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.37-40.

Ferrigno L, De Masi S, Mele A, Sagliocca L, Traversa G. Le revisioni sistemiche al servizio della pratica clinica: sistematicità della ricerca bibliografica VS selezione pragmatica della letteratura rilevante. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno "La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) Istituto Superiore di Sanità Roma, 16 - 17 giugno 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.157-158.

Fiore A, Vilmercati A, Anniballi F, De Medici D. Valutazione dell'attività antibatterica delle batteriocine nei confronti di patogeni alimentari. In: Patriarca V, Di Bartolo I, Tozzoli R, Agrimi U, ed. Argomenti di sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare. Seminari dipartimentali 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/54). p.28-35.

Flex E, Stellacci E, Martinelli S, Fodale V, Cordeddu V, Policicchio E, Pantaleoni F, Carta C, Petrangeli V, Delle Vigne S, Muto V, Cianetti L, Tartaglia M. Trasduzione del segnale e leucemogenesi: disregolazione delle vie JAK-STAT e RAS-MAPK nelle leucemie acute e nei disordini mieloproliferativi. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.49-55.

Fragale A, Remoli AL, Perrotti E, Marsili G, Sgarbanti M, Orsatti R, Gabriele L, Ozato K, Battistini A. Fattore di trascrizione interferon regulatory factor-1 quale marcatore molecolare e target per la manipolazione di cellule del sistema immune in nuove strategie combinate di immunoterapia dei tumori.

In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.132-138.

Francisci S, Bolli M, Crocetti E, Gigli A, Giusti F, Guzzinati S, Mezzetti M, Miccinesi G, Pierannunzio D. Lungo-sopravviventi e guariti per patologia oncologica: implicazioni in temini di sanità pubblica, sociali ed economici. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.289-295.

Frazzoli C, Asongalem EA, Orisakwe OE, ed. Cooperazione scientifica Camerun-Nigeria-Italia: la sanità pubblica veterinaria e la sicurezza alimentare sostenibile per la promozione della "one health/one prevention". Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/49).

Frazzoli C, Asongalem EA, Orisakwe OE. Africa and scientific "prevention, education and research" networking: concluding remarks. In: Frazzoli C, Asongalem EA, Orisakwe OE, ed. Cooperazione scientifica Camerun-Nigeria-Italia: la sanità pubblica veterinaria e la sicurezza alimentare sostenibile per la promozione della "one health/one prevention". Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/49). p.197-198.

Frazzoli C, Cristiani MT, Gallo L, Lopriore C, Mancari F, Martinez MF, Proietti I, Reddavide R, Stuto D. Implicazioni del rischio-beneficio degli alimenti e della dieta sull'allattamento al seno in aree a rischio. In: Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F, ed. Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/50). p.53-61.

Frazzoli C, Lorenzetti S, Mantovani A. Sustainable food safety and trans-generational health outcomes in developing economies. In: Frazzoli C, Asongalem EA, Orisakwe OE, ed. Cooperazione scientifica Camerun-Nigeria-Italia: la sanità pubblica veterinaria e la sicurezza alimentare sostenibile per la promozione della "one health/one prevention". Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/49). p.27-33.

Frazzoli C. Trade not aid: challenges for market drivers of safe foods in Africa. In: Frazzoli C, Asongalem EA, Orisakwe OE, ed. Cooperazione scientifica Camerun-Nigeria-Italia: la sanità pubblica veterinaria e la sicurezza alimentare sostenibile per la promozione della "one health/one prevention". Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/49). p.60-69.

Funari E, Giustini M, Pezzini DG, ed. L'annegamento e i pericoli della balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/23).

Garaci E. Presentazione. In: Spinelli A, Lamberti A, Nardone P, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: risultati 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/14). p.vii.

Giambi C, Declich S, Donati S, Bella A, Carozzi F, D'Ancona F, Salmaso S. Prevenzione del cervicocarcinoma attraverso la vaccinazione anti-HPV. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.264-271.

Gigantesco A, Lega I, Picardi A, Cascavilla I, Mirabella F, Del Re D, Psichiatri referenti dei Centri di Salute Mentale sentinella. Il sistema SEME: il primo sistema di sorveglianza sentinella dei disturbi mentali gravi. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.159-162.

Gigantesco A, Tarolla E, Del Re D, Cascavilla I, Gruppo collaborativo EUSAM. I progetti SiVeAS in salute mentale: studio EUSAM (esperienze degli utenti in salute mentale). In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.163-165.

Giordano R, Sorbo A, Patriarca V, Ciaralli L, ed. Report of the 14 th proficiency testing on meat, milk and fish of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/56).

Giordano R. Conclusions. In: Giordano R, Sorbo A, Patriarca V, Ciaralli L, ed. Report of the 14 th proficiency testing on meat, milk and fish of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/56). p.101-103.

Giordano R. Rationale of the 14th proficiency testing. In: Giordano R, Sorbo A, Patriarca V, Ciaralli L, ed. Report of the 14 th proficiency testing on meat, milk and fish of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/56). p.1-2.

Giovannelli I, Cattaneo C, De Mei B, Gigantesco A, Del Re D, Palumbo G, Donà E, Giambalvo F, Sangineto F, Cascavilla I, Occhiodoro V, Lana S, Gruppo di lavoro per lo studio di efficacia 2010/2011. Definizione di obiettivi e soluzioni di problemi per la promozione della salute mentale nelle scuole: uno studio di efficacia. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.166-168.

Giustini M, Trinca S. Dati di mortalità 2008. In: Funari E, Giustini M, Pezzini DG, ed. L'annegamento e i pericoli della balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/23). p.42-52.

Grande L, Michelacci V, Morabito S. Plasticità genomica e virulenza batterica: il paradigma degli attaching and effacing Escherichia coli. In: Patriarca V, Di Bartolo I, Tozzoli R, Agrimi U, ed. Argomenti di sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare. Seminari dipartimentali 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/54). p.1-5.

Grandolfo M. Percorso nascita e corsi di accompagnamento alla nascita: basi conoscitive, progettazione operativa, implementazione e valutazione delle attività. In: Lauria L, Lamberti A, Buoncristiano M, Bonciani M, Andreozzi S, ed. Percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi. Le indagini del 2008-2009 e del 2010-2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/39). p.1-24.

Graziani C, Busani L. Analisi descrittiva della capacità diagnostica per le gastroenteriti dei laboratori e aspetti critici. In: Graziani C, Serra R, Busani L, ed. Sorveglianza e diagnostica delle gastroenteriti acute in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/38). p.31-38.

Graziani C, Busani L. Conclusioni. In: Graziani C, Serra R, Busani L, ed. Sorveglianza e diagnostica delle gastroenteriti acute in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/38). p.39-42.

Graziani C, Caputo M, Biorci F, Coppola L, Gramegna M, Pavan A, Piatti A, Mughini Gras L, Luzzi I, Busani L. Sorveglianza delle gastroenteriti in Italia. In: Graziani C, Serra R, Busani L, ed. Sorveglianza e diagnostica delle gastroenteriti acute in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/38). p.3-12.

Graziani C, Serra R, Busani L, ed. Sorveglianza e diagnostica delle gastroenteriti acute in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/38).

Graziani C. Le gastroenteriti infettive acute. In: Graziani C, Serra R, Busani L, ed. Sorveglianza e diagnostica delle gastroenteriti acute in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/38). p.1-2.

Graziani C. Resistenza agli antibiotici e attività di ricerca. In: Patriarca V, Di Bartolo I, Tozzoli R, Agrimi U, ed. Argomenti di sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare. Seminari dipartimentali 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/54). p.6-8.

Gruppo di lavoro SNLG, Mele A, Baglio G, Donati S, Morciano C. Taglio cesareo: una scelta appropriata e consapevole. Seconda parte. Sistema nazionale per le linee guida (*SNLG*) 2012;22:

Gruppo di lavoro SNLG, Mele A, D'Angelo F, De Masi S. Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto. Sistema nazionale per le linee guida (*SNLG*) 2012;23:

Gruppo di lavoro sul percorso nascita, Rubimarca S, Andreozzi S, Lauria L, Grandolfo M. Attività di implementazione del progetto obiettivo materno infantile realizzate e programmate nelle ASL aderenti al progetto. In: Lauria L, Lamberti A, Buoncristiano M, Bonciani M, Andreozzi S, ed. Percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi. Le indagini del 2008-2009 e del 2010-2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/39). p.79-128.

Iorio E, Spadaro F, Canese R, Cecchetti S, Ricci A, Pisanu ME, Paris L, Abalsamo L, Ramoni C, Podo F. Profilo metabolico della colina come indicatore diagnostico nell'imaging molecolare e biomarcatore farmacodinamico di terapie mirate nel cancro. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.111-122.

Khoury C, Bianchi R. Zecche. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41). p.8-25.

Lagorio S, Jandolo B, Pozzi R, Vecchia P. Esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenza da uso di telefoni cellulari e tumori cerebrali. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.281-288.

Lamberti A, Buoncristiano M, Baglio G, Spinelli A, Bucciarelli M, Nardone P, Lauria L, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008-9, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010. Strumenti e metodologia del sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE. In: Spinelli A, Lamberti A, Nardone P, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: risultati 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/14). p.10-22.

Lamberti A, Buoncristiano M, Spinelli A, Baglio G, Nardone P, Bucciarelli M, Lauria L, Andreozzi S, Rubimarca S, Senatore S, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008-9, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010. Stato ponderale dei bambini. In: Spinelli A, Lamberti A, Nardone P, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: risultati 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/14). p.29-39.

Lamberti A, Cavallo F, Spinelli A, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010, Gruppo HBSC-Italia 2010. Sovrappeso e obesità nei bambini e nei ragazzi. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.44-47.

Lamberti A, Nardone P, Spinelli A, Baglio G, Bucciarelli M, Buoncristiano M, Pizzi E, Bonciani M, Scardetta P, Silani MT, Teti S, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008-9, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010. Ambiente scolastico. In: Spinelli A, Lamberti A, Nardone P, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: risultati 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/14). p.61-69.

Lapenta C, Donati S, Spadaro F, Lattanzi L, Spada M, Ferrantini M, Belardelli F, Santini SM. Interferon-alpha nella generazione di cellule dendritiche mieloidi: implicazioni e prospettive per l'immunoterapia dei tumori. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.163-169.

Lauria L, Bonciani M, Lamberti A, Buoncristiano M, Bucciarelli M, Grandolfo M, Gruppo di lavoro sul percorso nascita. Le indagini sul percorso nascita. In: Lauria L, Lamberti A, Buoncristiano M, Bonciani M, Andreozzi S, ed. Percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi. Le indagini del 2008-2009 e del 2010-2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/39). p.25-78.

Lauria L, Lamberti A, Buoncristiano M, Bonciani M, Andreozzi S, ed. Percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi. Le indagini del 2008-2009 e del 2010-2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/39).

Lauria L, Lamberti A, Grandolfo M, Andreozzi S, Bucciarelli M, Rubimarca S, Spinelli A. Principali indicatori assistenziali del percorso nascita nel contesto delle raccomandazioni del Progetto Obiettivo Materno Infantile (POMI). In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.169-171.

Leone L, Di Benedetto C, Siegmund U, Della Seta M. ETHICSWEB TECHNICAL GUIDES. Manual for the creation of standards and guidelines for sharing information on learning resources and training programmes in the field of ethics and science. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/35).

Lombardo A, Pezzotti G, Valiani A, Tiziana G, Amatiste S, Guadagnoli C, Busani L, Brajon G. Elementi di valutazione del rischio da residui di antibiotici nel latte. In: Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F, ed. Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/50). p.47-52.

Lombardo F, Anichini R, Maggini M. Amputazioni agli arti inferiori nelle persone con diabete. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.117-120.

Lorenzetti S, Bulzomi P, Del Sole F, Marconi MM, Narciso L, Smeriglio A, Zena R, Trombetta D. Valutazione rischio-beneficio di polifenoli e fitocomplessi. In: Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F, ed. Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/50). p.23-32.

Lorenzetti S, Nneka Orish C. Transgenerational burden of endocrine disrupting chemicals: a rising global problem. In: Frazzoli C, Asongalem EA, Orisakwe OE, ed. Cooperazione scientifica Camerun-Nigeria-Italia: la sanità pubblica veterinaria e la sicurezza alimentare sostenibile per la promozione della "one health/one prevention". Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/49). p.45-51.

Lozupone F, Logozzi M, Lugini L, Federici C, Borghi M, Fais S. Nuovi approcci diagnostici/prognostici basati sulla quantificazione e caratterizzazione degli esosomi plasmatici in pazienti con tumori. In:

Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.192-195.

Lozupone F, Logozzi M, Lugini L, Federici C, Borghi M, Venturi G, Canitano A, Fais S. Identificazione di nuove oncoproteine e studi su sistemi di nano delivery naturali e/o biomimetici: l'esempio degli esosomi. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.63-67.

Lucarelli C. Multidrug resistance in salmonella: molecular characterization of a new emerging clone of salmonella enterica serotype typhimurium. In: Martucci P, ed. Seminars of the Department of Infectious, Parasitic and Immune-mediated Diseases (2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/10). p.26-31.

Luzi AM, Colucci A, Suligoi B, ed. La normativa italiana in materia di HIV, AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/08).

Luzi AM, Colucci A, Suligoi B. Premessa. In: Luzi AM, Colucci A, Suligoi B, ed. La normativa italiana in materia di HIV, AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/08). p.v-vi.

Luzi AM, Colucci A. Communication and research: a possible integration. In: Martucci P. Seminari del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.69-74.

Magurano F, Fortuna C, Baggieri M, Marchi A, Bucci P, Benedetti E, Nicoletti L. Measles eradication: the role and activities of the National Reference Laboratory for elimination of measles and congenital rubella. In: Martucci P, ed. Seminars of the Department of Infectious, Parasitic and Immune-mediated Diseases (2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/10). p.64-68.

Malorni W, Matarrese P, Pierdominici M. Apoptosi e autofagia nei tumori: individuazione di nuovi bersagli terapeutici e indicatori prognostici e predittivi di risposta alla terapia. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.56-62.

Mancini L, Caciolli S, Tancioni L, ed. Laghetti di pesca sportiva in Italia: norme e autorizzazioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/51).

Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F, ed. Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/50).

Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F. Prospettive della valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare. In: Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F, ed. Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/50). p.62-64.

Mantovani A. Feed for food: feed components at the food security-food safety interface. In: Frazzoli C, Asongalem EA, Orisakwe OE, ed. Cooperazione scientifica Camerun-Nigeria-Italia: la sanità pubblica veterinaria e la sicurezza alimentare sostenibile per la promozione della "one health/one prevention". Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/49). p.52-59.

Mantovani A. Panoramica su diversi esempi di valutazione rischio-beneficio. In: Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F, ed. Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/50). p.5-9.

Mantovani A. Valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare: quando, perché, come. In: Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F, ed. Modelli per la valutazione rischio-

beneficio in sicurezza alimentare. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/50). p.1-4.

Maranghi F, Tassinari R, Alessi E, Brizio P, Torselli M, Piras P, Rabozzi G, Piumi M. Consumo di pesce, raccomandazioni nutrizionali ed esposizioni a contaminanti persistenti: valutazione rischio-beneficio nell'esperienza del progetto europeo AQUAMAX. In: Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F, ed. Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN 12/50*). p.10-22.

Maraschini A, D'Errigo P, Rosato S, Badoni G, Seccareccia F. Outcome research: valutazione osservazionale degli esiti. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.172-173.

Martelli F, Petrigni C, Iudicello S, Scarabotti R, Fadda A. Sicurezza nell'ospedale: figure istituzionali nella normativa italiana. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/02).

Martone C, Balzamo S, Barbizzi S, Belli M, Vendetti C, Puccinelli C, Marcheggiani S, Mancini L. Interconfronto sull'identificazione tassonomica delle diatomee bentoniche delle acque superficiali e sull'applicazione del metodo ICMi (Intercalibration Common Metric Index). *ISPRA, Rapporti 2012;157:*

Martucci P, ed. Seminars of the Department of Infectious, Parasitic and Immune-mediated Diseases (2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/10).

Mazzola SF, Paolangeli G, Funari E. Annegamenti riportati negli organi di stampa. In: Funari E, Giustini M, Pezzini DG, ed. L'annegamento e i pericoli della balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/23). p.53-63.

Medda E, Cotichini R, Alviti S, Arnofi A, Brescianini S, Caffari B, Delfino D, Di Giovambattista G, D'Ippolito C, Fagnani C, Ferri M, Nisticò L, Patriarca V, Penna L, Salemi M, Serino L, Toccaceli V, Stazi MA. Ereditabilità dell'aterosclerosi: uno studio del Registro Nazionale Gemelli. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.174-175.

Mele A, Ferrigno L, Cotichini R, Rosmini F, Marcucci F, Zuin M, Podda M, Caserta L, Sorace L, Pendino GM. Steatosi epatica non alcolica e rischio aterosclerotico. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.176-178.

Meneguz A, Cometa MF. Verso una revisione della direttiva 2001/20 e una maggiore armonizzazione europea dei trial clinici precoci. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.215-222.

Migliaccio G, Galli MC. Nuovi approcci alla medicina traslazionale: aspetti regolatori e scientifici dello sviluppo di medicinali per terapie avanzate. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.223-230.

Migliaccio G, Rizza P, Belardelli F. Ruolo dell'ISS nell'infrastruttura europea per la medicina traslazionale EATRIS e come coordinatore del nodo nazionale IATRIS. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.303-309.

Minardi V, Bertozzi N, Carrozzi G, Bolognesi L, Sampaolo L, Campostrini S, Salmaso S. Dati PASSI per la misura delle disuguaglianze. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.92-98.

Minelli G, Manno V, D'Ottavi SM, Masocco M, Rago G, Vichi M, Frova L, Marchetti S, Demaria M, Conti S. La mortalità in Italia nell'anno 2009. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/15 Rev).

Moretti F, Galli MC. Ruolo dell'ISS nei programmi di formazione per la promozione della ricerca traslazionale in oncologia. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.299-302.

Mosconi P, Satolli R, Senatore S, Colombo C, Donati S. Articolazione del progetto "Con Me". In: Donati S, Mosconi P, Satolli R, Colombo C, Senatore S, ed. Progetto "Con Me": conoscere la menopausa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/27). p.1-4.

Mughini Gras L, Graziani C, Busani L. Epidemiologia delle gastroenteriti in Italia. In: Graziani C, Serra R, Busani L, ed. Sorveglianza e diagnostica delle gastroenteriti acute in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/38). p.13-17.

Mughini Gras L. Epidemiologia delle gastroenteriti acute a eziologia infettiva in Italia: le esperienze delle regioni Lombardia e Piemonte, 1992-2009. In: Patriarca V, Di Bartolo I, Tozzoli R, Agrimi U, ed. Argomenti di sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare. Seminari dipartimentali 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/54). p.15-23.

