

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 6 dei quali la proprietà intellettuale è stata ceduta ad aziende biotecnologiche), alla creazione di 2 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 4 studi clinici.

Resoconto attività 2013

Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare metodiche di analisi proteomica 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.

La ricerca è attualmente in corso sia sul versante statunitense, presso i laboratori della GMU, che in Italia presso le infrastrutture (*Facility*) implementate in Italia grazie al supporto del Programma stesso. I campioni biologici sono stati raccolti presso i Centri oncologici dislocati su tutto il territorio nazionale e stoccati presso la Biobanca localizzata nell'Ospedale Maggiore di Milano, con il coordinamento dell'ISS. Per eseguire le suddette analisi, i ricercatori della GMU selezionati in Italia nell'ambito del Programma, hanno richiesto al Coordinamento dell'ISS specifici sottogruppi di sieri selezionati per tipo di tumore e stadio clinico e stratificati per sesso ed età, con relativi controlli da soggetti sani. I sieri sono stati quindi spediti in USA tramite corriere internazionale per effettuare le analisi applicando la metodologia delle nanoparticelle sviluppata presso i laboratori della GMU nell'ambito del Progetto di Oncoproteomica e oggetto di brevetto internazionale. Le analisi di spettrometria di massa dei sieri oncologici pretrattati con le nanoparticelle sono attualmente in corso ed hanno portato all'identificazione di alcune decine di potenziali marcatori di patologia (es. per il cancro della prostata) la cui validazione è in corso.

Nel mese di marzo 2013 è stata organizzata ed eseguita una spedizione di sieri da analizzare riguardante gli studi sul cancro dell'ovaio e del colon.

Nel corso del 2013 è stata anche completata e pubblicata la prima parte degli studi condotti dalla Facility di Analisi di Miscele Complesse di Proteine (*Complex Protein Mixture CPM Analysis*) creata nell'ISS con il supporto del Programma di Oncoproteomica Italia-USA. Tali studi hanno consentito di sviluppare una nuova metodica, identificata con il nome TRIDENT e oggetto di richiesta di brevetto internazionale, per analizzare le proteine del siero, la cui applicazione ai pazienti affetti da melanoma cutaneo ha consentito di identificare alcuni nuovi biomarcatori potenzialmente utili per la diagnosi precoce del suddetto tumore.

L'attività del Programma di Oncoproteomica Italia-USA ha prodotto la pubblicazione di numerosi lavori scientifici su riviste internazionali che si aggiungono alle altre attività che hanno portato allo sviluppo di numerosi brevetti internazionali a titolarità congiunta Italia e USA, alla creazione di imprese *spin-off* e all'avvio di diversi studi clinici.

Attività programmata 2014

Nel corso del 2014 è prevista la continuazione delle analisi sui campioni di siero provenienti da pazienti oncologici e soggetti controllo, e pubblicazione dei risultati. Saranno anche estesi gli studi ad altre patologie oncologiche di cui sono stati già collezionati i campioni biologici e saranno condotte specifiche sperimentazioni per verificare l'efficacia come marcatori predittivi di neoplasia delle molecole identificate nel corso degli studi. A tal fine saranno condotti studi di validazione anche per verificare la loro specificità. Il Coordinamento del Programma Italia-USA curerà anche la selezione e spedizione in USA di nuovi campioni da pazienti oncologici e controlli, stoccati nella Biobanca, per effettuare le analisi di validazione dei profili diagnostici identificati. I risultati degli studi proteomici, clinici e di sviluppo tecnologico saranno oggetto di pubblicazioni scientifiche.

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.

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 219/2006 che ne recepisce le indicazioni. Le GMP costituiscono la linea guida che descrive gli aspetti qualitativi minimi necessari per la produzione, il controllo e il rilascio di un prodotto farmaceutico. Questo implica che la produzione dei farmaci sperimentali venga effettuata in laboratori a contaminazione controllata di qualità farmaceutica, con conseguente aumento dei costi di produzione e, soprattutto, da parte di personale specificamente addestrato al rispetto delle GMP. Partendo dalla valutazione dell'importanza di creare un centro pubblico di riferimento, in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il nostro gruppo ha portato avanti il progetto di costruzione e attivazione dell'"officina farmaceutica" FaBioCell. Al termine di un complesso percorso di sviluppo e convalida delle metodiche di produzione e controllo qualità FaBioCell ha ottenuto dall'AIFA l'autorizzazione alla produzione di "prodotti per terapia cellulare" il 22/2/2011. Il progetto è stato animato da una filosofia di promozione della ricerca traslazionale e clinica nel settore delle nuove terapie cellulari e è scaturito dalla ventennale esperienza e dalle prospettive di ricerca, nel settore dell'immunoterapia dei tumori, del gruppo coordinato dal direttore del Dipartimento EOMM. Il gruppo ha, infatti, contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. In particolare, la lunga esperienza di ricerca sull'interferone (IFN) ha portato allo sviluppo di un originale protocollo di generazione di cellule dendritiche (*Dendritic Cells*, 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 2013

