

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 ipotiroidi 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.

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 dall'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'imaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide che li caratterizza, o anche di forme permanenti della patologia.

Resoconto attività 2013

L'attività dell'RNIC nell'anno 2013 è stata prevalentemente dedicata a:

- 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;
- avanzamento dello studio finalizzato all'analisi delle variazioni spaziali della distribuzione del TSH alla nascita, quale indicatore di specifiche esposizioni a fattori di rischio ambientale (carenza iodica, *endocrine disruptors*);
- completamento dei lavori dello Steering Committee, istituito dalla *European Society for Pediatric Endocrinology* e a cui ha partecipato anche l'ISS, per la stesura di un documento di consenso sullo *screening* e il management clinico del bambino con ipotiroidismo congenito. I lavori di questa Consensus hanno portato alla pubblicazione di linee guida per la realizzazione di un modello procedurale di riferimento per l'ottimizzazione di programmi già attivi, e per la realizzazione di nuovi programmi in quei Paesi non ancora provvisti di un programma di screening, cura e follow-up per l'ipotiroidismo congenito;
- completamento dello studio finalizzato all'analisi degli effetti della riduzione del *cut-off* del TSH, procedura adottata in molti centri di screening italiani e di altri Paesi; lo studio ha dimostrato come la riduzione del *cut-off*, migliorando la sensibilità del metodo di screening, abbia consentito di portare alla diagnosi, e quindi alla tempestiva istituzione della terapia sostitutiva, un 22% di casi di ipotiroidismo congenito permanente (prevalentemente con

ghiandola in sede ma anche con disgenesia tiroidea) che prima, con *cut-off* più alti, venivano perduti allo screening.

Attività programmata 2014

L'attività dell'RNIC prevista per il 2014 verrà dedicata a:

- 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;
- avanzamento dello studio finalizzato alla stima del rischio di IC permanente e transitorio nei bambini pretermine e/o di basso peso alla nascita;
- attivazione di uno studio che analizzi il ruolo di diversi fattori che, in aggiunta alla riduzione del *cut-off* del TSH, hanno contribuito ad aumentare l'incidenza di ipotiroidismo congenito in Italia e nel resto del mondo;
- attivazione di uno studio che analizzi il ruolo dell'esposizione a ftalati sulla funzione tiroidea alla nascita in neonati ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale che presentano un alto rischio di forme transitorie e permanenti di ipotiroidismo congenito;
- organizzazione di un convegno nazionale sull'ipotiroidismo congenito durante il quale verranno affrontati i temi più attuali e controversi sulla patologia, con la partecipazione dei più importanti esperti nazionali nel campo dell'endocrinologia pediatrica e dell'ipofunzione tiroidea neonatale.

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 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.

Resoconto attività 2013

Il ceppo isolato in prevalenza, sia dall'ambiente che dall'uomo, continua ad essere nel 100% dei casi *Legionella pneumophila*. La diagnosi sierologica, come documentato in letteratura,

poche volte rivela una sieroconversione. L'antigene urinario si è rivelato in una nostra esperienza condotta con casi verificatisi in un ospedale romano un test poco sensibile.

Abbiamo evidenziato, infatti, una falsa epidemia in cui erano stati diagnosticati 18 casi comunitari di cui poi attraverso una attenta analisi dei dati microbiologici e clinici sono risultati confermati soltanto 9. Ciò è stato causato in parte dalla inesperienza degli operatori nell'effettuare il test e in parte dall'uso di un kit difettoso. La ditta produttrice dello stesso infatti, attraverso il Ministero della Salute, ha poi diffuso un'allerta in cui suggeriva di rivedere le diagnosi di casi di legionellosi effettuate con kit di antigene urinario appartenenti ad alcuni lotti.

Questa esperienza, in cui noi abbiamo verificato l'esito di 4 campioni di urine (purtroppo non ne hanno forniti altri), ha messo in evidenza come l'azione concertata di una buona sorveglianza epidemiologica locale e nazionale abbia potuto evidenziare un fenomeno ancor prima che la ditta produttrice se ne accorgesse e che potesse diffondere tale informazione globalmente.

Abbiamo inoltre effettuato 5 confronti genomici, mediante *Amplified restriction Fragment Length Polymorphisms* (AFLP) e *Sequence-Based Typing* (SBT), di casi di legionellosi in cui ci è stato inviato il ceppo umano con i ceppi ambientali della possibile fonte di infezione.