Napoletano A, Coclite D, Barbina D, Guerrera D, Bocci S, Guerra R, Bontempi C, Massimi A, Miani A. Valutazione dell'appropriatezza d'uso dell'ospedale: il caso dei presidi ospedalieri di Lipari e Pantelleria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/40).

Nardone P, Lamberti A, Buoncristiano M, Baglio G, Bucciarelli M, Spinelli A. Attività fisica e comportamenti sedentari nei bambini. In: Spinelli A, Lamberti A, Nardone P, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: risultati 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/14). p.48-55.

Negri DRM, Grasso F, Blasi M, Michelini Z, Bona R, Rossi A, Mochi S, Leone P, Giorgi C, Cara A. Sviluppo di vettori lentivirali non integranti per la terapia contro il cancro. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.68-75.

Nisticò L, Galderisi A, Fagnani C, Cotichini R, Toccaceli V, Stazi MA, Iafusco D, Gruppo di studio sul diabete della Società italiana di endocrinologia e diabetologia pediatrica. Ruolo dell'ambiente e dei geni nel rischio di diabete di tipo 1: risultati di uno studio multicentrico su gemelli italiani. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.179-181.

Orisakwe OE, Frazzoli C. Potable water supply and environmental pollution in South-South Nigeria: a bird's eye-view. In: Frazzoli C, Asongalem EA, Orisakwe OE, ed. Cooperazione scientifica Camerun-Nigeria-Italia: la sanità pubblica veterinaria e la sicurezza alimentare sostenibile per la promozione della "one health/one prevention". Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/49). p.107-114.

Orisakwe OE, Frazzoli C. Solid waste and waste management issues in Sub-Saharan Africa: a focus on Nigeria. In: Frazzoli C, Asongalem EA, Orisakwe OE, ed. Cooperazione scientifica Camerun-Nigeria-Italia: la sanità pubblica veterinaria e la sicurezza alimentare sostenibile per la promozione della "one health/one prevention". Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/49). p.115-121.

Palma C. Antigen 85B of Mycobacterium tuberculosis: friend or foe in vaccination against tuberculosis? In: Martucci P, ed. Seminars of the Department of Infectious, Parasitic and Immune-mediated Diseases (2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/10). p.48-53.

Palmieri L, Lo Noce C, Vanuzzo D, Dima F, Donfrancesco C, Vannucchi S, Giampaoli S, Gruppo di ricerca dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare. Osservatorio epidemiologico cardiovascolare italiano: andamento temporale dei fattori di rischio cardiovascolari. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.51-59.

Palmieri L, Rossi S, Donfrancesco C, Pannozzo F, Busco S, Caiola De Sanctis P, Capocaccia R, Giampaoli S. Malattie cardiovascolari e tumori: una prevenzione unica? In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il càncro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.257-263.

Pampiglione G, Romi R. Mosca domestica e altre specie sinantropiche. In: . Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41). p.57-69.

Pantosti A, Carinci A. Antibiotici, batteri e virus: giochiamo con e-bug. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. La salute nell'astuccio: dall'ISS spunti per un'azione didattica. Roma, 17 ottobre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Dispense per la scuola* 12/01). p.4-13.

Parlato S, Mattei F, Schiavoni G, Buoncervello M, Borghi P, Toschi E, Romagnoli G, Pietraforte I, Canini I, Salerno D, Abalsamo L, Belardelli F, Gabriele L. Cross-talk tra cellule immuni e cellule cancerose nel controllo del potenziale metastatico tumorale. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.151-156.

Pasquali M, La Rosa F. La strategia dell'Istituto Superiore di Sanità per la prevenzione del rischio stress lavoro-correlato. In: Arcuri FP, Caciolli S. Corso Gestione del personale, qualità della vita di lavoro e stress lavoro-correlato Roma, Istituto Superiore di Sanità 20-22 giugno 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/09). p.89-93.

Patriarca M, Menditto A, Stacchini P, ed. ConTrollo della qualità interno: manuale per i laboratori di analisi chimiche. Quarta edizione (2011) del Nordtest Report TR 569. Traduzione italiana. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/29).

Patriarca V, Di Bartolo I, Tozzoli R, Agrimi U, ed. Argomenti di sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare. Seminari dipartimentali 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/54).

Perra A, Cattaneo C, Contoli B, Dittami A, Maggio Cavallaro G, De Mei B. Uno studio KAP per stimare i risultati e i cambiamenti della comunicazione rivolta ai genitori degli alunni della scuola primaria su nutrizione e attività fisica. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.182-184.

Petrini C. Etica e deontologia della ricerca in oncologia: alcuni contributi dell'ISS. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.231-236.

Picardi A, Lega I. Riconoscimento e gestione integrata dei disturbi depressivi in medicina generale. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN 12*/05). p.131-134.

Picardi A, Tarolla E, Cascavilla I, Del Re D, Gruppo collaborativo PRISM. I progetti SiVeAS in salute mentale: il sistema PRISM (Process Indicators System For Mental Health). In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.185-186.

Pierannunzio D, De Angelis R, Ventura L. Andamento della mortalità regionale del tumore della mammella in Italia. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.187-189.

Possenti V, Quarchioni E, Ferrante G, Minardi V, Salmaso S, Gruppo tecnico PASSI. Lo "Stato di salute" del sistema di sorveglianza PASSI: il progetto di Self Audit 2010. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.190-191.

Pouokam GB, Chukwuebuka Ajaezi G, Frazzoli C, Orisakwe OE, Mantovani A. Dumping of banned baby bottles from advanced economies: an overlooked hazard for African infants? In: Frazzoli C, Asongalem EA, Orisakwe OE, ed. Cooperazione scientifica Camerun-Nigeria-Italia: la sanità pubblica veterinaria e la sicurezza alimentare sostenibile per la promozione della "one health/one prevention". Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/49). p.180-188.

Pricci F, Agazio E, ed. III Convegno Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 30 novembre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/24).

Pricci F, Belardelli F, Romero M, Villa M, Garattini S, Palmieri G, Santoro A, Lombardo C. Partecipazione italiana all'infrastruttura di ricerca europea ECRIN (European Clinical Research Infrastructures network) come impulso per la ricerca clinica multizonale. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.316-320.

Pricci F, Fazzini C, Roazzi P, Gilardi E, Agazio E. Scheda web di segnalazione: la versione 1.08. In: Pricci F, Agazio E, ed. III Convegno Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 30 novembre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/24). p.3-5.

Pricci F. Manuale operativo della scheda di segnalazione: versione web 1.8.1. In: Pricci F, Agazio E, ed. III Convegno Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 30 novembre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/24). p.97-128.

Pricci F. Premessa. In: Pricci F, Agazio E, ed. III Convegno Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 30 novembre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/24). p.v-vii.

Proietti E, Bracci L, Moschella F. Uso razionale della chemioterapia in combinazione con l'immunoterapia dei tumori. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.170-176.

Proietti E, Urbani F, Macchia I, Capone I. Studi clinici di combinazione di chemioterapia e immunoterapia in pazienti con melanoma. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.188-191.

Pugliese L, Salfa MC, Gallo P, Suligoi B. La normativa italiana in materia di infezioni sessualmente trasmesse. In: Luzi AM, Colucci A, Suligoi B, ed. La normativa italiana in materia di HIV, AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/08). p.65-73.

Pugliese L. Excursus storico-legislativo in materia di infezioni sessualmente trasmesse. In: Luzi AM, Colucci A, Suligoi B, ed. La normativa italiana in materia di HIV, AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/08). p.74-77.

Pugliese L. Giurisprudenza in materia di infezioni sessualmente trasmesse. In: Luzi AM, Colucci A, Suligoi B, ed. La normativa italiana in materia di HIV, AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/08). p.78-80.

Quarchioni E, Possenti V, Minardi V, Ferrante G, Salmaso S, Baldissera S, Bertozzi N, Carrozzi G, Campostrini S, D'Argenio P, D'Argenzio A, De Mei B, Fateh-Moghadam P, Trinito MO, Vasselli S. Indicatori di monitoraggio e analisi della qualità dei dati nel sistema di sorveglianza PASSI. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.192-193.

Riccardo F, Dente MG, Declich S. Come migliorare l'accesso alle vaccinazioni nella popolazione migrante in Italia. Soluzioni dal territorio. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.87-91.

Riccardo F, Napoli C, Bella A, Rizzo C, Rota MC, De Santis S, Dente MG, Sane Schepisi M, Pompa MG, Declich S, Gruppo di lavoro Sorveglianza Sindromica Immigrati. Emergenza immigrazione. Risultati della sorveglianza sindromica in Italia: maggio 2011-aprile 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/46).

Riccioni R, Pelosi E, Marziali G, Labbaye C, Testa U. Cellule staminali leucemiche. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.33-48.

Rizzo C, Lai P, Del Manso M, Giannitelli S, Nacca G, Rota MC, Gasparini R, Bella A. INFLUNET-sorveglianza sentinella dell'influenza: stagione 2010-2011 differenze regionali. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.194-195.

Rizzo C, Seyler T, Bella A, Rota MC, D'Ancona F, Giannitelli S, Ranghiasci A, Puzelli S, Palmieri A, Declich S, Donatelli I, Gruppo di lavoro I-MOVE. Vaccino influenzale pandemico: stima dell'efficacia sul campo in Italia, 2009-2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/12).

Romano Spica V, Bonadonna L, Fantuzzi G, Liguori G, Vitali M, Gurnari G, Pedullà S, ed. Sicurezza dell'acqua negli edifici. Traduzione italiana. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/47).

Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41).

Romi R, Severini F. Pidocchi. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41). p.127-131.

Romi R, Toma L. Verso la realizzazione di protocolli standard per la valutazione dell'efficacia dei formulati biocidi per uso domestico e professionale. In: Bascherini S, Fornarelli L, Iela MT, Rubbiani M, ed. Convegno Evoluzione del quadro normativo per la gestione dei prodotti chimici. Biocidi: stato dell'arte a un anno dall'avvio delle procedure di autorizzazione per i prodotti. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 16 dicembre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/18). p.21-25.

Romi R. Cimici. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41). p.114-120.

Romi R. Introduzione agli artropodi di interesse sanitario e brevi cenni di entomologia medica. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41). p.1-7.

Romi R. Malattie trasmesse da artropodi vettori e cambiamenti climatici. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41). p.5-7.

Rosato S, D'Errigo P, Maraschini A, Badoni G, Seccareccia F. Indicatori di esito nell'area cardiovascolare: l'esempio della mortalità a 30 giorni dopo ricovero per infarto miocardico acuto. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.110-116.

Rosmini F, Ferrigno L. Esercizi di etica della ricerca: discussione su quattro casi controversi. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/31).

Rosmini F, Lacorte E, Ferrigno L. Codice di deontologia e di buona condotta per il trattamento di dati personali per scopi statistici e scientifici: applicazione nella ricerca epidemiologica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/21).

Rossi S, Foschi R, Tavilla A, Francisci S, De Angelis R, Ciampichini R, Zigon G, Viviano L, Gatta G, Capocaccia R. Incidenza e sopravvivenza dei tumori in Italia: andamenti e previsioni. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.14-19.

Rubbiani M. News dalla Commissione Europea. In: Bascherini S, Fornarelli L, Iela MT, Rubbiani M, ed. Convegno Evoluzione del quadro normativo per la gestione dei prodotti chimici. Biocidi: stato dell'arte a un anno dall'avvio delle procedure di autorizzazione per i prodotti. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 16 dicembre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/18). p.1-5.

Salfa MC, Regine V, Camoni L, Raimondo M, Suligoi B, Rete sentinella di centri clinici, Rete sentinella di laboratori per le infezioni sessualmente trasmesse. Scenario epidemiologico delle infezioni sessualmente trasmesse. In: Luzi AM, Colucci A, Suligoi B, ed. La normativa italiana in materia di HIV,

AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/08). p.59-64.

Salmaso S. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Premessa. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05).

Sandini S. Pathogenesis of candidiasis: the role of the MP65P, a putative ß-glucanase adhesin, in the morphogenesis and virulence of Candida albicans. In: Martucci P, ed. Seminars of the Department of Infectious, Parasitic and Immune-mediated Diseases (2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/10). p.41-47.

Sanseverino I, Del Cornò E, Conti L, Gauzzi MC, Gessani S. Cellule dendritiche nell'immunoterapia dei tumori: approcci molecolari per potenziare la loro attività immunostimolatoria. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.157-162.

Santodonato L, D'Agostino G, Monque DM, Montefiore E, Carlei D, Napolitano M, Rozera C. FaBioCell: l'officina farmaceutica dell'ISS per la produzione di farmaci per terapia cellulare. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.196-201.

Santoro F, Sardanelli F, Belardelli F, Podo F. Sorveglianza multimodale di donne ad alto rischio genetico di tumore della mammella: studio italiano HIBCRIT. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.202-212.

Santucci D, Francia N. La settimana della cultura scientifica. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. La salute nell'astuccio: dall'ISS spunti per un'azione didattica. Roma, 17 ottobre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Dispense per la scuola* 12/01). p.1-3.

Scafato E, Gandin C, Galluzzo L, Rossi A, Ghirini S, Gruppo di lavoro CSDA (Centro Servizi Documentazione Alcol). Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia. Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol-CNESPS sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. Rapporto 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/03).

Scafato E, Rossi A, Gandin C, Galluzzo L, Martire S, Di Pasquale L, Scipione R, Parisi N, Ghirini S. Rischio alcol correlato e strategie di prevenzione basate sull'evidenza. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.60-66.

Scafato E, Rossi A, Ghirini S, Galluzzo L, Martire S, Di Pasquale L, Scipione R, Parisi N, Gandin C. Alcol e tumori. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.249-256.

Scafato E, Rossi A, Ghirini S, Galluzzo L, Martire S, Di Pasquale L, Scipione R, Parisi N, Gandin C. Priorità per gli interventi sanitari attraverso il Risk Factor Modeling del progetto SIVEAS. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.29-34.

Scaravelli G, De Luca R, Vigiliano V, Bolli S, Mayorga JM, Spoletini R, Fiaccavento S, Speziale L, D'Aloja P. Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA). Attività nel 2006. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/36).

Scaravelli G, Vigiliano V, De Luca R, D'Aloja P, Bolli S, Fiaccavento S, Spoletini R, Mayorga JM. Procreazione medicalmente assistita in Italia. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.101-106.

Scavia G. Latte crudo: buono, naturale ma... occhio ai batteri! In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. La salute nell'astuccio: dall'ISS spunti per un'azione didattica. Roma, 17 ottobre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Dispense per la scuola* 12/01). p.14-24.

Scavia G. Sorveglianza delle malattie gastroenteriche acute trasmesse da alimenti (MTA) in sanità pubblica: principi e definizioni. In: Patriarca V, Di Bartolo I, Tozzoli R, Agrimi U, ed. Argomenti di sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare. Seminari dipartimentali 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/54). p.9-14.

Sciamanna I, Vitullo P, Spadafora C. Ruolo della trascrittasi inversa codificata da retrotransposoni nella genesi e progressione dei tumori umani. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.123-131.

Senatore S, Cotichini R, Donati S. Indagine su conoscenze, attitudini e pratica rivolta alle donne in età 45-60 anni. In: Donati S, Mosconi P, Satolli R, Colombo C, Senatore S, ed. Progetto "Con Me": conoscere la menopausa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/27). p.32-38.

Senatore S, Donati S, Andreozzi S, ed. Studio delle cause di mortalità e morbosità materna e messa a punto dei modelli di sorveglianza della mortalità materna. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/06).

Senatore S, Donati S, Andreozzi S, Gruppo di lavoro mortalità materna ISS-Regioni. Mortalità e grave morbosità materna: inquadramento epidemiologico. In: Senatore S, Donati S, Andreozzi S, ed. Studio delle cause di mortalità e morbosità materna e messa a punto dei modelli di sorveglianza della mortalità materna. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/06). p.1-7.

Senatore S, Donati S, Andreozzi S. La sorveglianza della mortalità materna. In: Senatore S, Donati S, Andreozzi S, ed. Studio delle cause di mortalità e morbosità materna e messa a punto dei modelli di sorveglianza della mortalità materna. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/06). p.42-46.

Senatore S, Donati S, Cotichini R, Mosconi P, Satolli R, Colombo C. Conoscenza, atteggiamenti e comportamenti su menopausa e terapia ormonale. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/28).

Senatore S, Donati S, Ronconi A, Gruppo di lavoro mortalità materna ISS-Regioni. Morbosità materna grave acuta (near miss cases). In: Senatore S, Donati S, Andreozzi S, ed. Studio delle cause di mortalità e morbosità materna e messa a punto dei modelli di sorveglianza della mortalità materna. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/06). p.27-41.

Senatore S, Donati S, Ronconi A, Gruppo di lavoro mortalità materna ISS-Regioni. Mortalità e morbosità materna grave in Italia. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.127-130.

Senatore S, Donati S, Ronconi A. Mortalità materna. In: Senatore S, Donati S, Andreozzi S, ed. Studio delle cause di mortalità e morbosità materna e messa a punto dei modelli di sorveglianza della mortalità materna. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/06). p.8-23.

Serra R, Zaccaria T, Graziani C. Approccio diagnostico alle gastroenteriti infettive. In: Graziani C, Serra R, Busani L, ed. Sorveglianza e diagnostica delle gastroenteriti acute in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/38). p.25-30.

Settimi L, Davanzo F, Urbani E, Giordano F, Cossa L, Milanesi G. Sistema informativo nazionale per la sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni: casi rilevati nel 2008. Terzo rapporto annuale. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/13).

Severini F. Chilopodi. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41). p.147-150.

Severini F. Imenotteri aculeati. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41). p.132-138.

Severini F. La zanzara tigre & Co. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. La salute nell'astuccio: dall'ISS spunti per un'azione didattica. Roma, 17 ottobre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Dispense per la scuola* 12/01). p.37-46.

Severini F. Mosche miasigene. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41). p.70-75.

Simonelli V, D'Errico MR, Fortini P, Parlanti E, Guastadisegni C, Calcagnile A, Pascucci B, Mazzei F, Dogliotti E. Riparazione del danno al DNA: dai meccanismi alle implicazioni cliniche. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.82-90.

Sorbo A, Ciaralli L, Colabucci A, Ciprotti M, Pitidis A, Di Gregorio M, Pino D. Part B. Second round on milk. Cadmium, lead and total arsenic. In: Giordano R, Sorbo A, Patriarca V, Ciaralli L, ed. Report of the 14 th proficiency testing on meat, milk and fish of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/56). p.35-65.