Nell'ambito dell'attività di produzione di farmaci cellulari è stato chiuso lo studio clinico *IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients*, condotto in collaborazione con l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata e Ospedale Sant'Andrea, Università Sapienza di Roma e nel corso del quale sono stati arruolati 7 pazienti. Di questi solo 5 hanno ricevuto il trattamento. Non è stato possibile somministrare il vaccino terapeutico a due dei pazienti per motivi legati alle loro condizioni cliniche. Nel primo caso la produzione del farmaco è stata interrotta a causa di un eccesso di contaminazione granulocitaria, dovuta all'alterata formula leucocitaria del paziente; nel secondo caso il paziente è andato in progressione nell'intervallo di tempo compreso tra la procedura di aferesi e il rilascio del vaccino. L'obiettivo primario dello studio, cioè la tollerabilità del vaccino cellulare, è stato raggiunto. Non sono, infatti, stati registrati eventi avversi dopo le somministrazioni del trattamento tranne sporadici e passeggeri fastidi al sito d'inoculo. È stata anche completata la raccolta dei campioni di follow-up dei pazienti e i risultati dei saggi, necessari a rilevare la risposta immune elicitata dal trattamento, sono attualmente in fase di valutazione.

Nel corso dello scorso anno abbiamo inoltre completato la raccolta dei dati necessari per la preparazione della documentazione da sottoporre alla Commissione per l'ammissibilità alle sperimentazioni cliniche di Fase I di due ulteriori protocolli sperimentali:

- *Phase I protocol of adoptive immunotherapy with enriched and expanded autologous natural killer (NK) cells for patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) in complete hematologic remission (CHR) but with persistent minimal residual disease (MRD) ≥60 years or not eligible for other post-CHR treatment modalities* (collaborazione con Università Sapienza di Roma), attualmente in fase di autorizzazione;
- *IFN-DC-based immunotherapy in combination with Rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma patients: a phase I clinical trial (NLH-IFNDC-2)* (collaborazione con Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma), autorizzato dalla Commissione a gennaio 2014.

È, inoltre, proseguito l'impegno pluriennale del gruppo nella promozione di attività di *networking* nel campo della medicina traslazionale, sia in campo nazionale che internazionale. In particolare il Direttore del Dipartimento EOMM ha coordinato nell'ambito di EATRIS, la piattaforma europea per i PMTA e coordina una rete italiana per PMTA (RIMTA), che riunisce istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale con competenze di spicco nell'ambito della medicina rigenerativa e delle terapie geniche e cellulari. Nel 2013 è stato raggiunto un importante risultato nell'ambito dell'attività di EATRIS con il conseguimento dello stato giuridico di ERIC.

Attività programmata 2014

L'attività programmata prevede l'avvio degli studi clinici indicati nel resoconto del 2013.

Nell'ambito del primo studio i pazienti, affetti da leucemia linfoide acuta Philadelphia positivi (ALL Ph+), verranno arruolati dal gruppo del Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia dell'Università Sapienza di Roma e sottoposti alla procedura di aferesi presso l'UOC di Immunoematologia e Medicina trasfusionale del Policlinico Umberto I, Roma. Le cellule del sangue periferico, raccolte mediante la procedura di aferesi, verranno espansee e attivate *ex vivo* presso FaBioCell, sottoposte ad un pannello di saggi per il controllo di qualità e conservate in vapori d'azoto liquido. La dose necessaria per il trattamento sarà inviata, di volta in volta, in condizioni controllate, al centro clinico per la somministrazione autologa al paziente. Scopo dello studio è il trattamento di pazienti adulti (età ≥60) per i quali il tasso di ricaduta, successivo al raggiungimento della completa remissione ematologica (CHR), rimane elevato

sebbene siano state introdotte, negli ultimi anni, nuove strategie terapeutiche che hanno portato ad un notevole incremento dell'aspettativa di vita per i pazienti in età pediatrica. Negli studi preliminari, su cui è basato il razionale del trattamento, hanno dimostrato che le cellule NK, espansive e attivate in presenza di Interleuchina-2 e Interleuchina-15, sono in grado di lisare blasti tumorali autologhi.