Abbiamo partecipato inoltre a un controllo di qualità per la quantificazione e l'identificazione di *Legionella* in campioni d'acqua e due 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 2 per l'analisi mediante real time PCR di campioni simulati di origine clinica.

Abbiamo inoltre terminato, per quanto riguarda la parte dei campioni simulati, lo studio comparativo dei tre metodi utilizzati per la rilevazione di legionella in campioni d'acqua (coltura qReal Time PCR e v Real time PCR) in collaborazione con 7 laboratori italiani di cui la maggior parte sono di riferimento regionale.

In un preliminare resoconto abbiamo rilevato:

- una buona omogeneità dei dati di tutti i laboratori;
- il confronto della qPCR vs la coltura ha confermato la già nota maggiore sensibilità della qPCR rispetto alla coltura;
- sebbene il trattamento al calore a 55°C abbia prodotto una riduzione di CFU di *Legionella* rispetto ai campioni non trattati, la vPCR eseguita sugli stessi campioni non è stata in grado di rilevare questa differenza.

I ceppi di origine umana e ambientale inviati nel 2012 al *National Reference Laboratory for Legionella* olandese ad Haarlem per una tipizzazione mediante *microarray* sono stati analizzati ma i pattern utilizzati non hanno reso possibile una predizione l'origine del ceppo. Sono in corso ulteriori analisi.

L'analisi effettuata sui ceppi isolati in 18 strutture turistico recettive di Molveno ha evidenziato che tutti i ceppi hanno lo stesso profilo AFLP e lo stesso ST. Sono in corso prove per valutare se questo ceppo tipico di questa zona sia più virulento rispetto ad altri ceppi utilizzati come controllo. Le analisi sulle altre zone ad elevata incidenza di casi (Ischia e Gargano) sono in corso.

Attività programmata 2014

Nel 2014 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 (già iniziato negli anni precedenti ma diminuito a causa dell'espletamento del progetto di ricerca finalizzata) utilizzando l'esame colturale e la quantitative (q) PCR.

Lo studio di confronto dei metodi colturale, q PCR e v PCR proseguirà per i campioni ambientali prelevati su due ospedali.

Nel 2014, se verrà designato il laboratorio dall'ECDC, parteciperemo ancora a 2 controlli di qualità /anno per la quantificazione e l'identificazione di *Legionella* in campioni d'acqua e 4 controlli di qualità / anno per la diagnosi di legionellosi mediante antigene urinario, (External 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 (SBT, *sequence based typing*) e per la ricerca di legionella in campioni clinici mediante *Real Time PCR*.

Avremo inoltre gli altri risultati del microarray appena messi a punto gli altri geni da investigare e integrare queste informazioni con quelle che già abbiamo sulla nostra ceppoteca. Inoltre verranno investigate le caratteristiche di ceppi di legionella ambientali di Ischia e del 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 della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (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 e 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 della 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 *Gazzetta Ufficiale* n. 8 del 10 gennaio 2002).

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante MCJ;
- stimare l'incidenza della 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 la MCJ;
- valutare i test diagnostici per la MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test).

Il Registro della 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 della 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 della 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 G.U. n.75 del 31-3-2003.

Resoconto attività 2013

Nel 2013 sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 234 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 234 segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi con sospetto clinico per un iniziale inquadramento diagnostico secondo i criteri di definizione di caso stabiliti dall'UE; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno inoltre aggiornato i casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate;
- la classifica clinica delle 234 nuove segnalazioni: MCJ certa in 29 casi, MCJ probabile in 66 casi, MCJ possibile in 28 casi, casi genetici in 24 casi, altra diagnosi in 20 casi.
- sono stati visitati personalmente dal neurologo del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 10 nuovi casi sospetti ed è stato somministrato ai pazienti o a i loro parenti un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare;
- 13 dei 234 casi segnalati sono stati i pazienti di età inferiore a 50 anni: 3 casi genetici, 2 casi MCJ probabile sporadica e 8 casi con altra diagnosi clinica o in osservazione (3 casi con diagnosi alternativa di encefalite disimmune, un caso con diagnosi di malattia di parkinson ad esordio precoce); uno dei casi segnalati è stato un sospetto di variante della MCJ; 2 dei 13 casi sono stati visitati dal Neurologo del Registro;