Sorbo A, Colabucci A, Ciprotti M, Ciaralli L, Pitidis A, Di Gregorio M, Pino D. Part A. First round on frozen meat. Cadmium, lead, total arsenic and mercury. In: Giordano R, Sorbo A, Patriarca V, Ciaralli L, ed. Report of the 14 th proficiency testing on meat, milk and fish of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/56). p.3-34.

Spinelli A, Lamberti A, Baglio G, Nardone P, Buoncristiano M, Bucciarelli M, Andreozzi S, Pediconi M, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008-9, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010. Il sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE. In: Spinelli A, Lamberti A, Nardone P, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: risultati 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/14). p.1-4.

Spinelli A, Lamberti A, Baglio G, Nardone P, Buoncristiano M, Rubimarca S, Bucciarelli M, Pizzi E. Abitudini alimentari dei bambini. In: Spinelli A, Lamberti A, Nardone P, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: risultati 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/14). p.40-47.

Spinelli A, Lamberti A, Nardone P, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: risultati 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/14).

Spinelli A, Lamberti A, Nardone P, Buoncristiano M, Baglio G, Bucciarelli M, Andreozzi S, Pediconi M, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010. Conclusioni e prospettive future. In: Spinelli A, Lamberti A, Nardone P, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: risultati 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/14). p.89-90.

Spinelli A, Pediconi M, Timperi F, Andreozzi S, Bucciarelli M, Grandolfo M, Ascone GB, Loghi M, Referenti regionali del sistema di sorveglianza IVG. Sistema di sorveglianza sull'interruzione volontaria di gravidanza (IVG). In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.196-197.

Spinelli A. Percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi. Le indagini del 2008-2009 e del 2010-2011. Premessa. In: Lauria L, Lamberti A, Buoncristiano M, Bonciani M, Andreozzi S, ed. Percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi. Le indagini del 2008-2009 e del 2010-2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/39). p.iii.

Spinello I, Quaranta MT, Paolillo R, Riccioni R, Petrucci E, Testa U, Labbaye C. Ruolo dell'ipossia nella regolazione dei microRNAs e dei geni bersaglio nella biologia del cancro. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.5-11.

Stazi MA, Cotichini R, Toccaceli V, D'Ippolito C, Masciulli R, Passarino G, Dato S, Cevenini E, Franceschi C. Longevità in buona salute: c'è un gradiente geografico anche in Italia? In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.25-28.

Stickings P, Rigsby P, Coombes L, Von Hunolstein C, Ralli L, Pinto A, Sesardic D. Collaborative study for the calibration and commutability assessment of the proposed 1st International Standard for Diphtheria Antitoxin Human. *WHO Biological Standardization technical report series* 2012;WHO/BS2012.2192.

Taranto M, Scapinelli F. Controvento: un palcoscenico per le malattie rare. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. La salute nell'astuccio: dall'ISS spunti per un'azione didattica. Roma, 17 ottobre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Dispense per la scuola* 12/01). p.47-49.

Toma L. Pulci. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/41). p.121-126.

Toma L. Research activity on tick-borne diseases in Latium region. In: Martucci P, ed. Seminars of the Department of Infectious, Parasitic and Immune-mediated Diseases (2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/10). p.75-78.

Toma L. Scorpioni. In: Romi R, Khoury C, Bianchi R, Severini F, ed. Artropodi di interesse sanitario in Italia e in Europa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/41). p.144-146.

Torre M, Leone L, Carrani E, Di Benedetto C, Manno V, Luzi I, Masciocchi M, ed. Progetto Registro Italiano Artroprotesi (RIAP): risultati della fase pilota sugli interventi di protesi d'anca. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/32).

Torre M, Leone L. Il Progetto Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP). In: Torre M, Leone L, Carrani E, Di Benedetto C, Manno V, Luzi I, Masciocchi M, ed. Progetto Registro Italiano Artroprotesi (RIAP): risultati della fase pilota sugli interventi di protesi d'anca. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/32). p.5-13.

Torre M, Luzi I, Masciocchi M, Manno V, Martelli G, Di Benedetto C, Carrani E, Leone L. Progetto Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP): basi operative per l'implementazione di un flusso informativo per gli interventi di protesi di ginocchio. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/43).

Torre M, Masciocchi M, Manno V, Conti S. Progetto Registro Italiano Artroprotesi (RIAP). In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.198-200.

Torre M, Masciocchi M, Manno V, Romanini E. Chirurgia protesica ortopedica: analisi della mobilità interregionale. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.121-126.

Torre M. Conclusioni, prospettive future e trasferibilità dei risultati. In: Torre M, Leone L, Carrani E, Di Benedetto C, Manno V, Luzi I, Masciocchi M, ed. Progetto Registro Italiano Artroprotesi (RIAP): risultati della fase pilota sugli interventi di protesi d'anca. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/32). p.117-118.

Torre M. Introduzione. In: Torre M, Leone L, Carrani E, Di Benedetto C, Manno V, Luzi I, Masciocchi M, ed. Progetto Registro Italiano Artroprotesi (RIAP): risultati della fase pilota sugli interventi di protesi d'anca. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/32). p.1-2.

Traversa G, Sagliocca L, Bertoli L, Gianni V, Da Cas R. Valutazione della prescrizione farmaceutica a sostegno delle attività di audit. Analisi dei dati 2010 della ASL di Salerno. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/34).

Traversa G. Studi osservazionali nella sorveglianza post marketing dei farmaci a livello europeo. In: Pricci F, Agazio E, ed. III Convegno Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 30 novembre 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/24). p.17-19.

Varricchio L, Martelli F, Ciaffoni F, D'Amore E, Migliaccio AR. Mielofibrosi come modello per lo studio del ruolo del microambiente nello sviluppo delle leucemie. In: Belardelli F, Moretti F, ed. Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/37). p.12-19.

Vichi M, Pompili M, Ghirini S, Siliquini R. Suicidi. Rapporto Osservasalute 2012. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane 2012;14-19.

Zuccaro O, Tosti ME, Mele A, Spada E, SEIEVA collaborating group. Epidemiology of acute viral hepatitis in Italy: results of the surveillance through SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/04).

Zuccaro O, Tosti ME, Mele A. Epidemiologia dell'epatite B in Italia dopo l'introduzione della vaccinazione universale per HBV. In: Appelgren EC, Luzi P, ed. Convegno La salute degli italiani nei dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 giugno 2011. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*Rapporti ISTISAN* 12/05). p.67-72.

# ATTI DI CONGRESSO

Agazio E, Fazzini C, Rotondi D, Roazzi P, Pricci F. The Italian National Registry of GH treatment and GH-treated rare diseases. In: *EPIRARE International Workshop. Rare Disease and Orphan Drug Registries*. Abstract book; October 8-9, 2012; Rome. 2012.

Agrimi D, Diacono F, Alemanno I, Angarone P, Caroli M, Olivieri A. Indagine campione sui consumi alimentari nelletà evolutiva e correlazioni con la iodoprofilassi in città medio-piccola della provincia di Brindisi. In: *6. Congresso dell'Associazione italiana della tiroide (AIT)*. Abstracts; 29 novembre - 1 dicembre 2012; Foggia. 2012.

Agrimi D, Diacono F, Alemanno I, Angarone P, Caroli M, Rotondi D, Olivieri A. Intervento educativo su iodoprofilassi e controllo del rischio cardiovascolare in un campione scolastico. In: *6. Congresso dell'Associazione italiana della tiroide (AIT)*. Abstracts; 29 novembre - 1 dicembre 2012; Foggia. 2012.

Agrimi D, Diacono F, Alemanno I, Nardone G, Olivieri A. Indagine conoscitiva sulle applicazioni della iodoprofilassi nella industria agroalimentare in un campione di espositori. In: 6. *Congresso dell'Associazione italiana della tiroide (AIT)*. Abstracts; 29 novembre - 1 dicembre 2012; Foggia. 2012.

Ajmone-Cat MA, Minghetti L. Immune priming of microglial cells: evidence from in vitro models. In: *14. Congress of the Italian Society for Neuroscience (SINS 2012), 1. Joint Meeting with the Israel Society for Neuroscience*; April 19-22, 2012; Catania. 2012.

Alonzo E, Cairella G, Fei F, Iannolino G, Lorenzo E, Montaldi M, Olivieri A, Pontieri V, Requirez S, Ugolini G. Le attività territoriali dei SIAN: la promozione delluso di sale iodato nelle mense scolastiche e nelle mense aziendali. In: *Convegno La iodoprofilassi in Italia*. Atti; 2 luglio 2012; Roma. 2012. p.23.

Altabella L, Zoratto F, Tringle AL, Laviola G, Adriani W, Canese R. Quantitative 1H-MRS study of a new rat model with a bilateral inoculation in hippocampus of a lenti-SERT viral vector. In: *3. Congresso annuale dell'Italian Chapter dell'International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*. Abstracts; 19-20 aprile 2012; Napoli. 2012.

Angus C, Scafato E, Ghirini S, Torbica A, Ferre F, Struzzo P, Purshouse R, Brennan A. Modelling the cost effectiveness of screening and brief interventions in Italy. An adaptation of the Sheffield Alcohol Policy Model. In: *38. Annual Alcohol Epidemiology Symposium of the Kettil Bruun Society*. Abstracts; June 4-8, 2012; Stavanger. 2012.

Archenti A, Biagiola P, Casa R, Gentili G, Pasquali D, Dionisi AM, Guaita A, Pontello M. Salmonella typhimurium e variante monofasica: prevalenza e diagnosi differenziale con metodo molecolare. In: Graziani C, Mancini F, Luzzi I. *VIII Workshop Nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Infezioni trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia*. Vietri sul mare, Salerno 31 Maggio-1 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C2). p.25.

Armisi L, Corona A, Colangelo S, Rosato N, Lazzaro A, Iezzi L, Di Lorenzo N, Gaspari A, Piccolo I, Medaglia CM, Sbrenni S, Croci S Improving safety in operating room: design and experimentation of a RFId-based medical device for surgical sponges management. In: *2012 Fourth International EURASIP Workshop on RFID Technology*. Proceedings; September 27-28, 2012; Torino. 2012. p.89-91.

Ascoli V, Minelli G, Demaria M, Conti S. Pattern geografico della mortalità per tumore maligno della tiroide in Italia (1980-2008). In: *16. Riunione scientifica dell'Associazione italiana registri tumori (AIRTUM)*. Riassunti; 28-30 marzo 2012; Como. 2012.

Astengo M, Panero G, Pizzorno A, Granese O, Susanetto D, Lauria L, Bucciarelli M, Grandolfo M. Breastfeeding promotion and support in public health services: the experience of the local health agency n. 2 (ASL 2) of Savona (Italy). In: *4. ABM European Regional Meeting for Physicians.* Abstracts; May 19-20, 2012; Trieste. 2012.

Barbaro MC, Salinetti S. Science and research at school: tools to create awareness on health. In: *European Meeting on Media and Information Literacy Education (EMMILE).* Abstracts; February 27-29, 2012; Milan. 2012.

Battilani P, Toscano P, van del Fels-Klerx IH, Moretti A, Brera C, Rortais A, Camardo Leggieri M, Tilemachos G, Robinson T. Il rischio aflatossine nei cereali in uno scenario europeo di cambiamento del clima. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Pannunzi E, Barea Toscan MC, ed. *4. Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare.* Istituto Superiore di Sanità Roma, 11-13 Giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C2). p.10.

Beccaloni E, Carere M, Musmeci L. Soil and groundwater remediation: the state of the art in Italy in a European context. In: *SIDISA 2012. Tecnologie sostenibli per la tutela dell'ambiente.* Atti; 26-29 giugno 2012; Milano. 2012.

Bellisario V, Berry A, Capoccia S, Amrein I, Nötzli S, Lazic S, Klaus F, Giorgio M, Pelicci PG, Lipp HP, Cirulli F. Sustained hippocampal neurogenesis and improved memory performance in senescent p66shc-/- mice. In: *8. FENS Forum of Neuroscience.* Abstracts; July 14-18, 2012; Barcelona. 2012.

Berry A, Bellisario V, Capoccia S, Cirulli F, Alleva E. Analgesia indotta da stress sociale: modifiche di breve e lungo termine sulla soglia nocicettiva in topi maschi del ceppo C57BL/6J. In: Carere C, Bonanni R, Magrini S, ed. 25. *Convegno della Società Italiana di Etologia (SIE).* Riassunti dei contributi; 12-15 settembre 2012; Viterbo. 2012. p.23.

Berry A, Giorgio M, Bellisario V, Capoccia S, Berniakovic I, Poletaeva I, Trinei M, Nötzli S, Amrein I, Lipp HP, Pelicci PG, Cirulli F. Deletion of the p66shc gene promotes longevity in laboratory mice but reduces survival rate under natural conditions. In: *8. FENS Forum of Neuroscience.* Abstracts; July 14-18, 2012; Barcelona. 2012.

Binda S, Pellegrinelli L, Gambino M, Delogu R, Ianiro G, Battistone A, Bubba L, Primache V, Ruggeri FM, Fiore L. Molecular epidemiology study of rotavirus group A circulation in children with AGE in Lombardy (2008-2011). In: *15. Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV) and Joint Meeting with the European Society for Veterinary Virology (ESVV).* Abstracts; September 4-7, 2012; Madrid. 2012.

Bocca B, Pino A, Alimonti A. Metals as biomarkers of the environmental human exposure. In: *16. International Conference on Heavy Metals in the Environment.* Proceedings; September 23-27, 2012; Rome. 2012.

Boccolini D, Romi R, D'Amato S, Cenci C, Mancini Barbieri F, Pompa MG, Majori G. Pattern of imported malaria in Italy: 2000-2010 analysis. In: *27. Congresso nazionale della Società italiana di parassitologia (SoIPa).* Abstracts; 26-29 giugno 2012; Alghero. 2012. p.318.

Bonciani M, Spinelli A, Sacchetti G, Marceca M, Russo ML, Pizzini E, Pitini E, Terenzi S, Del Ministro V, Antico P. The Italian project "Prevention of induced abortion among immigrant women". In: *4. Conference on Migrant and Ethnic Minority Health in Europe.* Abstracts; June 21-23, 2012; Milano. 2012.

Bonciani M, Spinelli A, Sacchetti G, Pediconi M, Timperi F, Bucciarelli M, Andreozzi S. Come intervenire per prevenire le gravidanze indesiderate tra le giovani di origine straniera? In: Geraci S, Russo ML, Affronti M, ed. 12. *Congresso della Società italiana di medicina delle migrazioni (SIMM). Migrazioni, salute e crisi.* Atti; 10-12 ottobre 2012; Viterbo. Bologna: Edizioni Pendragon; 2012. p.174.

Bonomo P, Battistone A, Delogu R, Ianiro G, Ruggeri FM, Labianca M, Simeoni J, Pennino F, Cicala A, Castiglia P, Fiore L. Rotavirus genotypes in sewage treatment plants and correlation with strains from pediatric patients with diarrhea in Italy. In: *11. International Symposium on Double-Stranded RNA Viruses*. Abstracts; November 27-December 1, 2012; San Juan. 2012. p.74.

Bonomo P, Battistone A, Delogu R, Ianiro G, Ruggeri FM, Labianca M, Simeoni J, Pennino F, Cicala A, Castiglia P, Fiore L. Survey of rotavirus genotypes in sewage treatment plants in Italy and correlation with strains detected in hospitalized children in the same cities and period. In: *11. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV)*. Programme and abstract book; September 17-19, 2012; Orvieto. 2012. p.54.

Borgi M, Berry A, Giuliani A, Sessa S, Reda E, Miraglia F, Cirulli F. A critical look at the potential role of Animal-Assisted Interventions (AAI) programs for institutionalized geriatric patients. In: *ISAZ 2012 Conference. The Arts and Sciences of Human-Animal Interaction*. Abstracts; July 11-13, 2012; Cambridge. 2012.

Borgi M, Cirulli F. Children preferences for infant facial features in pet dogs and cats. In: *ISAZ 2012 Conference. The Arts and Sciences of Human-Animal Interaction*. Abstracts; July 11-13, 2012; Cambridge. 2012.

Borgi M, Cirulli F. I bambini preferiscono cani e gatti con caratteristiche infantili? In: Carere C, Bonanni R, Magrini S, ed. 25. *Convegno della Società Italiana di Etologia (SIE)*. Riassunti dei contributi; 12-15 settembre 2012; Viterbo. 2012. p.61.

Bortolin E, Della Monaca S, Bartolotta A, D'Oca MC, Fattibene P. TL study of glass and electronic components collected from mobile phones. In: *35. Congresso nazionale di radioprotezione*. Atti; 17-19 ottobre 2012; Venezia. 2012. p.224-232.

Bozzuto G, Bombelli C, Giansanti L, Stringaro A, Colone M, Toccacieli L, Formisano G, Molinari A, Mancini G. Stereochemistry of the gemini surfactant influences the internalization pathways of cationic liposomes in human tumor cells. In: *Nanomedicine: from Molecules to Diagnosis and Therapy*. Abstract book; October 1-3, 2012; Rome. 2012. p.P5.

Brambilla G, Anastasio A, Chirollo C, De Filippis SP, di Domenico A, Sarnelli P, Cortesi ML. Buffalo milk processing: transfer of PCDD, PCDF, and dioxin-like PCB congeners to mozzarella, whey, and whey cheese. In: *32. International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2012)*. Proceedings; August 26-31, 2012; Cairns. 2012.

Branchi I, Santarelli S, D'Andrea I, Alleva E. Non tutti gli stress sono uguali: le esperienze precoci danno forma alla vulnerabilità selettiva a diverse condizioni stressanti. In: Carere C, Bonanni R, Magrini S, ed. *25. Convegno della Società Italiana di Etologia (SIE)*. Riassunti dei contributi; 12-15 settembre 2012; Viterbo. 2012. p.19.

Bravo E, D'Agnolo G, Petrini C. Research biobanks: new provision of the Italian Data Protection Authority. In: *Conference Research Biobanks: new provision of the Italian Data Protection Authority*. Abstracts; August 20-21, 2012; Uppsala. 2012. p.72-73.

Brera C, Bertazzoni V, Debegnach F, Pannunzi E, Gregori E, Prantera E, De Santis B. Valutazione dell'esposizione della popolazione italiana al deossinivalenolo derivante dal consumo di paste alimentari. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Pannunzi E, Barea Toscan MC, ed. *4. Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare*. Istituto Superiore di Sanità Roma, 11-13 Giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C3). p.49.

Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Pannunzi E, Barea Toscan MC, ed. *4. Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare*. Istituto Superiore di Sanità Roma, 11-13 Giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C3).

Brera C, Debegnach F, Pannunzi E, Gregori E, Prantera E, De Santis B. Aspetti pratici legati ad una corretta esecuzione delle procedure di campionamento. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Pannunzi E, Barea Toscan MC, ed. *4. Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare.* Istituto Superiore di Sanità Roma, 11-13 Giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C3). p.40.