Il secondo studio verrà svolto in collaborazione con la Dott.ssa Cox presso l'Ospedale Sant'Andrea di Roma dove i pazienti verranno arruolati e sottoposti ad aferesi. Dalle cellule del sangue periferico, ottenute mediante la procedura di aferesi, verranno selezionati, presso FaBioCell, i monociti. Questi verranno poi indotti al differenziamento in DC in presenza di GM-CSF e IFN α . Con questo trattamento, oggetto di un brevetto del nostro gruppo, si ottiene un particolare tipo di DC, definite IFN-DC, particolarmente efficienti nel captare, processare e presentare ai linfociti gli antigeni inducendo una potente risposta immunitaria. Le cellule verranno inoculate intratumore dopo il trattamento del paziente con Rituximab, farmaco impiegato come terapia standard, in associazione alla chemioterapia, nel trattamento di pazienti affetti da linfomi indolenti. Nel nostro schema di trattamento verrà sfruttata la capacità del Rituximab di indurre l'apoptosi delle cellule linfomatose CD20+. Infatti, la somministrazione del farmaco induce l'apoptosi delle cellule tumorali rendendole disponibili ad essere fagocitate dalle IFN-DC autologhe, somministrate il giorno successivo al trattamento. Se attivazione immunologica, attività terapeutica e sicurezza delle IFN-DC saranno ritenute soddisfacenti, questo studio potrebbe aprire la strada ad un utilizzo più precoce, nei pazienti affetti da patologie linfoproliferative indolenti, di terapie cellulari e, possibilmente, ad un miglioramento della sopravvivenza, qualità della vita e riduzione degli alti costi di trattamento.

Proseguiranno, nel corso di questo anno, le attività dedicate al coordinamento delle reti per lo sviluppo e la promozione della medicina traslazionale con l'obiettivo di gestire e ampliare una rete di servizi, infrastrutture, competenze, eccellenze e realtà emergenti disperse nel Paese, al fine di promuovere le principali aree della biomedicina e catalizzare lo sviluppo economico e biotecnologico.

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

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

L'infrastruttura ECRIN 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.

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 cardiovascolari, 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 (ECRIN *Scientific Board*). Quest'ultimo valuta il progetto sul piano scientifico e ne verifica la rispondenza ai requisiti richiesti: in caso di giudizio positivo, lo studio multinazionale viene supportato e l'infrastruttura fornisce tutti i servizi necessari alla sua attuazione, dalla sottomissione alle autorità competenti e ai comitati etici sino al monitoraggio, al reporting degli eventi avversi, al data management e alla 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 2013

Nel 2013 sono stati finalizzati e firmati i documenti previsti per la richiesta di riconoscimento del Consorzio Europeo delle infrastrutture di ricerca ERIC e il 29 novembre la Commissione Europea ha formalizzato la nascita del consorzio ECRIN-ERIC, a cui aderiscono Italia, Germania, Portogallo, Spagna, e la Francia come coordinatore.

Nel corso del 2013, nell'ambito del progetto FP7 ECRIN-Integrating Activity (ECRIN-IA), il WP7, al quale l'ISS partecipa come coordinatore di ItaCRIN, ha lanciato il bando per il sostegno di *trial* clinici multinazionali nelle aree di malattie rare, dispositivi medici e nutrizione e sono stato selezionati otto progetti europei.

Riguardo al nodo italiano dell'infrastruttura di ricerca europea, ItaCRIN, nel 2013 è stato aggiornato 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 a partecipare a ItaCRIN è iniziata attraverso il database, messo a disposizione dall'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali dell'AIFA, che raccoglie i ricercatori italiani responsabili di studi clinici multinazionali, nelle diverse aree di ricerca medica. Nel corso dell'anno, l'elenco è stato elaborato allo scopo di predisporre un indirizzario utile a contattare direttamente i responsabili e sottoporre loro il questionario preparato da ECRIN, al fine di individuare i servizi disponibili presso le strutture in cui tali ricercatori operano.