- sono stati visionati i tracciati elettroencefalografici in 97 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di RMN di 27 casi segnalati;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 25 casi sospetti di MCJ;
- sono state effettuati sui casi sporadici anche gli esami su materiale cerebrale congelato per la caratterizzazione all'immunoblot della proteina patologica PrPTSE (*typing*) secondo la classificazione molecolare proposta da Parchi e collaboratori;
- si è proceduto alla valutazione dei casi segnalati in base alla clinica, agli esami strumentali e di laboratorio secondo i criteri adottati in ambito europeo e quindi alla loro classificazione definitiva;
- si è provveduto all'aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del registro della 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/>);
- è stato segnalato al Centro Nazionale Sangue un caso di donatore segnalato al Registro con sospetto di MCJ per informazioni su l'utilizzo del sangue e successiva comunicazione all'AIFA;
- si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2013;
- è stato elaborato un parere per il CNS che ha richiesto la classificazione dei casi con sospetto di MCJ che risultano donatori di sangue;
- sono stati elaborati 9 pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per il risarcimento previsto per i casi di variante MCJ previsto dal DM del 12 marzo 2003, *Gazzetta Ufficiale* n. 75 del 31/3/2003;
- sono stati richiesti ed effettuati 78 esami su *liquor* e sangue dei casi segnalati al Registro con sospetto di MCJ;
- la collaborazione per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquido cefalo-rachidiano è continuata anche nel 2013 con l'esecuzione con altri Paesi europei del quarto “*Ring-trial*” coordinato dall'Università di Gottingen;
- si è continuata la collaborazione con centri italiani ed europei per la messa a punto del test RT_QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP nel *liquor*;
- si è avviata la collaborazione con l'Università di Verona e l'Ospedale Maria Vittoria di Torino per la messa a punto del test RT_QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sul *brushing* della mucosa olfattoria.

Attività programmata 2014

Durante il 2014 verranno portate avanti tutte le attività in corso nel 2013. In particolare si procederà al follow-up dei casi segnalati negli anni precedenti e all'inquadramento diagnostico dei nuovi casi che saranno segnalati nel corso del 2014. Per la messa a punto di nuovi test diagnostici sarà invece incrementata l'attività che riguarda la messa a punto del test RT_QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sul *brushing* della mucosa olfattoria.

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 (PMA), 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 allo *European IVF Monitoring consortium* (EIM) e, tramite quest'ultimo, all'*International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies* (ICMART).

Organizza corsi di formazione su sistemi di rete per la diffusione della cultura della preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche e delle sue metodiche.

Resoconto attività 2013

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 2011;
- 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.
- preparazione entro il 28 febbraio della relazione al Ministro della Salute;

- implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2012;
- realizzazione del corso ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche “Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche” in collaborazione con l'Università di Torino;
- implementazione e diffusione delle schede dati e dei profili di caratterizzazione dei centri attraverso il sito web del Registro www.iss.it/rpma;
- avviamento, gestione e monitoraggio 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”;
- collaborazione al “Progetto Salute e Benessere Dei Giovani”, con la consulenza scientifica alle domande sulle problematiche inerenti l'affettività e la sessualità dei giovani utenti, tramite lo strumento della chat line del sito www.chiediloqui.it
- implementazione dei contenuti scientifici dell'area “Affettività e sessualità” del sito web www.chiediloqui.it.

Attività programmata 2014

- Raccolta dati sui trattamenti di PMA relativa all'anno 2012.
- Valutazione delle nuove variabili alla luce dei risultati ottenuti dalla raccolta dati relativa all'anno 2011.
- Riunione con esperti nazionali di PMA per la preparazione della relazione al Ministro della Salute.
- Preparazione della relazione al Ministro della Salute.
- Visita di audit e monitoraggio per valutazione delle procedure di raccolta e analisi dei dati, da parte del prof. Karl Nygren, ex *chairman* dell'EIM (*European IVF Monitoring Consortium*), il registro europeo della PMA.
- 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).
- Censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche.
- Organizzazione e realizzazione di corsi ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche “Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche” da realizzare in collaborazione le Regioni e con istituti universitari/IRCCS/aziende ospedaliere che offrono percorsi dedicati/integrati per la Preservazione fertilità nelle pazienti oncologiche.
- Organizzazione di un workshop con oncologi e medici della riproduzione per l'elaborazione del consenso informato per il trattamento di pazienti oncologici.
- Diffusione dei profili di caratterizzazione dei centri.
- Prosecuzione dei progetti di ricerca.
- Progetto Salute e Benessere Dei Giovani.
- 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.

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-morbidity tra più patologie e stabilire se e in quale misura tale co-morbidity 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 2013) 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.