Brera C, Di Ianni S, Debegnach F, Pannunzi E, Prantera E, De Santis B. Valutazione della esposizione alle micotossine in soggetti celiaci. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Pannunzi E, Barea Toscan MC, ed. *4. Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare.* Istituto Superiore di Sanità Roma, 11-13 Giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C3). p.7.

Brera C, Gregori E, Debegnach F, Pannunzi E, De Santis B. Il ruolo del laboratorio nazionale di riferimento nelle attività di controllo delle micotossine. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Pannunzi E, Barea Toscan MC, ed. *4. Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare.* Istituto Superiore di Sanità Roma, 11-13 Giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C3). p.29-30.

Brera C, Nigri A, Debegnach F, Pannunzi E, Gregori E, Prantera E, De Santis B, Arletti P, Gatti M. Valutazione dei parametri di efficienza di un nuovo metodo rapido quantitativo per la determinazione delle micotossine nei cereali. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Pannunzi E, Barea Toscan MC, ed. *4. Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare.* Istituto Superiore di Sanità Roma, 11-13 Giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C3). p.50.

Brera C, Pannunzi E, Montepeloso E, Soricelli S, Debegnach F, Gregori E, Prantera E, De Santis B. Ripartizione della contaminazione da aflatossine e fumonisine nella preparazione del campione. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Pannunzi E, Barea Toscan MC, ed. *4. Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare.* Istituto Superiore di Sanità Roma, 11-13 Giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C3). p.41.

Brera C, Pastorelli AA, Fiori M, Stacchini P, De Santis B, Debegnach F, Gregori E. Determinazione di zearalenone e suoi metaboliti in campioni di fluidi biologici. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Pannunzi E, Barea Toscan MC, ed. *4. Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare.* Istituto Superiore di Sanità Roma, 11-13 Giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C3). p.38.

Brescianini S, Cotichini R, Alviti S, Arduino S, Ghirri P, Cimatti AG, Giuffrè M, Bua J, Cardiello V, Magaldi R, Giampietro S, Rovelli I, Stazi MA. Growth velocity in the first 6 months of life and other obstetric and perinatal outcomes in art vs naturally conceived twins. In: *DOHaD 2012 Satellite Meeting. New Developments in Developmental Epidemiology.* Abstracts; December 6-7, 2012; Rotterdam. 2012. p.148.

Briancesco R, Semproni M, Paradiso R, Grassano L, Moscatelli R, Quintiliani S, Delle Site A, Alaimo C, Di Gianfilippo F, Bonanni E, Bonadonna L. Acque di rete e micobatteri non tubercolari: un binomio su cui indagare. In: *45. Congresso nazionale della Società italiana di igiene. Prevenzione e sanità pubblica al servizio del Paese.* Abstracts; 3-6 ottobre 2012; Santa Margherita di Pula. 2012.

Buoncristiano M, Lamberti A, Nardone P, Bonciani M, Spinelli A, Baglio G, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010. Sovrappeso e obesità nei bambini di 8 e 9 anni figli di donne straniere: quale diffusione del fenomeno e quale percezione delle madri. In: Geraci S, Russo ML, Affronti M, ed. *12. Congresso della Società italiana di medicina delle migrazioni (SIMM). Migrazioni, salute e crisi.* Atti; 10-12 ottobre 2012; Viterbo. Bologna: Edizioni Pendragon; 2012. p.170.

Buoncristiano M, Lamberti A, Nardone P, Senatore S, Spinelli A, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010. Criticità nella definizione di sovrappeso e obesità nei bambini. In: Scardetta P, Lana S, Cattaneo C, De Mei B, Giovannelli I, ed. *II Manifestazione nazionale del Programma Guadagnare Salute. Le sfide della promozione della salute. Dalla sorveglianza agli interventi sul territorio*. Venezia, 21-22 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C4). p.377.

Buoncristiano M, Lamberti A, Nardone P, Spinelli A, Gruppo di lavoro Okkio alla salute 2010. Criticità nella definizione di sovrappeso e obesità nei bambini. In: *Guadagnare salute. La sfida della promozione della salute: dalla sorveglianza agli interventi sul territorio*. Abstracts; 21-22 giugno 2012; Venezia. 2012.

Camilli R, D'Ambrosio F, Moschioni M, Berti F, Del Grosso M, Monaco M, Barocchi MA, Pantosti A. Molecular epidemiology of the capsular locus of serogroup 11 Streptococcus pneumoniae isolates from Italy: identification of the newly described serotype 11E. In: *22. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)*. Abstracts; March 31 - April 3, 2012; London. 2012.

Cammarano RR, Della Seta M, Falcone MA, Ferrari P, Leone L, Pizzarelli S. Health literacy and health education: a new partnership funded by the European Commission. In: *13. EAHIL Conference. Health Information without Frontiers*. Conference Programme & Book of Abstracts; July 4-6, 2012; Brussels. 2012. p.192-197.

Canese R, Porcari P, Altabella L, Zoratto F, De Pasquale F, Laviola G, Adriani W. 1H-MRS/MRI studies of long term effects of developmental exposure to LP211, a new serotonin 7 receptor (5-HT7) agonist. In: *3. Congresso annuale dell'Italian Chapter dell'International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*. Abstracts; 19-20 aprile 2012; Napoli. 2012.

Capoccia S, Berry A, Bellisario V, Vacirca D, Ortona E, Giorgio M, Pelicci PG, Alleva E, Cirulli F. Environmental factors affect tumor progression: neuroendocrine, immune and gene expression response in a mouse model of breast cancer. In: *19. Convegno AISAL Medicina traslazionale: l'integrazione tra preclinica e clinica in campo oncologico*. Atti; 4-5 ottobre 2012; Roma. 2012.

Capoccia S, Berry A, Bellisario V, Vacirca D, Ortona E, Giorgio M, Pelicci PG, Alleva E, Cirulli F. Lo stress come fattore di rischio nella progressione tumorale: indagine sui biomarcatori neuroendocrini e immunitari. In: Carere C, Bonanni R, Magrini S, ed. *25. Convegno della Società Italiana di Etologia (SIE)*. Riassunti dei contributi; 12-15 settembre 2012; Viterbo. 2012. p.25.

Capoccia S, Berry A, Bellisario V, Vacirca D, Ortona E, Giorgio M, Pelicci PG, Alleva E, Cirulli F. Stress is a risk factor for tumor progression: investigation of the neuroendocrine, immune and genetic markers in a mouse model. In: *Meeting Frontiers in Stress and Cognition: From Molecules To Behavior (EPFLSV-FSS 2012)*. Abstracts; September 23-26, 2012; Ascona. 2012.

Capoccia S, Maccarinelli F, Berry A, Bellisario V, Alleva E, Ferron S, Cremona O, Arosio P, Cirulli F. Characterization of peculiar behavioral phenotypes in animal models of neuroferritinopathies. In: *8. FENS Forum of Neuroscience*. Abstracts; July 14-18, 2012; Barcelona. 2012.

Caprari P, Caforio MP, Luchetti L, Tarzia A, Panicale S, Pasquino MT, Girelli G, Grazzini G. Storage lesion nella sferocitosi ereditaria. In: *40. Convegno nazionale di studi di medicina trasfusionale*. Abstract; 23-26 maggio 2012; Rimini. 2012.

Caprari P, Panicale S, Tarzia A, Meo D, Girelli G, Grazzini G, Toccacieli L, Formisano G, Molinari A. Profili emoreologici e morfologici di eritrociti con sferocitosi ereditaria durante la conservazione. In: *40. Convegno nazionale di studi di medicina trasfusionale*. Abstract; 23-26 maggio 2012; Rimini. 2012.

Caprioli A, Salardi S, Testa S, Paglialonga F, Colombo R, Bigotti M, Scavia G, Minelli F, Torresani E, Ardissimo G. Sorveglianza della diarrea emorragica nella regione Lombardia, 2010-2011. In: Graziani C, Mancini F, Luzzi I. *VIII Workshop Nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni*

*enteriche. Infezioni trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia.*Vietri sul mare, Salerno 31 Maggio-1 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C2). p.34-35.

Caprioli A. Escherichia coli produttori di verocitotossina: cosa abbiamo imparato dall'epidemia da E. coli O104:H4 in Germania? In: Graziani C, Mancini F, Luzzi I. *VIII Workshop Nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Infezioni trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia.*Vietri sul mare, Salerno 31 Maggio-1 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C2). p.6.

Capuano F, Picotto P, Delibato E, Di Pasquale S, Lena R, Losio MN, Durante G, Mancini L, Caponigro V, Dionisi AM, De Giusti M, Luzzi I, De Medici D, Borrello S. Allerta europee e prodotti di origine vegetale: il caso salmonella Napoli nella piana del Sele. In: Graziani C, Mancini F, Luzzi I. *VIII Workshop Nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Infezioni trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia.* Vietri sul mare, Salerno 31 Maggio-1 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C2). p.36-37.

Cardines R, Giufrè M, Accogli M, Cerquetti M. Genotypic characterisation of non-encapsulated Haemophilus influenzae strains isolated from invasive disease in Italy. In: *22. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID).* Abstracts; March 31 - April 3, 2012; London. 2012.

Carinci A, Pantosti A, De Castro P, McNulty CAM, Lecky DM, Hawking M, Salinetti S, Barbaro MC, Borgognone E, Belardi E. Translating and disseminating science for school: the e-Bug experience. In: *European Meeting on Media and Information Literacy Education (EMMILE).* Abstracts; February 27-29, 2012; Milan. 2012.

Caroli M, Lombardo F, Buoncristiano M, Mazzarella G, Giacchi M, Lamberti A, Nardone P, Senatore S, Spinelli A, OKkio alla SALUTE Group 2010. Severe obesity prevalence in 8- year old Italian children: how big is the problem? In: *22. Workshop of European Childhood Obesity Group.* Abstracts; October 17-19, 2012; Palma de Mallorca. 2012.

Cassio A, Corbetta C, Olivieri A, Antonozzi I, Calaciura F, Caruso U, Cesaretti G, Gastaldi R, Medda E, Mosca F, Pasquini E, Salerno MC, Stoppioni V, Tonacchera M, Weber G. Le raccomandazioni italiane per lo screening, la diagnosi, il follow-up e la sorveglianza dell'ipotiroidismo congenito e la consensus europea. In: Olivieri A, ed. *L'ipotiroidismo congenito in Italia.* Atti del convegno; 3 luglio 2012; Roma. 2012. p.15-16.

Ceci C, Macrì S, Canese R, Laviola G. Prenatal stressors and pharmacological stimulation of the endocannabinoid system in adolescence regulate emotional responses and brain metabolism in adult mice. In: *EBPS Workshop on Eating Behaviour and Obesity.* Abstracts; September 7-9, 2012; Lecce. 2012.

Ceci C, Macrì S, Laviola G. Ambienti precoci stimolanti modulano nel topo la risposta agli agonisti cannabinoidi. In: Carere C, Bonanni R, Magrini S, ed. *25. Convegno della Società Italiana di Etologia (SIE).* Riassunti dei contributi; 12-15 settembre 2012; Viterbo. 2012. p.26.

Censi F, Calcagnini G, Bartolini P, Giuliani A. Principal component analysis and network analysis of heart tissue gene expression data in atrial fibrillation patients. In: *7. International Workshop on BioSignal Interpretation (BSI2012)*; July 2-4, 2012; Como. 2012.

Cianca V, Porfiri M, Macrì S. Risposte comportamentali di zebrafish in seguito alla somministrazione di etanolo in test dansia basati sulluso di stimoli robotici. In: Carere C, Bonanni R, Magrini S, ed. *25. Convegno della Società Italiana di Etologia (SIE).* Riassunti dei contributi; 12-15 settembre 2012; Viterbo. 2012. p.21.

Cirillo G, Mangiavillano A; Biserni R, Luzzi I, Manuppella A, Molina M, Scuota S, Staffolani M, Stenico A, Bandettini G, Pongolini S. Salmonella e ambiente: dati 2009-2011. In: Graziani C, Mancini F, Luzzi I. *VIII Workshop Nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Infezioni trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia.* Vietri sul mare, Salerno 31 Maggio-1 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C2). p.13-14.

Cirulli F, Berry A, Capoccia S, Bellisario V, Riva MA, Alleva E. Behavioral and endocrine consequences of early life stress exposure and their impact on adult psychopathology. In: *14. Congress of the Italian Society for Neuroscience (SINS 2012)*, 1. Joint Meeting with the Israel Society for Neuroscience; April 19-22, 2012; Catania. 2012.

Cirulli F, Capoccia S, Berry A, Bellisario V, Vacirca D, Ortona E, Giorgio M, Pelicci PG, Alleva E. Genetic and environmental factors interact in determining susceptibility to tumor progression: an investigation of neuroendocrine markers in animal models. In: *8. FENS Forum of Neuroscience.* Abstracts; July 14-18, 2012; Barcelona. 2012.

Cirulli F, Crescimbene L, Grizzo A, Marcolin M, Tomasin P. Social network analysis as a tool to evaluate implications of social farming for health promotion, welfare and relational abilities of "frail" individuals. In: *International Conference on Multifunctional Agriculture and Urban-Rural Relations.* Abstracts; April 1-4, 2012; Wageningen. 2012.

Civitelli L, Celestino I, Marcocci ME, Piacentini R, Ripoli C, Grassi C, Palamara AT, De Chiara G. The APP intracellular domain (AICD) produced during HSV-1 infection modulates gene expression in human and rat neuronal cells. In: *Neuroscience 2012.* Abstracts; October 13-17, 2012; New Orleans. 2012.

Comba P, Fazzo L, Marsili D, De Castro P. Impacto sanitario del ciclo de los residuos: evaluación de la evidencia científica y estrategías de difusión. In: *Conferencia Científica Internacional Salud Ambiental en la Agenda Política.* Resúmenes; 22-24 de marzo 2012; Montevideo. 2012.

Condello M, Arancia G, Multari G, Gallo FR, Aleandri S, Giansanti L, Mancini G, Meschini S. Voacamine as chemosensitizer included in liposome formulations. In: *Nanomedicine: from Molecules to Diagnosis and Therapy.* Abstract book; October 1-3, 2012; Rome. 2012. p.P6.

Condello M, Gallo FR, Multari G, Arancia G, Meschini S. Modulation of autophagy for optimization of anticancer therapy. In: *25. Convegno annuale della Associazione italiana di colture cellulari (ONLUS-AICC).* Abstracts; 21-23 novembre 2012; Palermo. 2012. p.17.

Condello M, Meschini S. Effetti della voacamina e dei suoi monomeri sull'attività proliferativa delle cellule tumorali. In: *4. Congresso internazionale Terapia oncologica integrata.* Abstracts; 16-17 novembre 2012; Roma. 2012.

Conti V, Venegoni M, Traversa G, Patrono C, Merlino L, Rivolta AL. Efficacia e impatto delle misure regolatorie: analisi dell'effetto della controindicazione ai coxib su una popolazione di infartuati della regione Lombardia. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *21. Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia.* Istituto Superiore di Sanità, Roma 10 dicembre 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C6). p.19.

Cozzi L, Volpe G, Migliorelli D, Croci L, Palleschi G. Un nuovo metodo di determinazione della palitossina nei molluschi: valutazione di differenti procedure di estrazione. In: *1. Convegno nazionale della Società italiana ricerca applicata molluschicoltura (SIRAM).* Ricerca e produzione a confronto. Abstracts; 10 novembre 2012; Teramo. 2012.

Cubadda F, Aureli F, D'Amato M, Maranghi F, Moracci G, Raggi A, Tassinari R, Mantovani A. The Nanogenotox project. In: *NanotechItaly 2012. International Showcase for Nanotechnologies.* Book of abstracts; November 21-23, 2012; Venice. 2012. p.186-187.

Cubadda F, Aureli F, D'Amato M, Moracci G, Raggi A. Identificazione e caratterizzazione di nanomateriali di uso alimentare: lesperienza del progetto NANOGENOTOX. In: *Convegno Nanomateriali e salute.* Abstracts; 10-11 maggio 2012; Roma. 2012.

Cubadda F, Aureli F, D'Amato M, Moracci G, Raggi A. Nanotoxicological studies of silicon and titanium dioxide: liberating the potential of ICP-MS as a tool for detection and characterization. In: *Nanobiotechnology International Workshop.* Book of abstracts; December 4-6, 2012; Ispra. 2012.

Da Cas R, Maggini M. Uso di farmaci per il diabete. In: Maggini M, Ruggeri P, ed. *VI Convegno Prevenire le complicanze del diabete: dalla ricerca di base allassistenza.* Istituto Superiore di Sanità. Roma, 5-6 marzo 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C1). p.9-10.

Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *21. Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia.* Istituto Superiore di Sanità, Roma 10 dicembre 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C6).

Da Cas R. Caratterizzazione dell'uso dei farmaci nella demenza: le potenzialità e i limiti dei flussi informativi correnti. In: Lombardo F, Ruggeri P, Vanacore N, ed. *6. Convegno Il contributo delle unità di valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza.* Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 novembre 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C5). p.12-13.

D'Ambrosio F, Del Grosso M, Camilli R, Ingrosso L, Caporali MG, D'Ancona F, Pantosti A. Streptococcus pneumoniae invasivi in Italia nei diversi gruppi di età prima e dopo l'implementazione del PCV7: evoluzione dei sierotipi e della resistenza agli antibiotici. In: *41. Congresso nazionale dell'Associazione microbiologi clinici italiani (AMCLI).* Abstracts; 13-16 novembre 2012; Rimini. 2012.

D'Ancona F, Nicoll A, Lopalco P, O'Flanagan D, Mereckiene J, Cotter S, Giambi C, Valentiner-Branth P, Paradowska-Stankiewicz IA, Appelgren EC, Lévy-Bruhl D. National seasonal influenza vaccination surveys in Europe. Overview of consecutive surveys conducted by Vaccine European New Integrated Collaboration Effort (VENICE) Project. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2012).* Abstract book; October 24-26, 2012; Edinburgh. 2012. p.97.

D'Ancona F, Pantosti A, Rossolini GM, Salcuni P, Sisto A. The efforts to contrast the spread of Klebsiella pneumoniae resistant to carbapenems in Italy. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2012).* Abstract book; October 24-26, 2012; Edinburgh. 2012. p.82.

Daniele C, Quintiliani V, D'Avenio G, Grigioni M. Corrosion properties of endovascular prostheses. In: *3. National Congress of Italian Group of Bioengineering (GNB2012).* Proceedings; June 26-29, 2012; Roma. Bologna: Patron Editore; 2012.