Il questionario è stato pubblicato online nell'area riservata del sito di ItaCRIN e sarà il punto di riferimento per la creazione del database in cui saranno raccolte le informazioni anagrafiche dei ricercatori, le strutture di riferimento e le attività di servizio messe a disposizione. Ciò costituirà lo strumento chiave per la realizzazione del nodo stesso.

Attività programmata 2014

La strutturazione del nodo ItaCRIN procederà attraverso la diffusione del questionario online tra i ricercatori interessati. I target potenziali 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 al fine di individuare le modalità di attuazione del nodo stesso. Il sito web www.itacrin.it 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.

Per il consorzio ECRIN-ERIC, è previsto l'inizio delle attività con le riunioni mensili dell'Assemblea dei Membri (rappresentanti governativi dei Paesi membri) e le teleconferenze del Network Committee (rappresentanti dei partner scientifici), con l'elaborazione dei documenti necessari (regolamento, accordi internazionali, contratti), e la selezione del personale.

Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

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 519/1973), 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.

A partire dal 2012, l'assetto normativo relativo alla sperimentazione clinica è radicalmente cambiato. Il DL 13 settembre 2012, infatti, convertito nella Legge n. 189 dell'8/11/2012, 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 2013

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 2013. Nel corso dell'anno si sono svolte undici riunioni (una al mese con l'esclusione di agosto).

Complessivamente nell'arco dell'anno sono state ricevute 75 domande di autorizzazione (il numero più alto mai registrato fino a questo momento) e 163 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 2013, a seguito delle note vicende riguardanti il cosiddetto "metodo Stamina", la Commissione ha discusso approfonditamente sui criteri che dovrebbero essere seguiti per la sperimentazione di terapie cellulari. Da tale discussione è scaturito il proposito di pubblicare sui siti di ISS e AIFA i requisiti (in termini di razionale, evidenze precliniche, modalità di preparazione, ecc.) identificati al riguardo dalla Commissione.

Attività programmata 2014

Anche in conseguenza del trasferimento di competenze sopra descritto, nel corso del 2014 dovrà essere riorganizzata l'attività relativa alla gestione della banca dati di terapia genica e cellulare somatica.

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

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

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

La stazione criogenica è composta da cinque contenitori di azoto liquido, di cui due contengono campioni biologici immersi in azoto liquido (temperatura di -196°C) e tre contengono campioni biologici in vapori di azoto liquido (temperatura di -132°C). Sono disponibili sei freezer a -80°C che contengono campioni di siero, plasma e *buffy coat* in *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.

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

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

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

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

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

Al momento attuale afferiscono alla banca biologica del CNESPS i campioni biologici di diversi studi epidemiologici longitudinali:

- 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 1987 al 2012;

- 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.
- 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 (DNA da saliva, N gemelli=1550; *buffy coat*, siero e plasma, N gemelli=450) appartenenti a 2000 gemelli.
- 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.
- 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 *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI).

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

Resoconto attività 2013

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

Nel 2013 il progetto PICCOLI+ ha arruolato 800 mamme con i rispettivi bambini e la banca biologica si è arricchita di ulteriori 18000 campioni biologici.

Nell'ambito del Progetto MENO-SALE-PIÙ-SALUTE sono stati stoccati 6256 campioni biologici di siero, plasma, *buffy coat* ed emazie in azoto liquido e di 425 urine delle 24 ore in freezer a -80°C di popolazione generale residente a Torino. Tali campioni contribuiscono anche allo studio SPoTT (Sorveglianza sulla Salute della Popolazione nei pressi del Termovalorizzatore di Torino), coordinato dal Dipartimento Integrato della Prevenzione - ASLTO1.

Sono stati inviati 8286 campioni di siero e di plasma ad Amburgo per le analisi relative al progetto BIOMARCARE.

La banca è entrata a far parte della rete italiana del BBMRI-IT e come tale nell'ERIC-banche biologiche; i rappresentanti della banca biologica del CNESPS hanno partecipato al kick-off meeting del BBMRI-IT che si è svolto a Verona l'8 ottobre 2013; nell'occasione è stato presentato il Progetto Piccoli+. Il Progetto Piccoli+ è stato presentato anche alla riunione annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia.