In collaborazione con il Ministero della Salute l'RNG sta sviluppando una campagna di informazione a livello nazionale per promuovere la partecipazione attiva dei gemelli italiani all'RNG attraverso le nuove tecnologie di comunicazione.

Nell'ottica di sfruttare le potenzialità del registro, non solo per la ricerca eziologica, all'inizio del 2013 è stato avviato un arruolamento sistematico dei gemelli residenti nei comuni con più di 8.000 abitanti della regione Friuli-Venezia Giulia. Circa 3.500 coppie di gemelli di

tutte le età, individuate attraverso le anagrafi comunali, sono state contattate per partecipare al registro e costituire una coorte da seguire longitudinalmente per indagini sociosanitarie. Oltre al consenso per il trattamento dei dati forniti direttamente dai gemelli, è stata richiesta ai partecipanti una precisa autorizzazione per il *linkage* ai loro dati sanitari correnti gestiti dalla regione. In questo modo, nel pieno rispetto della normativa vigente, si potrà accedere ad alcuni dati dei certificati di assistenza al parto, delle dimissioni ospedaliere, delle prescrizioni farmaceutiche, degli accessi al pronto soccorso. Potendo disporre del consenso individuale al trattamento dei dati i) autoriferiti, ii) rilevati direttamente in *examination surveys* e iii) provenienti da fonti sanitarie correnti, la popolazione gemellare afferente all’RNG potrebbe costituire una “popolazione sentinella”, osservatorio per la valutazione dei bisogni sociosanitari della popolazione generale.

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 2013

Benessere psicologico

Continua l’intensa attività di ricerca dell’RNG sul benessere psicologico e sulla sua correlazione con parametri biologici rilevanti per la salute. È iniziato uno studio sull’interazione tra fattori genetici e eventi psico-sociali stressanti nell’insorgenza delle psicosi. Sono stati completati due studi sulla relazione di alcune caratteristiche della personalità legate al temperamento e al carattere con tratti di tipo schizofrenico e con tratti tipo autistico.

Si sta anche portando a termine uno studio sull’associazione tra il livello di benessere psicologico e misure di rischio cardiovascolare e aterosclerotico, in cui emerge l’associazione significativa tra un più alto livello di autostima e una ridotta rigidità arteriosa.

Allergie

Proseguono gli studi dell'RNG sull'eziologia dei disturbi respiratori e allergici, con particolare riferimento all'asma e alla rinite.

È in corso l'analisi dei dati sull'asma e sulla rinite allergica da pollini e da cause diverse dal polline su un campione di 1400 coppie di gemelli ai quali è stato somministrato un questionario postale sui disturbi allergici.

I risultati suggeriscono una sostanziale correlazione genetica tra le patologie, a favore dell'ipotesi sull'esistenza di un comune fenotipo atopico.

Neonatologia/pediatria

Si è conclusa la fase di raccolta dati per il progetto riguardante l'assunzione di acido folico come fattore di rischio per le gravidanze gemellari. Sono state arruolate circa 400 mamme di gemelli, circa 300 mamme di non gemelli e raccolti circa 500 campioni di saliva da cui è stato estratto il DNA e sono stati genotipizzati 48 SNP che coinvolti con il metabolismo dell'acido folico e/o con la gemellarità.

Continua lo studio di follow-up di gemelli arruolati alla nascita con circa 360 coppie arruolate e i dati relativi al FU per per circa un terzo di queste. Lo studio di coorte è stato incluso nella rete europea di studi di coorte di nuovi nati (www.birthcohorts.net) e ha ottenuto un finanziamento dalla Fondazione Chiesi Onlus tramite un bando di ricerca pubblico.

Sono stati analizzati i dati sulle infezioni respiratorie precoci stimato l'effetto che l'esposizione al fumo passivo nei primi 2 anni di vita ha sul peso relativo di geni e ambiente nello sviluppo di queste patologie.

Biobanking, privacy ed etica della ricerca

Sono stati analizzati i dati raccolti nell'indagine sulla *willingness* l'*attitude* alla ricerca e alla donazione di campioni biologici a cui hanno partecipato circa 1800 gemelli. L'analisi si è focalizzata sulla "attitudine pragmatica" al *biobanking* che è risulta prevalente, a conferma del dato riscontrato nel precedente studio pilota. Il metodo gemellare ha smentito l'ipotesi emersa nel pilota di una influenza "genetica" nel manifestare una attitudine pragmatico/utilitaristica alla donazione per ricerca, deponendo, invece, per un maggior peso delle esperienze socio-culturale del singolo individuo nel determinare questa "qualità" dell'attitudine.