Davanzo F, Settimi L, Lauria L, Casini ML, Marotta E, Minore C, Renda F, Ruggeri S. Errore terapeutico nell'uso dei farmaci: osservazioni su un preparato ginecologico a base di benzidamina cloridrato prima, durante e dopo la campagna di promozione televisiva. In: *16. Congresso nazionale della Società italiana di tossicologia. La tossicologia nellera della globalizzazione: sicurezza d'uso e nuovi mercati.* Abstracts; 21-23 marzo 2012; Giardini Naxos. 2012.

D'Avenio G, Donatiello S, Secinaro A, Palombo A, Marino B, Amodeo A, Grigioni M. Flow patterns in aortic circulation following Mustard procedure. In: *Conference CompIMAGE 2012. Computational Modeling of Objects Presented in Images: Fundamentals, Methods and Applications, 3rd edition.* Proceedings; September 5-7, 2012; Rome. 2012.

De Angelis A, Giusti A, Caffari B, De Matthaeis MC. Farmacovigilanza in ambito infermieristico: uno studio quali-quantitativo. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *21. Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia.* Istituto Superiore di Sanità, Roma

10 dicembre 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C6). p.21-22.

De Castro P, Marsili D, Poltronieri E, Napolitani F, Rodriguez T, Salinetti S. Librarians as trainers in a network of collaboration to promote health information diffusion. The NECOBELAC train-the-trainer model and the use of topic maps. In: *13. EAHIL Conference. Health Information without Frontiers.* Conference Programme & Book of Abstracts; July 4-6, 2012; Brussels. 2012. p.208-210.

De Castro P, Marsili D. Strategies to produce and disseminate information in public health. The experience of the NECOBELAC project in Europe and Latin America. In: *European Meeting on Media and Information Literacy Education (EMMILE).* Abstracts; February 27-29, 2012; Milan. 2012.

De Castro P, Napolitani F, Rossi AM, Petrini C, Cambon-Thomsen A, Bravo E. Standardizing citations of research biobanks for a possible evaluation of bioresource research impact factor. In: *11. EASE General Assembly and Conference. Editing in the Digital Age.* Abstracts; June 8-10, 2012; Tallinn. 2012.

De Castro P, NECOBELAC Working Group. NECOBELAC project to improve scientific writing and open access publishing in public health. Final results of a cross-national activity (2009-2012). In: *11. EASE General Assembly and Conference. Editing in the Digital World.* Abstracts; June 8-10, 2012; Tallinn. 2012.

De Castro P. How do you like my poster: hints for effective communication. Introduction to MIL Lab. In: *European Meeting on Media and Information Literacy Education (EMMILE).* Abstracts; February 27-29, 2012; Milan. 2012.

De Castro P. Teaching and learning across national frontiers to improve dissemination of scientific research output: is there a borderline between grey and white literature? Lessons learned from the NECOBELAC experience in Europe and Latin America. In: Farace DJ, Frantzen J, ed. *14. International Conference on Grey Literature (GL14). Tracking Innovation Through Grey Literature.* Program book; November 29-30, 2012; Rome. Amsterdam: TextRelease; 2012. p.151-152.

De Filippis B, Fabbri A, Simone D, Canese R, Ricceri L, Malchiodi Albedi F, Fiorentini C, Laviola G. A protein produced by Escherichia coli rescues the behavioural phenotype and astrocytic deficits in a mouse model of Rett syndrome. In: *7. World Congress on Rett Syndrome.* Abstracts; June 22-26, 2012; New Orleans. 2012.

De Filippis B, Fabbri A, Simone D, Canese R, Ricceri L, Malchiodi Albedi F, Fiorentini C, Laviola G. CNF1, a protein produced by Escherichia coli, rescues cognitive deficits and astrocytic deficits in a mouse model of Rett syndrome. In: *Meeting Mechanisms of Intellectual Disability: from Genes to Treatment.* Abstracts; October 3-7, 2012; Roscoff. 2012. p.121-122.

De Filippis B, Fabbri A, Simone D, Canese R, Ricceri L, Malchiodi Albedi F, Fiorentini C, Laviola G. The Rho GTPase-modulating protein CNF1 rescues the behavioral phenotype and astrocytic atrophy in a mouse model of Rett syndrome. In: *8. FENS Forum of Neuroscience.* Abstracts; July 14-18, 2012; Barcelona. 2012.

De Santis M, Pasetto R. Lutilizzo del Model Builder in uno studio del rischio sanitario di popolazione. In: *13. Conferenza italiana utenti ESR.* Atti; 18-19 aprile 2012; Roma. 2012.

Delibato E, Sinibaldi-Vallebona P, Anniballi F, Filetici E, Luzzi I, Losio MN, De Medici D. Yersinia enterocolitica patogena nei vegetali: valutazione della sopravvivenza e della persistenza ai processi di sanificazione mediante real-time PCR. In: Graziani C, Mancini F, Luzzi I. *VIII Workshop Nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Infezioni trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia* Vietri sul mare, Salerno 31 Maggio-1 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*ISTISAN Congressi* 12/C2). p.44-45.

Della Barba MI, De Vincenti AY, Giusti A, Oliva C, Dalmastri F, Palazzi FL. Indagine qualitativa su conoscenze, atteggiamenti e pratiche sull'uso dei farmaci, farmacovigilanza e gestione dell'allattamento (progetto FARFALLA). In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *21. Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia.* Istituto Superiore di Sanità, Roma 10 dicembre 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*ISTISAN Congressi* 12/C6). p.28-29.

Dellatte E, Brambilla G, De Filippis SP, di Domenico A, Hertze D, Hajslova J, Eschauzier C, D'Hollander W, Heinemeyer G, Klenow S, De Voogt WP. Intake of selected PFAS in the Italian general population. In: *32. International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2012).* Proceedings; August 26-31, 2012; Cairns. 2012.

Delogu R, Ruggeri FM, Ianiro G, Petouchoff T, Fiore L, Pompa MG, Russo F, Zanella F, Cesco D, Sartore P, Micera M, Zotti C, Binda S, Pellegrinelli L, Iorio AM, Medici MC, Campagnuolo R, Giammanco G, Chironna M, Tanzi ML, Pietrosemoli P, D'Errico M, Lorini C, Martella V, Castiglia P, Cocchi P, Festini F, De Rosa M, Goglio A, Zanchi A, Onori M, Danzi G, Lazzarotto T, Pedroni M, Mignacca A, Galanti I, Bruno R, Graffeo R, Giraldi C, Ansaldi F, Mammì PD. The Italian RotaNet surveillance program. Rotavirus genotypes among children hospitalized with severe gastroenteritis, 2007-2012. In: *11. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV).* Programme and abstract book; September 17-19, 2012; Orvieto. 2012. p.27.

Denaro M, Feliciani R, Padula G, Gesumundo C, Maggio A, Milana MR. Experimental model to study the protective effect of barrier films against the potential transfer of MOSH from paper & board packaging to dry foods. In: *5. ILSI International Symposium on Food Packaging.* Abstracts; November 14-16, 2012; Berlin. 2012.

Di Bartolo I, Angeloni G, Tofani S, Ponterio E, Maione E, Marrone R, Cortesi ML, Ostanello F, Ruggeri FM. Ricerca di calicivirus e virus dell'epatite E in suini con diarrea. In: *14. Congresso nazionale della Società italiana di diagnostica di laboratorio veterinaria (SIDiLV).* Abstracts; 24-26 ottobre 2012; Sorrento. 2012.

Di Bonito P, Petrone L, Casini G, Ammendolia MG, Francolini I, Piozzi A, Accardi L, D'Ilario L, Martinelli A. Aminolyzed poly(L-Lactide) lamellar crystals as antigen delivery system for vaccines development against HPV16. In: *11. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV).* Programme and abstract book; September 17-19, 2012; Orvieto. 2012.

Di Bonito P, Petrone L, Casini G, Francolini I, Accardi L, Gidaro C, D'Ilario L, Cesolini A, Piozzi A, Martinelli A. Impiego di cristalli lamellari in polilattide adsorbiti con lantigene tumorale HPV16 E7 nello sviluppo del vaccino HPV terapeutico. In: *Convegno Nanomateriali e salute.* Abstracts; 10-11 maggio 2012; Roma. 2012. p.55.

Di Luca M, Toma L, Bianchi R, Quarchioni E, Marini L, Mancini F, Ciervo A, Khoury C. Tick bionomics and detection of pathogens potentially transmitted by ticks in a park of Rome. In: *27. Congresso nazionale della Società italiana di parassitologia (SoIPa).* Abstracts; 26-29 giugno 2012; Alghero. 2012.

Di Luca M, Toma L, Boccolini D, Severini F, Montarsi F, Ciocchetta S, Arnoldi D, Rizzoli A, Romi R. Genetic differentiation of mosquito populations within the Culex pipiens complex in Italy. In: *27. Congresso nazionale della Società italiana di parassitologia (SoIPa).* Abstracts; 26-29 giugno 2012; Alghero. 2012.

Di Thiene D, Giambi C, D'Ancona F, La Torre G, Boccia A. Indagine sulla disponibilità di health technology assessment nel campo del vaccino pneumococcico e della disponibilità delle informazioni per realizzarlo. In: *45. Congresso nazionale della Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica (SITI).* Atti; 3-6 ottobre 2012; Santa Margherita di Pula. 2012. p.347.

Dionisi AM, Barco L, Lucarelli C, Mancin M, Benedetti I, Lettini AA, Arena S, Owczarek S, Filetici E, Ricci A, Luzzi I. Sorveglianza integrata delle salmonellosi in Italia: le reti Enter-net ed Enter-vet. In: Graziani C, Mancini F, Luzzi I. *VIII Workshop Nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Infezioni trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia* Vietri sul mare, Salerno 31 Maggio-1 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C2). p.48.

Domenici MR, Chiodi V, Mallozzi C, Ferrante A, Di Stasi AMM, Chen J, Popoli P. Striatal adenosine A2A receptors modulate cocaine-induced changes of synaptic transmission: involvement of tyrosine phosphatases. In: *8. FENS Forum of Neuroscience.* Abstracts; July 14-18, 2012; Barcelona. 2012. p.004.02.

Donati S, Senatore S, Ronconi A, Gruppo di lavoro sulla mortalità materna ISS-Regioni. Mortalità materna in Italia. In: Alberico S, ed. *9. Congresso internazionale Gestione della gravidanza ad alto rischio. Quando i dubbi dell'ostetrico non trovano risposte univoche in EBM.* Atti; 23-24 novembre 2012; Trieste. 2012. p.396-406.

Donatiello S, D'Avenio G, Amodeo A, Grigioni M. Computational fluid dynamics of an innovative topology for assistance to failing Fontan circulation. In: *3. National Congress of Italian Group of Bioengineering (GNB2012).* Proceedings; June 26-29, 2012; Roma. Bologna: Patron Editore; 2012.

Economides S, Gemmill J, Hardeman F, Bernd L, Nuccetelli C, Risica S, Schieber C, Schmitt-Hannig A, Vermeersch F, Wright A. Optimisation of radiation protection (ALARA): a practical guidebook. In: *13. International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA13).* Abstract book; May 13-18, 2012; Glasgow. 2012.

Economides S, Hardeman F, Nuccetelli C, Risica S, Schieber C, Schmitt-Hannig A, Vermeersch F. Development and dissemination of ALARA Culture. In: *13. International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA13).* Proceedings; May 13-18, 2012; Glasgow. 2012. p.1-6.

Errico MC, Bhatt A, Felicetti F, Bottero L, Mattia G, Bellenghi M, Felli N, Petrini M, Biffoni M, Morgan R, Carè A. HOXB7/PBX dependent regulation of microRNA-221/-222. In: *Melanoma Conference.* Abstracts; April 27-28, 2012; Paris. 2012.

Fadda A, Di Renzo A, Martelli F, Marangoni D, Batocchi AP, Giannini D, Falsini B. Habituation of the ganglion cell response to sustained pattern stimulation: reduced by multiple sclerosis. In: *2012 ARVO Annual Meeting.Translational Research: Seeing the Possibilities.* Abstracts; May 6-10, 2012; Fort Lauderdale. 2012.

Falcone E, Monini M, Canelli E, Lavazza A, Ruggeri FM. Monitoring of groups A and D avian rotaviruses in Italian poultry flocks. In: *14. Congresso nazionale della Società italiana di diagnostica di laboratorio veterinaria (SIDiLV).* Atti; 24-26 ottobre 2012; Sorrento. 2012.

Falsaperla R, Andreuccetti D, Ardoino L, Barbieri E, Contessa GM, Pinto R, Polichetti A, Zoppetti N. Interconfronto tra pacchetti software per la dosimetria numerica a bassa frequenza. In: *5. Convegno nazionale Il controllo degli agenti fisici: ambiente, salute e qualità della vita.* Atti; 6-8 giugno 2012; Novara. 2012.

Falsini B, Piccardi M, Marangoni D, Minnella A, Bertelli M, Bisti S, Fadda A. A submicroVolt focal ERG technique for evaluating macular function in stargardt/FF dystrophy: clinical assessment of test reliability. In: *2012 ARVO Annual Meeting.Translational Research: Seeing the Possibilities.* Abstracts; May 6-10, 2012; Fort Lauderdale. 2012.

Fazio C, Neri A, Carannante A, Mastrantonio P, Stefanelli P. Molecular profiles of serogroup B and C Italian meningococci after the introduction of MenC vaccination. In: *18. International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC) 2012.* Abstracts; September 9-14, 2012; Wurzuburg. 2012.

Fazzo L, Menegozzo S, Soggiu ME, De Santis M, Santoro M, Cozza V, Brangi A, Menegozzo M, Comba P. Studio dell'incidenza del mesotelioma pleurico nei residenti in prossimità del sito di interesse nazionale per la bonifica "Napoli Bagnoli-Coroglio". In: *36. Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE)*. Abstracts; October 29-31, 2012; Bari. 2012.

Fazzo L, Polichetti A, Comba P. Lo studio epidemiologico di popolazioni esposte a livelli elevati di campo magnetico a 50 Hz. In: *5. Convegno nazionale Il controllo degli agenti fisici: ambiente, salute e qualità della vita*. Atti; 6-8 giugno 2012; Novara. Arpa Piemonte; 2012.

Feio MJ, Aguiar FC, Almeida SFP, Ferreira J, Ferreira M, Elias C, Serra S, Buffagni A, Cambra J, Chauvin C, Delmas F, Dörflinger G, Erba S, Flor N, Ferrèol M, Germ M, Mancini L, Manolaki P, Marcheggiani S, Minciardi MR, Munné A, Papastergiadou E, Prat N, Puccinelli C, Rosebery J, Sabater S, Ciadamidaro S, Tornès E, Tziortzis E, Urbanic G, Vieira C. Establishment and characterization of best available conditions within common Mediterranean stream types from 7 countries. In: *16. Congress of the Iberian Society of Limnology*. Abstracts; July 2-6, 2012; Guimaraes. 2012.

Feliciani R, Denaro M, Padula G, Panico O, Giamberardini S, Di Maio L, Scarfato P, Incarnato L, Milana MR. Polylactic acid (PLA) added with nanoclay fillers. Overall and specific migration profile, barrier and mechanical properties. In: *5. ILSI International Symposium on Food Packaging*. Abstracts; November 14-16, 2012; Berlin. 2012.

Ferrelli R, Gentile AE, De Virgilio G, Taruscio D. Training general practitioners and paediatricians on rare disease diagnostic suspect and effective communication. In: *6. European Conference on Rare Diseases & Orphan Products*. Abstracts; May 23-25, 2012; Bruxelles. 2012.

Ferretti E, Torre M, De Angelis S, Donati G. Swimming pool drownings and near-drownings in Italy: data derived from the public press for the years 2008-2011. In: *World Aquatic Health Conference*. Poster presentations; October 10-12, 2012; Norfolk. 2012.

Fois F, Mereu Piras P, Cappai S, Marini V, Di Gennaro A, Fares F, Goffredo M, Toma L, Romi R, Scano G, Deiana AM, Liciardi M, Rolesu S. Entomological monitoring following the first case of West Nile Disease in Southern Sardinia. In: *27. Congresso nazionale della Società italiana di parassitologia (SoIPa)*. Abstracts; 26-29 giugno 2012; Alghero. 2012.

Fratini E, Balduzzi M, Antonelli F, Sorentino E, Esposito G, Cuttone G, Romano F, Dini V, Simone G, Belli M, Campa A, Tabocchini MA. Comparison of the biological effectiveness of 45 MeV C-ions and ?-rays in inducing early and late effects in normal human primary fibroblasts. In: *ION BEAMS'12. Multidisciplinary Applications of Nuclear Physics with Ion Beams*. Abstracts; June 6-8, 2012; Legnaro. 2012.

Gagliardi MC, Teloni R, Carannante A, Mariotti S, Nisini R, Stefanelli P. Neisseria gonorrhoeae triggers the PGE2/IL-23 pathway and promotes IL-17 production by human memory T cells. In: *18. International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC) 2012*. Abstracts; September 9-14, 2012; Wurzuburg. 2012.

Galluzzo L, Ghirini S, Gandin C, Martire S, Di Pasquale L, Scafato E. Alcohol and older people: results from the EU project VINTAGE-Good health into older age. In: *38. Annual Alcohol Epidemiology Symposium of the Kettil Bruun Society*. Abstracts; June 4-8, 2012; Stavanger. 2012.

Gattuso A, Delibato E, Sonnessa M, De Medici D, Rodríguez Lázaro D, Gianfranceschi MV. Valutazione delle performance analitiche di un metodo rapido di real time PCR per la determinazione di Listeria monocytogenes nella carne di maiale. In: *14. Congresso nazionale della Società italiana di diagnostica di laboratorio veterinaria (SIDiLV)*. Atti; 24-26 ottobre 2012; Sorrento. 2012. p.304-305.

Gattuso A, Pontello M, Sonnessa M, Guaita A, Sala G, Cipolla M, Gianfranceschi MV. Ceppi clinici di Listeria monocytogenes: sierotipi isolati in Italia dal 2000 al 2010. In: Graziani C, Mancini F, Luzzi I. *VIII Workshop Nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Infezioni*

*trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia* Vietri sul mare, Salerno 31 Maggio-1 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*ISTISAN Congressi* 12/C2). p.54.

Generali T, Amendola G, Pelosi P, Attard Barbini D, Stefanelli P, Girolimetti S, Santilio A, Dommarco R. Proficiency test results on pesticide residues in olive oil organized by the Italian NRL-AO. In: *9. European Pesticide Residue Workshop (EPRW 2012).* Abstracts; June 25-28, 2012; Vienna. 2012.

Geraci A. Alla "Ricerca" della cura della persona: complessità, olismo, finalismo terapeutico. In: *1. Congresso internazionale di medicina integrata.* Atti; 23-24 marzo 2012; Roma. 2012.