Attualmente la banca biologica consta di circa 285.000 aliquote di campioni biologici (12.000 aliquote di urine; 265.000 aliquote comprensive di siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate; 4.500 aliquote di DNA; 7.000 aliquote di frammenti di cordone ombelicale; 2.500 cartoncini di carta bibula con spot di sangue dal tallone).

Attività programmata 2014

Si provvederà al mantenimento e alla manutenzione della banca biologica.

L'arricchimento della banca biologica prevede per il 2014 l'arruolamento di altre 500 coppie mamma-bambino nell'ambito del progetto Piccoli+ e di 400 soggetti estratti dalla popolazione generale di età 35-74 anni residenti a Bergamo e a Reggio Calabria nell'ambito del progetto MENO-SALE-PIÙ-SALUTE.

La biobanca del CNESPS entrerà a far parte del progetto europeo BBMRI-LP, catalogazione degli studi longitudinali comprensivi di banca biologica.

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

Sequenziamento DNA

La tecnica del sequenziamento del Dna ha profondamente cambiato la natura della ricerca medica e biomedica e rappresenta il metodo d'elezione per l'identificazione di variazioni di sequenza del DNA. In ISS è presente un GS FLX System (GS-FLX-TITANIUM 454). Si tratta di un sistema di sequenziamento in parallelo a elevata capacità elaborativa che permette di avere in tempi molto rapidi un numero molto elevato di sequenze del campione.

L'elevata velocità di elaborazione, la possibilità di analizzare contemporaneamente una grande quantità di campioni rendono la tecnica di pirosequenziamento estremamente versatile per numerose applicazioni.

La grande mole di dati prodotti ha reso necessario lo sviluppo e l'implementazione di infrastrutture hardware e software in grado di gestire la notevole quantità di dati. L'elaborazione dei dati avviene in tre fasi successive:

- acquisizione;
- elaborazione;
- analisi.

Ogni fase è gestita da una o più specifiche applicazioni, Per rendere operativo lo strumento e consentire la fase di elaborazione del segnale e la fase di analisi dei dati è stato installato un

cluster virtuale, basato su hardware HP Blade. La necessaria potenza di calcolo è resa disponibile dall'impiego di 32 vcpu, 64 Gb di memoria RAM e uno storage SAN di circa 4 Terabyte. Su tale infrastruttura è stata installata la versione off-instrument del software.

Resoconto attività 2013

Sono state messe a disposizione risorse per la conservazione dei dati ad alta affidabilità ed è stato predisposto un'infrastruttura che semplifica la gestione di sequenziamenti provenienti anche da altre fonti che non sia il *GS FLX System*.

Dato l'alto costo di un singolo sequenziamento, è stata posta la massima attenzione alla problematica della salvaguardia e sicurezza dei dati.

Vengono effettuati backup periodici dei dati acquisiti, che vengono custoditi in duplice copia in una apposita cassaforte ignifuga, situata presso la sede di Via Giano della Bella.

Continua la valutazione per la gestione in sicurezza e affidabilità delle problematiche di scambio dei dati scientifici tra l'Istituto e i partner coinvolti nel progetto.

È in fase avanzata l'ampliamento della velocità della rete dati, che deve garantire il trasferimento di centinaia di gigabyte di informazione necessaria alle operazioni precedentemente descritte tenendo conto che i sequenziamenti provengono da diverse fonti, interne ed esterne.

Analisi immagini

Il rapido sviluppo tecnologico relativo alla diagnostica per immagini ha portato ad una grande trasformazione delle problematiche ad essa legate.

In ISS sono presenti numerose immagini diagnostiche che sono state raccolte nell'ambito della raccolta dati legata ai Registri di patologia, trial clinici, ecc., in particolare di: risonanze magnetiche, mammografie, ecografie. Tali immagini sono corredate informaticamente di una grande mole di dati inerenti il soggetto cui si riferiscono.

Da un punto di vista informatico vengono analizzati e resi disponibili programmi che contengono strumenti per l'analisi delle immagini e programmi di statistica per l'analisi dei dati nonché sviluppo di tool finalizzati al conseguimento di obiettivi specifici.

Data l'importanza delle informazioni raccolte viene inoltre posta particolare attenzione, come già previsto sul sequenziamento, alla salvaguardia e alla sicurezza dei dati.