Le indagini KAP applicate al *biobanking* mirano, oltre che a disegnare il profilo dei donatori, anche a fornire elementi che possano essere utili per diffondere la cultura della ricerca scientifica e della donazione di materiale biologico nel settore biomedico.

I risultati dello studio sono state riportate in un lavoro inviato alla rivista americana *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*.

Attività programmata 2014

Benessere psicologico

Si concluderà il reclutamento dei gemelli in Friuli-Venezia Giulia e in alcune aree della Lombardia per lo studio sulle psicosi; si prevede anche di iniziare analisi preliminari per stimare la componente genetica e ambientale di alcuni tratti psicotici, e per selezionare eventuali coppie di gemelli discordanti per rischio di psicosi da sottoporre successivamente a valutazioni cliniche, genetiche, epigenetiche, immunologiche e di imaging. Inoltre, sarà completato e inviato per la pubblicazione sia l'articolo sulla relazione tra personalità e tratti di tipo autistico, sia l'articolo sull'associazione tra benessere psicologico e rischio cardiovascolare e aterosclerotico. Sarà anche presentata una proposta di progetto per la ricerca finalizzata riguardante i correlati immunologici del benessere psicologico.

Neonatologia/pediatria

Il progetto riguardante l'assunzione di acido folico vedrà l'analisi congiunta dei dati da questionario con i data genetici ottenuti nel 2013.

Per quanto riguarda lo studio MUBICOS, i centri che già partecipavano al progetto continueranno con la raccolta dei dati di follow-up e con l'arruolamento di nuovi nati. In particolare verrà iniziato il progetto "Velocità di crescita nel primo anno di vita e "wheezing" a 3 anni: "nature or nurture"? Il progetto vuole indagare l'associazione fra la velocità di crescita nel primo anno di vita e l'outcome respiratorio a 3 anni, sfruttando l'approccio gemellare che permette di pesare il ruolo di fattori condivisi (es. esposizioni materne in gravidanza), individuali e genetici.

Invecchiamento

Nelle città di Roma, Perugia e Padova verrà condotta la seconda fase dello studio sull'ereditabilità dell'aterosclerosi che prevede il follow-up dei gemelli che avevano partecipato al baseline. I risultati della prima fase hanno prodotto 6 *paper* pubblicati su riviste internazionali ad alto IF.

Biobanking, privacy ed etica della ricerca

Vista l'importanza sempre più crescente delle biobanche per la ricerca in ambito europeo e internazionale e soprattutto la mancanza di ricerca empirica nel nostro Paese sui temi della *privacy* e dei *concern* dei donatori per le biobanche di popolazione, si ritiene importante approfondire la ricerca su queste tematiche. Per il 2014 è in previsione l'analisi di molti dati che derivano dalla indagine KAP del 2012, per degli endpoints non ancora investigati (profilo socio-culturale dei donatori, preferenze rispetto il consenso informato; preoccupazioni sul destino dei campioni ecc.; opinioni rispetto la tutela dei dati personali e dei campioni).

Inoltre, si svilupperà l'analisi dati anche per quanto riguarda l'indagine sull'empatia e donazione. Per indagare, cioè, quanto una positiva attitudine alla ricerca e alla donazione di campioni si accompagni ad una specifica percezione della qualità della propria vita, del proprio benessere psico-fisico e alla capacità di provare comprensione per gli altri (empatia).

Nel corso del 2014, la partecipazione a progetti internazionali sulla genomica e l'epigenomica, richiederà un approfondimento dei temi di interesse in questo settore. In particolare, si intende avviare un nuovo filone di ricerca sull'etica nel settore dei test genetici, sul significato e il valore conoscitivo dei test, e quindi su quello dei risultati e della comunicazione ai donatori.

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.

Il 25 febbraio 2013, è stato svolto il Convegno nazionale "Il Registro Nazionale e i Registri Regionali ed Interregionali delle Malattie Rare" un'intera giornata per illustrare e discutere insieme le numerose iniziative regionali intraprese per realizzare il Registro nazionale e i Registri regionali dedicati alle malattie rare.

Inoltre è stato pubblicato il primo Report sulle attività svolte dal RNMR e registri regionali/interregionali.

Taruscio D (Ed.). Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle malattie rare. Rapporto anno 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011 (Rapporti ISTISAN 11/20).