Ghirini S, Scafato E, Gandin C, Galluzzo L, Martire S, Di Pasquale L, Di Bacco R, Benvenuti M. Evaluation of alcohol consumption as co-factor of the risk of HIV infection among young people. In: *38. Annual Alcohol Epidemiology Symposium of the Kettil Bruun Society.* Abstracts; June 4-8, 2012; Stavanger. 2012.

Giliberti C, Pozzi R, Calicchia P, Polichetti A. Gli ultrasuoni in fisioterapia ed estetica: problematiche sanitarie e aspetti normativi. In: *5. Convegno nazionale Il controllo degli agenti fisici: ambiente, salute e qualità della vita.* Atti; 6-8 giugno 2012; Novara. 2012.

Giusti A, Farina ML, Clavenna A, Gruppo di Lavoro FARFALLA. Uso dei farmaci, farmacovigilanza e gestione dell'allattamento. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *21. Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia.* Istituto Superiore di Sanità, Roma 10 dicembre 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C6). p.41.

Grande G, Cova I, Maggiore L, Pomati S, Cucumo V, Ghiretti R, Forcella M, Galimberti D, Scarpini E, Vanacore N, Mariani C, Clerici F. Svolgere frequentemente attività fisica protegge i soggetti con Mild Cognitive Impairment dal rischio di progressione a demenza. In: Lombardo F, Ruggeri P, Vanacore N, ed. *6. Convegno Il contributo delle unità di valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza.* Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 novembre 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C5). p.16-17.

Grassano L, Moscatelli R, Quintiliani S, Bonadonna L. Biopiscine: indagine conoscitiva nella Regione Lazio. In: *45. Congresso nazionale della Società italiana di igiene. Prevenzione e sanità pubblica al servizio del Paese.* Abstracts; 3-6 ottobre 2012; Santa Margherita di Pula. 2012.

Graziani C, Mancini F, Luzzi I. VIII Workshop Nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Infezioni trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia Vietri sul mare, Salerno 31 Maggio-1 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C2).

Graziani C, Mughini Gras L, Luzzi I, Busani L, Gruppo di studio EnterNet. Approcci diagnostici alle gastroenteriti negli ospedali italiani. In: Graziani C, Mancini F, Luzzi I. *VIII Workshop Nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Infezioni trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia* Vietri sul mare, Salerno 31 Maggio-1 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C2). p.56-57.

Grigioni M, Wang G, Daniele C, D'Avenio G. Medical device risk analysis: blood damage potential in heart valves regurgitation phase. In: Eberhardsteiner J et al, ed. *European Congress on Computional Methods in Applied Sciences and Engineering (ECCOMAS 2012).* Proceedings; September 10-14, 2012; Vienna. 2012.

Gucci PMB, Coccia AM, Lacchetti I, Briancesco R, Paradiso R, Semproni M, Bonadonna L. Contaminazione microbica indoor: dati preliminari di monitoraggio su ambienti residenziali. In: Morselli L, ed. *Ecomondo 2012. Tecnologie innovattive.* Atti dei seminari; 7-10 novembre 2012; Rimini. Rimini: Maggioli editore; 2012. p.1243-1248.

Hayes PK, Medlin L, Helmi K, Mancini L, Holden NM, Panaiotov S, Elliott C, Meyer T, Albay M, Amparo A, Wilfried W, Gualerzi C. Universal microarrays for the evaluation of fresh-water quality based on detection of pathogens and their toxins. In: *SUBMARINER Blue Biotechnology Cooperation Event. New Strategies and Future Perspectives*. Programme & Abstracts; May 9-10, 2012; Kiel. 2012.

Ianiro G, Delogu R, Iorio AM, Lorini C, Ruggeri FM, Fiore L. Detection of unusual and potentially epidemic G6 rotavirus strains in children in Italy during the 2011 surveillance season. In: *11. International Symposium on Double-Stranded RNA Viruses*. Abstracts; November 27-December 1, 2012; San Juan. 2012.

Ianiro G, Delogu R, Iorio AM, Lorini C, Ruggeri FM, Fiore L. Detection of unusual and potentially epidemic G6 rotavirus strains in Italian children during the 2011 surveillance season. In: *11. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV)*. Programme and abstract book; September 17-19, 2012; Orvieto. 2012. p.35.

Iori R, Boglione C, Gustavino B, Mancini L, Tancioni L, Cataudella S. Indicatori biologici e di mutagenicità nell'analisi di ecosistema fluviali ad elevato rischio ambientale: il caso del fiume Sacco (RM). In: *12. Congresso nazionale della Società italiana di ecologia (SITE)*. Abstracts; 10-13 settembre 2012; Alessandria. 2012.

Kaliappan S, Colone M, Cavalieri F, Tortora M, Calcabrini A, Stringaro A. PMAsh microcapsules and breast cancer cells. In: *Nanomedicine: from Molecules to Diagnosis and Therapy*. Abstract book; October 1-3, 2012; Rome. 2012. p.P24.

Kotz A, Malisch R, Focant J, Eppe G, Cederberg TL, Rantakokko P, Furst P, Bernsmann T, Leondiadis L, Lovász C, Scortichini G, Diletti G, di Domenico A, Ingelido AM, Traag W, Smith F, Fernandes A. Analytical criteria for use of MS/MS for determination of dioxins and dioxin-like PCBs in feed and food. In: *32. International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2012)*. Proceedings; August 26-31, 2012; Cairns. 2012.

La Rosa G, Fratini M, Accardi L, Maggi C, D'Oro G, Della Libera S, Muscillo M, Di Bonito P. Mucosal and cutaneous human papillomaviruses detected in raw sewages collected throughout Italy. In: *Emerging Oncogenic Viruses Meeting*. Abstracts; May 30 - June 3, 2012; San Pietro in Bevagna. 2012.

Lagorio S, Polichetti A, Bisanti L. TransExpo feasibility in Italy. In: *2. Convegno nazionale ICEmB. Interazioni fra campi elettromagnetici e biosistemi*. Atti; 27-29 giugno 2012; Bologna. 2012.

Lagorio S, Polichetti A. Is ELF-EMF exposure a risk factor for cancer and neurodegenerative diseases? In: *2. Convegno nazionale ICEmB. Interazioni fra campi elettromagnetici e biosistemi*. Atti; 27-29 giugno 2012; Bologna. 2012.

Lagorio S. Does mobile phone use imply an increased risk of brain cancer? In: *2. Convegno nazionale ICEmB. Interazioni fra campi elettromagnetici e biosistemi*. Atti; 27-29 giugno 2012; Bologna. 2012.

Lagorio S. How consistent and coherent are the available estimates of glioma risk in relation to mobile phone use? In: *39. Annual Meeting of the European Radiation Research Society*. Abstracts; October 15-19, 2012; Vietri sul Mare. 2012. p.33.

Lamberti A, Buoncristiano M, Spinelli A, Nardone P, Gruppo OKkio alla SALUTE. The role of school in the promotion of physical activity in children of primary school age: results from the 2010 surveillance by OKkio alla SALUTE. In: *9. European IUHPE Health Promotion Conference*. Abstracts; September 27-29, 2012; Tallinn. 2012.

Lamberti A, Spinelli A, Buoncristiano M, Nardone P, Baglio G, Senatore S, Lauria L, Bonciani M, Silani MT, Galeone D, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008-2009, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010. Sviluppare nuove alleanze per promuovere la salute: il ruolo della scuola e della sanità nel favorire una

corretta alimentazione dei bambini. In: Scardetta P, Lana S, Cattaneo C, De Mei B, Giovannelli I, ed. *II Manifestazione nazionale del Programma Guadagnare Salute. Le sfide della promozione della salute. Dalla sorveglianza agli interventi sul territorio*. Venezia, 21-22 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C4). p.114.

Lamberti A, Spinelli A, Buoncristiano M, Nardone P, Baglio G, Senatore S, Lauria L, Silani MT, Galeone D, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008-9, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010. Sviluppare nuove alleanze per promuovere la salute: il ruolo della scuola e della sanità nel favorire una corretta alimentazione dei bambini. In: *Guadagnare salute. La sfida della promozione della salute: dalla sorveglianza agli interventi sul territorio*. Abstracts; 21-22 giugno 2012; Venezia. 2012.

Lauria L, Bonciani M, Grandolfo M, Andreozzi S, Lamberti A, Buoncristiano M, Bucciarelli M, Gruppo di lavoro sul percorso nascita. L'importanza dell'area geografica di provenienza nelle prevalenze di tagli cesarei. In: Geraci S, Russo ML, Affronti M, ed. *12. Congresso della Società italiana di medicina delle migrazioni (SIMM). Migrazioni, salute e crisi*. Atti; 10-12 ottobre 2012; Viterbo. Bologna: Edizioni Pendragon; 2012. p.21.

Lauria L, Bonciani M, Spinelli A, Bucciarelli M, Lamberti A, Buoncristiano M, Andreozzi S, Grandolfo M, Gruppo di lavoro Percorso Nascita. Citizenship, education and occupational status in pre- and post-partum care. In: *4. Conference on Migrant and Ethnic Minority Health in Europe*. Abstracts; June 21-23, 2012; Milan. 2012.

Lauria L, Spinelli A, Lamberti A, Buoncristiano M, Bucciarelli M, Andreozzi S, Grandolfo M, Gruppo di lavoro Percorso Nascita. Allattamento al seno: prevalenze, durata e fattori associati. In: *Guadagnare salute. La sfida della promozione della salute: dalla sorveglianza agli interventi sul territorio*. Abstracts; 21-22 giugno 2012; Venezia. 2012.

Lauria L, Spinelli A, Lamberti A, Buoncristiano M, Bucciarelli M, Andreozzi S, Grandolfo M, Gruppo di lavoro sul percorso nascita. Allattamento al seno: prevalenze, durata e fattori associati. In: Scardetta P, Lana S, Cattaneo C, De Mei B, Giovannelli I, ed. *II Manifestazione nazionale del Programma Guadagnare Salute. Le sfide della promozione della salute. Dalla sorveglianza agli interventi sul territorio*. Venezia, 21-22 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C4). p.397.

Li Y, Wang G, Calin N, Rafiroiu D, Grigioni M. Experimental and CFD analysis study of mechanical heart valve leakage jets. In: *18. Congress of the European Society of Biomechanics (ESB 2012)*. Abstracts; July 1-4, 2012; Lisbon. 2012.

Lombardo F, Bruno G. Andamento temporale e variazioni regionali dell'ospedalizzazione per complicanze acute iperglicemiche in Italia: una stima della qualità dell'assistenza. In: Maggini M, Ruggeri P, ed. *VI Convegno Prevenire le complicanze del diabete: dalla ricerca di base allassistenza. Istituto Superiore di Sanità*. Roma, 5-6 marzo 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C1). p.22-23.

Lombardo F, Buoncristiano M, Mazzarella G, Caroli M, Giacchi M, Lamberti A, Nardone P, Senatore S, Spinelli A, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008-2009, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010. Stima della prevalenza di obesità severa nei bambini italiani: i dati del sistema di sorveglianza OKkio alla salute. In: Scardetta P, Lana S, Cattaneo C, De Mei B, Giovannelli I, ed. *II Manifestazione nazionale del Programma Guadagnare Salute. Le sfide della promozione della salute. Dalla sorveglianza agli interventi sul territorio*. Venezia, 21-22 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C4). p.398.

Lombardo F, Buoncristiano M, Mazzarella G, Caroli M, Giacchi M, Lamberti A, Nardone P, Senatore S, Spinelli A, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008-9, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010. Stima della prevalenza di obesità severa nei bambini italiani: i dati del sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE.

In: *Guadagnare salute. La sfida della promozione della salute: dalla sorveglianza agli interventi sul territorio*. Abstracts; 21-22 giugno 2012; Venezia. 2012.

Lombardo F, Ruggeri P, Vanacore N, ed. *6. Convegno Il contributo delle unità di valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 novembre 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C5).

Losio MN, Pavoni E, Consoli M, Saetti F, Suffredini E, Serracca L, Battistini R, Rossini I, Arcangeli G, Croci L. Norovirus nei prodotti della pesca: nove anni di monitoraggio in Italia. In: *14. Congresso nazionale della Società italiana di diagnostica di laboratorio veterinaria (SIDiLV)*. Abstracts; 24-26 ottobre 2012; Sorrento. 2012.

Lucarelli C, Dionisi AM, Benedetti I, Filetici E, Owczarek S, Luzzi I. Prevalenza e caratterizzazione molecolare di ceppi di salmonella spp. resistenti alle cefalosporine di terza generazione isolati in Italia. In: Graziani C, Mancini F, Luzzi I. *VIII Workshop Nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Infezioni trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia* Vietri sul mare, Salerno 31 Maggio-1 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C2). p.60.

Luzi AM, Colucci A, Botta F, D'Ippoliti A, Lichtner E, Mulieri I, Taglieri FM, Valli R, Gallo P. I giovani e la prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse: l'esperienza dell'Istituto Superiore di Sanità italiano. In: Scardetta P, Lana S, Cattaneo C, De Mei B, Giovannelli I, ed. *II Manifestazione nazionale del Programma Guadagnare Salute. Le sfide della promozione della salute. Dalla sorveglianza agli interventi sul territorio*. Venezia, 21-22 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C4). p.401.

Luzi AM, Colucci A, Botta F, D'Ippoliti A, Lichtner E, Mulieri I, Taglieri FM, Valli R, Gallo P. La prevenzione dell'infezione da HIV e il counselling telefonico: l'esperienza del telefono verde AIDS/IST dell'Istituto Superiore di Sanità italiano. In: Scardetta P, Lana S, Cattaneo C, De Mei B, Giovannelli I, ed. *II Manifestazione nazionale del Programma Guadagnare Salute. Le sfide della promozione della salute. Dalla sorveglianza agli interventi sul territorio*. Venezia, 21-22 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C4). p.399-400.

Luzi AM, Colucci A, Gallo P, Taglieri FM, Gallo P. The HIV infection and telephone counseling: the experience of Italian National Institute of Health. In: *International symposium HIV & Emerging Infectious Diseases (ISHEID 2012)*. Abstracts; May 23-25, 2012; Marseille. 2012.

Luzzi I, Filetici E, Benedetti I, Arena S, Owczarek S, Lucarelli C, Dionisi AM. Enter-net - Sorveglianza delle infezioni da patogeni enterici: risultati dell'attività 2009-2011. In: Graziani C, Mancini F, Luzzi I. *VIII Workshop Nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Infezioni trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia* Vietri sul mare, Salerno 31 Maggio-1 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C2). p.4.

Macioce P, Quaranta MT, Spinello I, Paolillo R, Macchia G, Gaddini L, Labbaye C. The impact of hypoxia in the regulation of ?dystrobrevin (DTNB) and miRNA-143 in retinoic acid (RA)-induced neuronal differentiation of NT-2 cells. In: *12. Convegno della Federazione italiana scienze della vita (FISV)*. Program and abstracts; 24-27 settembre 2012; Roma. 2012. p.67.

Maggini M, Ruggeri P, ed. *VI Convegno Prevenire le complicanze del diabete: dalla ricerca di base allassistenza*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 5-6 marzo 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C1).

Maggio A, Feliciani R, Gesumundo C, Padula G, Panico O, Giamberardini S, Milana MR. Packaging for fresh fruits and vegetables: experimental tests on wood crates. In: *5. ILSI International Symposium on Food Packaging*. Abstracts; November 14-16, 2012; Berlin. 2012.

Maisetta G, Vitali A, Petruzzelli R, Brancatisano FL, Esin S, Stringaro A, Colone M, Luzi C, Bozzi A, Campa M, Batoni G. Effect of pH on the interaction of the human antimicrobial peptides hepcidin 20 and 25 with Escherichia coli ATCC25922 and model membranes. In: *13. Naples Workshop on Bioactive Peptide 09-19*. Abstracts; June 7, 2012; Napoli. 2012.

Maisetta G, Vitali A, Petruzzelli R, Brancatisano FL, Stringaro A, Colone M, Luzi C, Bozzi A, Campa M, Batoni G. Effect of pH on the interaction of the human antimicrobial peptides hepcidin 20 and 25 with Escherichia coli ATCC25922 and model membranes. In: *2.Workshop New Antimicrobials Project. New Compounds & New Strategies for Antimicrobials*. Abstracts; May 25-26, 2012; Trieste. Trieste: EUT Edizioni Università di Trieste; 2012. p.27-28.

Mallozzi C, D'Amore C, Camerini S, Macchia G, Crescenzi M, Petrucci TC, Di Stasi AMM. Dynamin I (DynI), a GTPase involved in endocytosis of synaptic vesicles, as target of peroxynitrite (PN). In: *12. Convegno della Federazione italiana scienze della vita (FISV)*. Program and abstracts; 24-27 settembre 2012; Roma. 2012.

Mancini L, Marcheggiani S, D'Angelo AM, Caciolli S, Puccinelli C, Pierdominici E, Lepore L, Volpi E, Romanelli C. Qualità delle acque industriali utilizzate nel settore dei dispositivi medici. In: *5. Conferenza nazionale sui dispositivi medici. Garantire efficacia, sicurezza e innovazione per una crescita sostenibile.* Abstracts; 5-6 dicembre 2012; Roma. 2012.

Mancini L, Marcheggiani S, D'Angelo AM, Puccinelli C, Caciolli S, Pierdominici E, Volpi E, Lepore L, Giuseppetti R, Marcoaldi R, Romanelli C. Garra rufa: ittioterapia e ittiocosmesi e rischi igienico-sanitari. In: *5. Conferenza nazionale sui dispositivi medici. Garantire efficacia, sicurezza e innovazione per una crescita sostenibile*. Abstracts; 5-6 dicembre 2012; Roma. 2012.

Mancini L, Marcheggiani S, D'Angelo AM, Puccinelli C, Caciolli S, Pierdominici E, Volpi E, Lepore L, Giuseppetti R, Marcoaldi R, Romanelli C. Hirudo medicinalis: hirudoterapia/hirudocosmesi e rischi igienico-sanitari. In: *5. Conferenza nazionale sui dispositivi medici. Garantire efficacia, sicurezza e innovazione per una crescita sostenibile*. Abstracts; 5-6 dicembre 2012; Roma. 2012.

Marcheggiani S, Spurio R, Mangoni ML, Mancini L. Antimicrobial peptides (AMPs) as novel approach in human infections. In: *Antimicrobial Peptides Symposium (AMP 2012)*. Abstracts; June 13-15, 2012; Lille. 2012.

Marianecci C, Rinaldi F, Baldi G, Passeri D, Chunhua D, Sorbo A, Rossi M, Carafa M. MNPs in non ionic surfactant vesicles as smart delivery system for theranostic applications. In: *Nanomedicine: from Molecules to Diagnosis and Therapy*. Abstract book; October 1-3, 2012; Rome. 2012. p.SL6.