Banche dati

Per le banche dati si agisce su due direttrici, da un lato per quelle in ambito demografico caratterizzate da una grande quantità di dati, reperendo, adattando e sviluppando strumenti di gestione di grandi moli di dati nell'ottica del warehouse e del data mining. Per le altre banche dati si opera attraverso un'attività di normalizzazione dei dati al fine da consentire l'interoperabilità tra gli stessi e renderli disponibili alla comunità scientifica in forma standardizzata.

Attività programmata 2014

Nel prossimo anno si proseguirà nell'attività di manutenzione e sviluppo dell'infrastruttura informatica per facilitare il trasferimento, la conservazione e l'elaborazione di questa massa ingente di dati. Il costo di reperimento dei dati è notevole per cui va particolarmente curata la conservazione al fine di garantire il recupero nonché il riutilizzo delle informazioni anche in altri ambiti. Verranno integrate le grandi moli di dati disponibili a *package* di statistica per facilitarne l'analisi.

Nell'ambito di una ricognizione sulle necessità di utilizzo della bioinformatica da parte delle strutture dell'ISS verranno implementati i servizi di *cloud computing*: SaaS (*Software as a Service*), DaaS (*Data as a Service*), HaaS (*Hardware as a Service*), PaaS (*Platform as a Service*), IaaS (*Infrastructure as a Service*). Verrà data la precedenza, in base alle richieste, alle risorse di memoria e alle risorse di calcolo.

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

La caratterizzazione dei ceppi infettanti di Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) circolanti in Italia è essenziale per poter stimare l'eterogeneità dei ceppi infettanti, la relazione con i fenotipi clinico-patologici, le differenze tra i ceppi associati con EST ad eziologia diversa. Si tratta di informazioni di grande rilevanza per scopi epidemiologici, diagnostici e di prevenzione. I protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su topi in seguito all'inoculazione di tessuto infettante da soggetti con TSE. Nel progetto si prevede di approfondire la caratterizzazione di EST umane e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi in topi. Verranno, inoltre, caratterizzati i ceppi associati a particolari sindromi cliniche umane e animali che potrebbero essere correlati tra di loro e nascondere un elevato potenziale di trasmissibilità.

Resoconto attività 2013

Durante il 2013 abbiamo continuato la caratterizzazione in topi transgenici umanizzati del ceppo italiano di BASE e il ceppo associato ad un caso di MCJ sporadica caratterizzato da spiccata amiotrofia. 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 TSE a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle TSE e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

Attività programmata 2014

Durante il 2014 concluderemo la caratterizzazione in topi transgenici umanizzati del ceppo italiano di BASE e del ceppo associato ad un caso di MCJ sporadica caratterizzato da spiccata amiotrofia. I risultati saranno confrontati con quelli ottenuti nella trasmissione della BSE e dei 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 dispositivi medici, 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 2013

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

- prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di dispositivi medici. Nel corso del 2013 sono stati emessi 69 certificati di tipo e 79 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 2013 sono stati emessi 56 pareri;
- controllo sui dispositivi medici 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 dispositivi medici prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi *ad hoc*. Nel corso del 2013 sono state evase tre pratiche NAS.
- attività di supporto al rilascio del marchio CE sui dispositivi medici. 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 2013 sono state effettuate due 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 dispositivi medici nell'ambito di due accordi di collaborazione stipulati con il Ministero della Salute. In tali accordi è stata effettuata un'attività di formazione per alcune unità di personale. Tale formazione è propedeutica all'effettuazione di ispezioni di verifica sui dispositivi medici 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 dispositivi medici presenti sul territorio italiano. Nel corso del 2013 sono state effettuate 26 ispezioni.

Attività programmata 2014

Nel corso del 2014 continuerà l'attività di certificazione dei dispositivi medici 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 dispositivi medici. Tale valutazione riguarderà: l'esame di protocolli di

sperimentazione clinica di dispositivi medici innovativi, l'esame di report di incidenti o quasi incidenti sui dispositivi medici; l'esame di pratiche riguardanti problematiche sui dispositivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS alla commissione CUD e al CSS, e infine la consulenza in termini di pareri alle regioni e in generale a tutti gli organi del servizio sanitario nazionale.

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 2014 l'attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici che si espletterà 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 e 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 aree 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);