Resoconto attività 2013

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l'art.3 del dm n. 279/2001, è uno strumento scientifico-istituzionale con importanti potenzialità, in grado di fornire informazioni utili al miglioramento della governance della Rete nazionale sia a livello nazionale, sia a livello regionale. La sua gestione ottimale, pertanto, può avere forti ricadute anche sulle capacità assistenziali dell'intero sistema. Ad oggi, anche se formalmente tutte le Regioni hanno istituito i Registri regionali o interregionali, la loro copertura sul territorio non è omogenea e così pure la qualità dei dati raccolti.

Durante questo periodo, sono state realizzate le seguenti attività:

- Aggiornamento tecnologico della struttura informatica del RNMR:
 - revisione della Grafica e del Logotipo del RNMR, navigabilità e usabilità.
 - Sviluppo del gestionale web di arruolamento del RNMR che verrà utilizzato anche per gestire gli accessi a tutti i registri di Patologia specifica.
 - Revisione delle basi dati degli applicativi RNMR e dei registri di Patologia.
- Realizzazione di corsi di formazione agli operatori regionali impegnati nelle attività di registrazione dei casi.

- Valutazione della fattibilità di integrare il rnmr con altri flussi informativi nazionali:
 - linkage con il flusso informativo della banca dati “Mortalità.
 - Linkage con il flusso informativo Monitoraggio della rete di assistenza (MRA) del Nuovo Sistema Informativo Sanitario.
- Aggiornamento della classificazione delle patologie rare esentate (comprese quelle incluse nell’aggiornamento al DM 279/2001):
 - codificare le patologie rare esentate del D.M 279/2001 e delle 109 “nuove” patologie rare con il sistema internazionale di classificazione ICD 10 OMS versione 2010.

Il 25 febbraio 2013, è stato svolto il Convegno nazionale “Il Registro Nazionale e i Registri Regionali ed Interregionali delle Malattie Rare” un’intera giornata per illustrare e discutere insieme le numerose iniziative regionali intraprese per realizzare il Registro nazionale e i Registri regionali dedicati alle malattie rare.

Attività programmata 2014

L’attività del 2014 verterà sui seguenti punti:

- migliorare la definizione la codifica delle variabili raccolte dall’RNMR e dai registri regionali/inter-regionali.
- Migliorare la struttura informatica dell’RNMR.
- Migliorare del sistema di governance del sistema di sorveglianza delle MR.
- Identificazione degli strumenti per il coinvolgimento delle Associazioni dei pazienti nel sistema di sorveglianza delle MR.

Ricerca per la salute globale

Nel corso degli ultimi cinquant’anni la ricerca biomedica e il miglioramento delle condizioni di vita (es in termini di accesso all’acqua potabile) ha condotto a una crescita straordinaria in termini di aspettativa e qualità della vita in quasi tutti i Paesi del Mondo. Purtroppo, questi benefici dello sviluppo e della medicina non sono stati equamente distribuiti, poiché persistono 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 9 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 (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 ed hanno riconosciuto una nuova urgenza ad iniziative di carattere sanitario, a livello globale. Gli Obiettivi di Sviluppo del Millennio 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*).

L'ISS, 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 disuguaglianze 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 sono state soprattutto HIV/AIDS, TBC, epatite, malattie trasmissibili pandemiche, le malattie neglette, le iniziative di capacity building dei sistemi sanitari e la ricerca operativa, nel Nord e nel Sud del mondo.

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: 1. collaborazione e assistenza tecnica alle Agenzie delle Nazioni Unite (UN) e con gli uffici specializzati dell'UE; 2. 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; 3. assistenza tecnica a Paesi in transizione economico-sociale; e infine, 4. 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. Ricordiamo soltanto l'opera dell'ISS nell'organizzare per la prima volta la conferenza mondiale sull'AIDS in Africa, a Durban nell'anno 2000, da dove è partita la grande battaglia per l'accesso universale alle cure per l'HIV. Tra l'altro, l'ISS, nel 2013 ha guidato la stesura delle nuove linee guida mondiali WHO sull'AIDS.

Ma l'impegno dell'ISS in questi settori ha riguardato 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. Va infine ricordato 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 ed 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 (es. lotta alla tubercolosi 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 esempi 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.

Il nuovo concetto di salute globale e il ruolo dell’ISS

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.

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 e 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 Obiettivi del Millennio (*Millennium Development Goals*, MDG), mentre nell’Africa subsahariana la lotta all’AIDS, alla tubercolosi 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 e 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