Masocco M, Conti S, Capocaccia R. Analisi dei percorsi ospedalieri dei pazienti oncologici lungo-sopravviventi: una prima valutazione a partire dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (2001-2009). In: *16. Riunione scientifica dell'Associazione italiana registri tumori (AIRTUM)*. Riassunti; 28-30 marzo 2012; Como. 2012.

Mattei E, Censi F, Triventi M, Bartolini P, Calcagnini G. Filtering of the MRI gradient fields interference for the detection of pacemaker activity. In: *Congresso del Gruppo nazionale di bioingegneria (GNB2012)*. Atti; 26-29 giugno 2012; Roma. 2012. p.1-2.

Mattei E, Ferrara A, Censi F, Triventi M, Bartolini P, Calcagnini G. Electromagnetic interference of 125 kHz RFId systems on implantable pacemakers. In: *Congresso del Gruppo nazionale di bioingegneria (GNB2012)*. Atti; 26-29 giugno 2012; Roma. 2012. p.1-2.

Matteucci A, Gaddini L, Macchia G, Petrucci TC, Macioce P, Malchiodi Albedi F, Ceccarini M. Dysbindin expression in retinal Müller glial cells. In: *12. Convegno della Federazione italiana scienze della vita (FISV)*. Program and abstracts; 24-27 settembre 2012; Roma. 2012. p.94.

Mazzarella G, Buoncristiano M, Lamberti A, Pizzuti R, Gruppo di lavoro OKkio alla salute Campania 2010. Variazione differenziale della prevalenza di obesità tra il 2008 e il 2010 tra bambini con madri di diversa istruzione in Campania: OKkio rileva un aumento delle disuguaglianze. In: Scardetta P, Lana S, Cattaneo C, De Mei B, Giovannelli I, ed. *II Manifestazione nazionale del Programma Guadagnare Salute. Le sfide della promozione della salute. Dalla sorveglianza agli interventi sul territorio.* Venezia, 21-22 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*ISTISAN Congressi* 12/C4). p.402.

Medici L, Staffolani M, Dionisi AM, Lucarelli C, Owczarek S, Luzzi I, Fisichella S. Epidemiologia molecolare di ceppi di salmonella enterica Ser. Hadar isolati da varie fonti nella regione Marche. In: Graziani C, Mancini F, Luzzi I. *VIII Workshop Nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Infezioni trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia* Vietri sul mare, Salerno 31 Maggio-1 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C2). p.62.

Migliorelli D, Cozzi L, Volpe G, Fulci C, Palleschi G, Croci L. An electrochemical method based on screen-printed electrode coupled with an haemolytic assay for palytoxin detection in seafood. In: *23. Congresso nazionale della divisione di chimica analitica della S.C.I.* Atti (abstract boook); 16-20 settembre 2012; Isola D'Elba. 2012.

Minardi V, Possenti V, Quarchioni E, Baldissera S, Ferrante G, Bertozzi N, Sangiorgi D, Carrozzi G, Bolognesi L, Sampaolo L, Salmaso S, Maggini M. Disuguaglianze sociali e diabete. In: Maggini M, Ruggeri P, ed. *VI Convegno Prevenire le complicanze del diabete: dalla ricerca di base allassistenza.* Istituto Superiore di Sanità. Roma, 5-6 marzo 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C1). p.26-27.

Minelli G, Lombardo F, Manno V, Conti S. La mortalità per obesità in Italia: studio delle cause multiple di decesso. In: Scardetta P, Lana S, Cattaneo C, De Mei B, Giovannelli I, ed. *II Manifestazione nazionale del Programma Guadagnare Salute. Le sfide della promozione della salute. Dalla sorveglianza agli interventi sul territorio.* Venezia, 21-22 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C4). p.405.

Minelli G, Pasetto R, Manno V, Fazzo L, Conti S, Vanacore N. Studio sulle malattie neurologiche nel comune di Gela, caratterizzato dalla presenza di un impianto petrolchimico. In: *26. Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE).* La salute ai tempi della crisi; 29-31 ottobre 2012; Bari. 2012.

Miraglia M, De Santis B, Brera C. Scenario epidemiologico delle patologie potenzialmente correlate alle micotossine. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Pannunzi E, Barea Toscan MC, ed. *4. Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare.* Istituto Superiore di Sanità Roma, 11-13 Giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C3). p.3-4.

Molinari A. Contributi delle microscopie agli studi di nanomedicina. In: *4. Congresso internazionale Terapia oncologica integrata.* Abstracts; 16-17 novembre 2012; Roma. 2012.

Mondello F, Girolamo A, Scaturro M, Stringaro A, Colone M, Pinci F, Ricci ML. Il terpinene-4-olo: un agente antimicrobico innovativo per il controllo delle infezioni da legionella. In: *2. Seminario di studio Teoria e pratica della sanità pubblica.* Abstracts; 18 aprile 2012; Roma. 2012.

Montano RMDC, D'Ancona F, Filia A, Bella A, Cozza V, Declich S, Rota MC. Towards the measles elimination goal: an evaluation of the Italian enhanced measles surveillance system. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2012).* Abstract book; October 24-26, 2012; Edinburgh. 2012. p.126.

Montano RMDC, D'Ancona F, Giambi C, Del Manso M, De Mei B, Cozza V, Giovannelli I, Cattaneo C, Declich S. Reasons for non-vaccination against Human Papillomavirus (HPV) in a sample of Italian girls

(results from VALORE Project), 2012. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2012).* Abstract book; October 24-26, 2012; Edinburgh. 2012. p.48.

Montarsi F, Martini S, Drago A, Delai N, Dal Pont M, Frangipane di Regalbono A, Toma L, Cazzola L, Soppelsa F, Capelli G. Introduction and establishment in northern Italy of a new potential mosquito vector: Aedes (Finlaya) koreicus. In: *27. Congresso nazionale della Società italiana di parassitologia (SoIPa).* Abstracts; 26-29 giugno 2012; Alghero. 2012.

Moro PA, Cassetti F, Davanzo F, Menniti Ippolito F, Raschetti R, Santuccio C. Sorveglianza sulla sicurezza d'uso di prodotti di origine naturale ed integratori alimentari in Italia: contributo del centro antiveleni di Milano. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *21. Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia.* Istituto Superiore di Sanità, Roma 10 dicembre 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C6). p.62.

Moro PA, Davanzo F, Giusti A. Dottore posso allattare? Problematiche e criticità nell'uso dei farmaci in allattamento nell'esperienza del Centro Antiveleni di Milano. In: *16. Congresso nazionale della Società italiana di tossicologia. La tossicologia nellera della globalizzazione.* Abstracts; 21-23 marzo 2012; Giardini Naxos. 2012.

Moro PA, Piccini M, Davanzo F, Menniti Ippolito F, Raschetti R, Santuccio C. Sicurezza d'uso dei prodotti dimagranti di origine naturale: valutazione tossicologica, casistica ed epidemiologia del centro antiveleni di Milano. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *21. Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia.* Istituto Superiore di Sanità, Roma 10 dicembre 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C6). p.63.

Napoli C, Riccardo F, De Santis S, Rizzo C, Rota MC, Dente MG, Sane Schepisi M, Pompa MG, Declich S, Bella A, Gruppo di lavoro Sorveglianza sindromica migranti. Emergenza immigrazione dal nord Africa. Risultati della sorveglianza sindromica in Italia: maggio 2011 - aprile 2012. In: *45. Congresso nazionale della Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica (SITI).* Atti; 3-6 ottobre 2012; Santa Margherita di Pula. 2012.

Nardone P, Buoncristiano M, Lamberti A, Spinelli A, Cavallo F, Giacchi M, Santinello M, Gruppo HBSC-Italia 2010. Influenza dell'ambiente sul consumo di alcol negli adolescenti italiani. In: Scardetta P, Lana S, Cattaneo C, De Mei B, Giovannelli I, ed. *II Manifestazione nazionale del Programma Guadagnare Salute. Le sfide della promozione della salute. Dalla sorveglianza agli interventi sul territorio.* Venezia, 21-22 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C4). p.50.

Ndimande J, Tavoschi L, Capria F, Moeketsi J, Buttò S, Nchabeleng N, Levendal E, Asia B, Monini P, Ensoli B, MEDUNSA Clinical Research Unit (MeCRU) Team. Conduct of an observational study to set up an HIV therapeutic vaccine clinical trial study brings quality improvement within the public health sector in south Africa. In: *Rendez-Vouz 2012 Conference.* Abstracts; October 9-14, 2012; Thuader Bay. 2012.

Neri A. Emerging invasive Neisseria meningitidis serogroup Y in Italy, 2000 to 2011. In: *18. International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC) 2012.* Abstracts; September 9-14, 2012; Wurzuburg. 2012.

Nicoletti M, Toniolo C, Gallo FR, Multari G, Palazzino G. Determinazione analitica di Lawsonia inermis in campioni commerciali di hennè. In: *Coloranti di origine naturale. Scuola di Fitochimica P. Ceccherelli 2012.* Abstracts; 5-7 ottobre 2012; Paestum. 2012.

Nuccetelli C, Caldognetto E, Forte M, Realini F, Risica S, Rusconi R, Trotti F. Radioactivity in residues and effluents from Estonian waterworks treatment plants. In: *1. International Symposium EU-NORM.* Proceedings; June 5-8, 2012; Tallinn. 2012. p.125-133.

Nuccetelli C, Risica S, Trevisi R. Nuove prospettive e problematiche derivanti dalla diluizione di residui NORM nei materiali da costruzione. In: *35. Congresso nazionale di radioprotezione.* Atti; 17-19 ottobre 2012; Venezia. 2012. p.308-315.

Olivieri A, Medda E, Fazzini C, De Angelis S, Gruppo di studio italiano per l'ipotiroidismo congenito. Epidemiologia dell'ipotiroidismo congenito: l'incidenza è davvero aumentata? In: Olivieri A, ed. *L'ipotiroidismo congenito in Italia.* Atti del convegno; 3 luglio 2012; Roma. 2012.

Olivieri A, Medda E, Fazzini C, Rotondi D, Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. The Italian national registry of infants with congenital hypothyroidism: 25 years of surveillance and research. In: *EPIRARE International Workshop. Rare Disease and Orphan Drug Registries.* Abstract book; October 8-9, 2012; Rome. 2012. p.66.

Olivieri A, Torresani T, Donaldson M, Krude H, Van Vliet G, Polak M, Leger J, Butler G. ESPE consensus meeting on congenital hypothyroidism: main recommendations. In: *51. Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology.* Abstract book; September 20-23, 2012; Leipzig. 2012.

Palmi I. Biomarcatori di consumo di alcol a fini clinici e medico-legali. In: *44. Congresso Nazionale della Società italiana di biochimica clinica e biologia molecolare clinica (SIBioC). Le nuove sfide scientifiche, tecniche ed organizzative in medicina di laboratorio.* Atti; 5-7 novembre 2012; Roma. 2012.

Palumbo G, Mirabella F, Tarolla E, Cascavilla I, Del Re D, Gigantesco A. Depressione post-partum: verso la prevenzione e l'intervento precoce. In: Scardetta P, Lana S, Cattaneo C, De Mei B, Giovannelli I, ed. *II Manifestazione nazionale del Programma Guadagnare Salute. Le sfide della promozione della salute. Dalla sorveglianza agli interventi sul territorio.* Venezia, 21-22 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (*ISTISAN Congressi* 12/C4). p.408.

Panicale S, Di Silvio D, Tarzia A, Molinari A, Toccacieli L, Formisano G, Caprari P. Studio reologico e morfologico delle emazie per trasfusione. In: *12. Convegno nazionale della Società italiana di reologia.* Abstracts; 3-6 luglio 2012; Ustica. 2012.

Panicale S, Di Silvio D, Tarzia A, Molinari A, Toccacieli L, Formisano G, Caprari P. Studio reologico e morfologico delle emazie per trasfusione. In: Mistretta MC, La Mantia FP, ed. *12. Convegno nazionale della Società italiana di reologia.* Atti; 3-6 luglio 2012; Ustica. 2012. p.151-158.

Pantosti A, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Ingrosso L, Caporali MG, D'Ancona F. Invasive Streptococcus pneumoniae in different age groups in Italy before and after PCV7 implementation: evolution of serotypes and antibiotic resistance. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2012).* Abstract Book; October 24-26, 2012; Edinburgh. 2012. p.139.

Pasquino MT, Maffi D, Mandarino L, Tortora P, Paolizzi MG, Meo D, Girelli G, Grazzini G, Caprari P. Screening del deficit di G6PD nei donatori di sangue. In: *40. Convegno nazionale di studi di medicina trasfusionale.* Abstract; 23-26 maggio 2012; Rimini. 2012.

Passeri D, Chunhua D, Corsetti S, Angeloni L, Rossi M, Rinaldi F, Marianecci C, Carafa M, Pantanella F, Sorbo A. Visualization and quantification of magnetic nanoparticles into vesicular systems by atomic force microscopy. In: *Nanomedicine: from Molecules to Diagnosis and Therapy.* Abstract book; October 1-3, 2012; Rome. 2012. p.P20.

Pavoni E, Di Pasquale S, De Medici D, Losio MN, Suffredini E, Bertasi B, Croci L. Norovirus GI and GII prevalence in bivalve molluscs and vegetables in Italy. In: *International Conference Norovirus and other Caliciviruses on the rise (Noro 2012).* Abstracts; March 20-22, 2012; LubecK. 2012. p.57-58.

Pecci R, Valbonetti L, Barboni B, Bedini R. Sinus augmentation: comparison between histological and microtomographic evaluation. In: *4. Forum nazionale Giovani ricercatori di scienza e tecnologia dei materiali*. Abstracts; 28-30 maggio 2012; Padova. 2012.

Petrini C. Alcuni criteri di etica per la valutazione del rischio per i donatori di rene cosiddetti "marginali". In: *4. Congresso della Società italiana per la sicurezza e la qualità nei trapianti (SISQT) e 3. Congresso del Capitolo italiano dell'ITNS*. Abstracts; 9-11 maggio 2012; Milano. 2012.

Petrini C. Ethical issues in umbilical cord blood banking: a comparative analysis of documents from national and international institutions. In: 3. *International Congress on Responsible Stem Cell Research*. Abstracts; April 25-28, 2012; Rome. 2012.

Petrini C. Problemi di etica nell'utilizzo a fini di ricerca delle cellule staminali del sangue cordonale conservato nelle banche biologiche italiane. In: Casonato C, Piciocchi C, Veronesi P, ed. *Forum BioDiritto 2010. La disciplina delle biobanche a fini terapeutici e di ricerca*; 3-4 giugno 2010; Ferrara. Trento: Università degli studi di Trento; 2012.

Petrini C. Un confronto tra le posizioni dei Comitati Nazionali di Bioetica sul tema della donazione di organi da vivente. In: *36. Congresso nazionale della Società italiana trapianti d'organo (S.I.T.O.)*. Riassunti; 18-20 ottobre 2012; Torino. 2012.

Petrucci F, Bocca B, Alimonti A. Monitoraggio dell'esposizione a nanoparticelle: una nuova sfida analitica. In: *Convegno Nanomateriali e salute*. Abstracts; 11-12 maggio 2012; Roma. 2012. p.6.

Petrucci F, D'Ilio S, Gallinella B, Mosca A, Majorani C, Violante N, Senofonte O, Cristaudo A. Uso dei prodotti cosmetici sbiancanti tra la popolazione immigrata di Roma: uno studio pilota. In: *11. Convegno dell'Italian National Focal Point - Infectious Diseases and Migrant*. Abstracts; 16 febbraio 2012; Roma. 2012.

Piscopo P, Talarico G, Galimberti D, Crestini A, Gasparini M, Scarpini E, Vanacore N, Bruno G, Confaloni A. Espansione di una sequenza esonucleotidica nel gene C9ORF72 in un paziente FTD con un fenotipo a esordio precoce e rapida ingravescenza. In: Lombardo F, Ruggeri P, Vanacore N, ed. *6. Convegno Il contributo delle unità di valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 novembre 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C5). p.28-29.

Pizzuti R, Mazzarella G, Buoncristiano M, Lamberti A, Gruppo di lavoro Okkio alla salute 2010. Variazione differenziale della prevalenza di obesità tra il 2008 e il 2010 tra bambini con madri di diversa istruzione in Campania: OKkio rileva un aumento delle disuguaglianze. In: *Guadagnare salute. La sfida della promozione della salute: dalla sorveglianza agli interventi sul territorio*. Abstracts; 21-22 giugno 2012; Venezia. 2012.

Polichetti A, Gioiosa A, Marinucci P. Stima dell'esposizione a campi magnetici a 50 Hz attibuibile alle linee dell'alta tensione nell'area di Termoli. In: *5. Convegno nazionale Il controllo degli agenti fisici: ambiente, salute e qualità della vita*. Atti; 6-8 giugno 2012; Novara. 2012.

Polichetti A. Radiazioni ottiche non coerenti: rischi per la salute. In: *35. Congresso nazionale di radioprotezione*. Atti; 17-19 ottobre 2012; Venezia. 2012. p.107-116.

Ponterio E, Di Bartolo I, Ostanello F, Ruggeri FM. Absence of cross-reactivity between bovine GIII.2 and human GII.4 noroviruses. In: *11. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV)*. Programme and abstract book; September 17-19, 2012; Orvieto. 2012. p.56-57.

Pozzi R, Calicchia P, Polichetti A, Giliberti C. Problematiche emergenti connesse con l'uso medico degli ultrasuoni. In: *39. Convegno nazionale dell'Associazione italiana di acustica*. Atti; 4-6 giugno 2012; Roma. 2012.

Renzi T, Pantosti A, Del Grosso M. Rep-typing di ceppi di enterococchi resistenti alla vancomicina. In: *40. Congresso nazionale della Società italiana di microbiologia (SIM).* Abstracts; 7-10 ottobre 2012; Riccione. 2012.

Riccardo F, Dente MG, Declich S. Le iniziative delle Regioni italiane atte a migliorare l'accesso alle vaccinazioni della popolazione migrante. In: Geraci S, Russo ML, Affronti M, ed. *12. Congresso nazionale della Società italiana di medicina delle migrazioni (SIMM).* Atti; October 10-12, 2012; Viterbo. Bologna: Edizioni Pendragon; 2012.

Risica S, Trevisi R, Nuccetelli C. Building material with enhanced or elevated levels of natural radioactivity: analyses of the use of index criteria for limiting their use. In: *1. International Symposium EU-NORM.* Proceedings; June 5-8, 2012; Tallinn. 2012. p.83-88.

Risica S. Gli ultimi quaranta anni di radioprotezione ambientale: un'esperienza personale. In: *35. Congresso nazionale di radioprotezione.* Atti; 17-19 ottobre 2012; Venezia. 2012.

Risica S. I NORM nella bozza di Direttiva Europea. In: *FORUM 2012 di sorveglianza fisica di radioprotezione. 11. Corso Radiazioni ionizzanti e non ionizzanti: protezione e sicurezza in medicina, industria, ricerca ed ambiente.* Abstracts; 11-15 novembre 2012; Ortisei. 2012.

Romano E, Fuso A, Laviola G. La nicotina contrasta le alterazioni di comportamento cognitivo e di espressione di relina e GAD67 nel cervello dei topi reeler eterozigoti. In: Carere C, Bonanni R, Magrini S, ed. *25. Convegno della Società Italiana di Etologia (SIE).* Riassunti dei contributi; 12-15 settembre 2012; Viterbo. 2012. p.37.

Romano E, Fuso A, Laviola G. Nicotine restores WT-like levels of behavioural activation and Reelin and GAD67 gene expression in brain of heterozygous reeler mice. In: *Meeting Mechanisms of Intellectual Disability: from Genes to Treatment.* Abstracts; October 3-7, 2012; Roscoff. 2012. p.129-130.

Romi R, Boccolini D, Menegon M, Gnesivo C, Perelli F, Valentini IR, Fabiano F, Pagnotta F, Severini F, Di Luca M, Toma L, Severini C, Cesario F, Gradoni L, Rezza G. Sporadic cases of cryptic malaria (2009-2011) and the risk of local vector-borne transmission in Italy. In: 27. *Congresso nazionale della Società italiana di parassitologia (SoIPa).* Abstracts; 26-29 giugno 2012; Alghero. 2012.

Romi R, Martini S, Drago A, Baseggio A, Severini F, Toma L. Emerging mosquito borne diseases in Italy: effectiveness of the available biocidal products, techniques and strategies for vector control. In: 27. *Congresso nazionale della Società italiana di parassitologia (SoIPa).* Abstracts; 26-29 giugno 2012; Alghero. 2012.

Rosi A, Ricci Vitiani L, Biffoni M, Pelacchi F, Pallini R, Luciani AM, Grande S, Palma A, Dini V, Pecchia I, Balduzzi M, Fratini E, Belli M, Campa A, Esposito G, Guidoni L, Viti V, Tabocchini MA. Glioblastoma stem cells and radiation: metabolism and radiation sensitivity. In: *39. Annual Meeting of the European Radiation Research Society.* Abstracts; October 15-19, 2012; Vietri sul Mare. 2012.

Ruggeri FM, Delogu R, Ianiro G, Fiore L. Molecular epidemiology of rotavirus in a European country: what lessons for host-pathogen interactions and vaccines? In: Santoro G, Svensson L, ed. *Cell and Host Responses to Rotavirus Infections. A one-day Symposium.* Abstracts; March 9, 2012; Rome. 2012. p.11.

Rusconi R, Forte M, Bucci S, Magliano A, Bochicchio F. Limiti e livelli di riferimento per la concentrazione dei radionuclidi negli alimenti: dalle normative nazionali e internazionali a possibili criteri operativi. In: *5. Convegno nazionale Il controllo degli agenti fisici: ambiente, salute e qualità della vita.* Atti; 6-8 giugno 2012; Novara. 2012.

Sacchetti G, Bonciani M, Spinelli A, Antico G, Russo ML, Marceca M. La partecipazione della SIMM al Progetto Prevenzione delle interruzioni volontarie di gravidanza tra le donne straniere: per una maternità responsabile e la prevenzione dell'aborto, la tutela della maternità e la prevenzione dell'abbandono del

neonato. In: Geraci S, Russo ML, Affronti M, ed. *12. Congresso nazionale della Società italiana di medicina delle migrazioni (SIMM)*. Atti; October 10-12, 2012; Viterbo. Bologna: Edizioni Pendragon; 2012.

Sanchini A, Spitoni MG, Monaco M, Raglio A, Grigis A, Petrò W, Menchini M, Pesenti A, Tempra A, Goglio A, Pantosti A. USA300 CA-MRSA clone responsible for an outbreak of skin and soft tissue infections in a hospital newborn nursery in Italy. In: *22. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)*. Abstracts; March 31 - April 3, 2012; London. 2012.

Scalmana S, Di Napoli A, Franco F, Vanacore N, Di Lallo D, Guasticchi G. Sottoutilizzo dei servizi sociali e sanitari in una coorte di persone affette da demenza. In: Lombardo F, Ruggeri P, Vanacore N, ed. *6. Convegno Il contributo delle unità di valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 novembre 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C5). p.36-37.

Scardetta P, Lana S, Cattaneo C, De Mei B, Giovannelli I, ed. *II Manifestazione nazionale del Programma Guadagnare Salute. Le sfide della promozione della salute. Dalla sorveglianza agli interventi sul territorio*. Venezia, 21-22 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C4).

Scavia G, Baldinelli F, Babsa S, Ferreri C, Escher M, Marziano ML, Minelli F, Morabito S, Tozzoli R, Caprioli A. Sorveglianza delle infezioni da VTEC associate a sindrome emolitico uremica nel periodo 2007-2011. In: Graziani C, Mancini F, Luzzi I. *VIII Workshop Nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Infezioni trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia*. Vietri sul mare, Salerno 31 Maggio-1 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C2). p.68.

Scavia G, Busani L, Caprioli A, Dionisi AM, Escher M, Galati F, Graziani C, Luzzi I. La sorveglianza delle malattie trasmesse da alimenti in Europa e in Italia. In: Graziani C, Mancini F, Luzzi I. *VIII Workshop Nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Infezioni trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia*. Vietri sul mare, Salerno 31 Maggio-1 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C2). p.3.

Semeraro A, Pastorelli AA, Sorbo A, Patriarca M. Internal quality control applied in SF - ICP-MS: multi-element analysis on human serum. In: *Eurachem Workshop on Key Challenges in Internal Quality Control*. Proceedings; October 10-11, 2012; Berlin. 2012.

Semeraro A, Taylor A, Patriarca M. Internal quality control for unusual samples: a study for the kinetics of nickel metabolism. In: *Eurachem Workshop on Key Challenges in Internal Quality Control*. Proceedings; October 10-11, 2012; Berlin. 2012.

Sorbo A, Ciprotti M, Sepe A, Orlandini S, Ciaralli L. Preparation of liquid milk for Proficiency Test and internal quality control. In: *Eurachem Workshop on Key Challenges in Internal Quality Control*. Proceedings; October 10-11, 2012; Berlin. 2012.

Sorbo A, Pastorelli AA, Semeraro A, Patriarca M. Control charts in multi-elemental analysis of human urine. In: *Eurachem Workshop on Key Challenges in Internal Quality Control*. Proceedings; October 10-11, 2012; Berlin. 2012.

Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P. Characterization of Clostridium difficile 018: an epidemic PCR-ribotype recently emerged in Italy. In: *22. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)*. Abstracts; March 31 - April 3, 2012; London. 2012.

Spinelli A, Buoncristiano M, Bonciani M, Lamberti A, Nardone P, Baglio G, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010. Le abitudini alimentari tra i bambini delle terze classi elementari con madre straniera. In: Geraci S, Russo ML, Affronti M, ed. *12. Congresso della Società italiana di medicina delle migrazioni*

*(SIMM). Migrazioni, salute e crisi.* Atti; 10-12 ottobre 2012; Viterbo. Bologna: Edizioni Pendragon; 2012. p.169.

Stefanelli P, Generali T, Attard Barbini D, Girolimetti S, Dommarco R. Uncertainty estimation in the analysis of pesticide residues in olive oil using data from proficiency tests. In: *9. European Pesticide Residue Workshop (EPRW 2012).* Abstracts; June 25-28, 2012; Vienna. 2012.

Stefanelli P, Generali T, Girolimetti S, Dommarco R. Internal quality control as tool for planning a ruggedness study regarding a pesticide multi residue method in olive oil. In: *Eurachem Workshop on Key Challenges in Internal Quality Control.* Proceedings; October 10-11, 2012; Berlin. 2012.

Sulis G, El Hamad I, Fabiani M, Paraninfo G, Scalzini A, Repetto E, Urbinati L, Castelli F. Profilo clinico-epidemiologico dell'infezione da HIV/AIDS nei pazienti migranti e italiani seguiti a Brescia nel periodo 2000-2011. In: *11. Congresso nazionale della Società italiana di malattie infettive e tropicali (SIMIT).* Abstracts; 17-20 ottobre 2012; Chieti. 2012.

Taglieri FM, Gallo P, Colucci A, Luzi AM. STDs help line and prevention. In: *International symposium HIV & Emerging Infectious Diseases (ISHEID 2012).* Abstracts; May 23-25, 2012; Marseille. 2012.

Tammelleo E, Giusti A, Caffari B, Cimino L, Mores N, Pellegrini MG, Bertelli E, De Luca G. Farmacovigilanza in ambito ostetrico. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *21. Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia.* Istituto Superiore di Sanità, Roma 10 dicembre 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C6). p.90-91.

Tancioni L, Caprioli R, Mancini L, Moroni F, Cataudella S. Disordini gonadici in teleostei fluviali quali biondicatori di stess ambientali: il caso di studio di Liza ramada (Risso, 1826) del basso corso del Tevere. In: *12. Congresso nazionale della Società italiana di ecologia (SITE).* Abstracts; 10-13 settembre 2012; Alessandria. 2012.

Tarzia A, Caforio MP, Luchetti L, Di Silvio D, Tortora P, Meo D, Girelli G, Grazzini G, Caprari P. Screening dei donatori di sangue per la presenza di difetti della membrana eritrocitaria. In: *40. Convegno nazionale di studi di medicina trasfusionale.* Abstract; 23-26 maggio 2012; Rimini. 2012.

Tedesco S, D'Avenio G, Daniele C, Grigioni M. Electrospinnability for innovative medical devices. In: *3. National Congress of Italian Group of Bioengineering (GNB2012).* Proceedings; June 26-29, 2012; Roma. Bologna: Patron Editore; 2012.

Tofani S, Di Bartolo I, Ruggeri FM, Norovirus Group, Pagani E, Lazzarotto T, Chiereghin A, Casa R, Archenti A, Fracchia S, Doria M, Brigadeci C, Dal Zotto R, Dal Zotto A. Gastroenteritis outbreaks caused by human norovirus in Italy. In: *11. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV).* Programme and abstract book; September 17-19, 2012; Orvieto. 2012. p.57-58.

Toma L, Khoury C, Bianchi R, Ricci D, Fausto AM, Di Luca M. Acarologic investigation in the neighbourhood of Tarquinia, Latium region, Italy. In: *27. Congresso nazionale della Società italiana di parassitologia (SoIPa).* Abstracts; 26-29 giugno 2012; Alghero. 2012.

Toni F. Leaving Elsevier's "big deal": an evaluation of the Italian National Institute of Health experience inside the Bibliosan Consortium. In: *4. International Conference on Qualitative and Quantitative Methods in Libraries (QQML 2012).* Proceedings; May 22-25, 2012; Limerick. 2012.

Torre M, Germinario C, Leone L, Balducci MT, Masciocchi M, Celano A, Carrani E, Di Benedetto C. A model to implement PROMs in the Italian National Arthroplasty Registry: hip replacement. In: *1. Congress of International Society of Arthroplasty Registries (ISAR 2012).* Abstracts; May 20-22, 2102; Bergen. 2012. p.111.

Torre M, Leone L, Masciocchi M, Carrani E, Di Benedetto C, RIAP Group. The Italian Arthroplasty Registry. In: *1. Congress of International Society of Arthroplasty Registries (ISAR 2012).* Abstracts; May 20-22, 2102; Bergen. 2012. p.30.

Trevisi R, Nuccetelli C, Risica S. La radioattività naturale nei materiali da costruzione: principali elementi del quadro europeo anche alla luce della futura normativa Euratom. In: *5. Convegno nazionale Il controllo degli agenti fisici: ambiente, salute e qualità della vita.* Atti; 6-8 giugno 2012; Novara. Torino: Arpa Piemonte; 2012.

Trotti F, Caldognetto E, Forte M, Nuccetelli C, Risica S, Rusconi R. Radioattività naturale nei processi di trattamento delle acque potabili in Estonia. In: *35. Congresso nazionale di radioprotezione.* Atti; 17-19 ottobre 2012; Venezia. 2012. p.356-363.

Ugolini G, Minnielli S, Fei F, Ugolini A, Giacchi M, Guberti E, Alonzo E, Fardella M, Giostra G, Pontieri V, Panunzio MF, Antoniciello A, Spagnoli D, Montaldi M, Vanzo A, Stano A, Andreoli P, Gerosa S, Lorusso A, Prugnola D, Massimiani ML, Pasanisi P, Berrino F, Ruggeri S, Taruscio D, Olivieri A, Cairella G, Fagioli P. OKkio alla ristorazione collettiva (progetto operativo integrato in rete per sorveglianza, monitoraggio e promozione della salute nella ristorazione collettiva in ottica Guadagnare salute). In: Scardetta P, Lana S, Cattaneo C, De Mei B, Giovannelli I, ed. II *Manifestazione nazionale del Programma Guadagnare Salute. Le sfide della promozione della salute. Dalla sorveglianza agli interventi sul territorio.* Venezia, 21-22 giugno 2012. Riassunti.

Vanacore N, Giusti A, Scardetta P, Lacorte E, Meduri F, Raschetti R. Progetto ALCOVE: un'occasione per la definizione della policy sulla demenza in Europa. In: Lombardo F, Ruggeri P, Vanacore N, ed. *6. Convegno Il contributo delle unità di valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza.* Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 novembre 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C5). p.38.

Vermeersch F, Nuccetelli C, Risica S. La rete europea ALARA e l'ALARA culture. In: *35. Congresso nazionale di radioprotezione.* Atti; 17-19 ottobre 2012; Venezia. 2012. p.270-272.

Vitali A, Mazzoni M, Radicioni G, Molinari A, Stringaro A, Messana S, Castagnola M, Palmerini CA. Antagonistic effect of a salivary proline-rich peptide on the cytosolic Ca 2+ concentration induced by progesterone in an oral squamous cancer cells line. In: *New Antimicrobial Workshop. New Compounds & New Strategies for Antimicrobials.* Abstracts; May 25-26, 2012; Trieste. 2012.

Wang G, D'Avenio G, Daniele C, Grigioni M. Analysis of local and global Hemolysis Index in 2D velocity field of regurgitant flow in mechanical heart valve. In: *International Conference VPH 2012. Integrative Approaches to Computational Biomedicine.* Proceedings; September 18-20, 2012; London. 2012.

Wang G, D'Avenio G, Daniele C, Grigioni M. Experimental investigation of maximum turbulence shear stress existing in different mechanical heart valves. In: *18. Congress of the European Society of Biomechanics (ESB 2012).* Abstracts; July 1-4, 2012; Lisbon. 2012.

Wang G, Li Y, D'Avenio G, Daniele C, Grigioni M, Neamtu C, Rafiroiu D. Visualization of regurgitant flow jets of bileaflet mechanical valves by PIV. In: *3. National Congress of Italian Group of Bioengineering (GNB2012).* Proceedings; June 26-29, 2012; Roma. Bologna: Patron Editore; 2012.

Wang G, Rafiroiu D, D'Avenio G, Grigioni M Experimental and numerical simulation study of the near-hinge flow field of a bileaflet mechanical heart valve. In: *International Conference VPH 2012. Integrative Approaches to Computational Biomedicine.* Proceedings; September 18-20, 2012; London. 2012.

Zaccaria G, Monini M, Ianiro G, Lavazza A, Vaccari G, Ruggeri FM. Full-length genomic analysis of porcine rotavirus strains isolated from pigs with diarrhea in northern Italy. In: 11. *National Congress of*

*the Italian Society for Virology (SIV)*. Programme and abstract book; September 17-19, 2012; Orvieto. 2012. p.26-27.

Zicavo A, Dionisi AM, Farneti S, Ercoli L, Scuota S. Analisi dei pulsotipi STYMXB e SENTXB circolanti in Umbria nel triennio 2009-2011. In: Graziani C, Mancini F, Luzzi I. *VIII Workshop Nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Infezioni trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia.* Vietri sul mare, Salerno 31 Maggio-1 giugno 2012. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (ISTISAN Congressi 12/C2). p.75.

Zoratto F, Laviola G, Adriani W. Modelli animali di gambling: la transizione dalla pre-adolescenza alletà adulta nel ratto. In: Carere C, Bonanni R, Magrini S, ed. *25. Convegno della Società Italiana di Etologia (SIE).* Riassunti dei contributi; 12-15 settembre 2012; Viterbo. 2012. p.35.

Zoratto F, Manzari L, Oddi L, Goymann W, Pinxten R, Eens M, Santucci D, Alleva E, Carere C. Risposte comportamentali in storni (Sturnus vulgaris) esposti a video di stormi di conspecifici: effetti della condizione sociale e della minaccia del predatore. In: Carere C, Bonanni R, Magrini S, ed. *25. Convegno della Società Italiana di Etologia (SIE).* Riassunti dei contributi; 12-15 settembre 2012; Viterbo. 2012. p.70.

Zoratto F, Tringle AL, Altabella L, Canese R, Laviola G, Adriani W. Altered socio-emotional and motivational profiles following lentivirus-mediated serotonin transporter silencing in rats hippocampus. In: 8. *FENS Forum of Neuroscience.* Abstracts; July 14-18, 2012; Barcelona. 2012. p.2150.

# LISTA DEGLI ACRONIMI

*Dipartimenti*

| | |
|---|---|
| **AMPP** | Ambiente e connessa prevenzione primaria |
| **BCN** | Biologia cellulare e neuroscienze |
| **EOMM** | Ematologia, oncologia e medicina molecolare |
| **FARM** | Farmaco |
| **MIPI** | Malattie infettive, parassitarie e immunomediate |
| **SPVSA** | Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare |
| **TES** | Tecnologie e salute |

*Centri*

| | |
|---|---|
| **CNAIDS** | Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro l'HIV/AIDS |
| **CNE (o CNESPS)** | Centro Nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute |
| **CNMR** | Centro Nazionale Malattie Rare |
| **CRIVIB** | Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici |
| **CSC** | Centro nazionale sostanze chimiche |
| **CNS** | Centro Nazionale Sangue |
| **CNT** | Centro Nazionale Trapianti |
| **ONDICO** | Organismo notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici |

*Servizi*

| | |
|---|---|
| **SBGSA** | Servizio biologico per la gestione della sperimentazione animale |
| **SIDBAE** | Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali |

| | |
|---|---|
| **URE** | Ufficio per le Relazioni Esterne |

€ 28,20