ATTI PARLAMENTARI

XVII LEGISLATURA

CAMERA DEI DEPUTATI

Doc. XXIX
n. 3

RELAZIONE

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

(Anno 2014)

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

Presentata dal Ministro della salute

(LORENZIN)

Trasmessa alla Presidenza il 27 luglio 2015

TIPOGRAFIA DEL SENATO

PAGINA BIANCA

INDICE

Lista degli acronimi IX

Prefazione XI

Parte 1
QUADRO DI RIFERIMENTO 1

Evoluzione organizzativa dell'Istituto 3
Profilo storico 3
Struttura organizzativa 4
Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo 5
L'Istituto Superiore di Sanità: dalla sanità alla salute 10
Accordi di collaborazione 10
Politica della ricerca in ISS 11
Attività di controllo, prevenzione, consulenza 17
Attività di formazione 21
Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica 30
Attività internazionali 33

Parte 2
ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI 39

Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria 41
Reparto Ambiente e traumi 43
Reparto Antiparassitari 45
Reparto Bioelementi e salute 46
Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale 47
Reparto Chimica tossicologica 49
Reparto Epidemiologia ambientale 50
Reparto Epidemiologia molecolare 51
Reparto Esposizione e rischio da materiali 52
Reparto Igiene delle acque interne 54
Reparto Igiene dell'aria 56
Reparto Meccanismi di tossicità 57
Reparto Microbiologia e virologia ambientale e wellness 59
Reparto Qualità ambientale e ittiocoltura 60
Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione 62
Reparto Suolo e rifiuti 62
Reparto Tossicologia genetica 64

Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze 66
Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative 67
Reparto Clinica diagnostica e terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale 68
Reparto Imaging molecolare e cellulare 71
Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso 71
Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare 72
Reparto Neurobiologia molecolare 73
Reparto Neurologia sperimentale 75
Reparto Neuroscienze comportamentali 76
Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia 77
Reparto Terapia genica e cellulare 78

Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare 81
Reparto Applicazioni cliniche delle terapie 83
Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica 85
Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche 86
Reparto Cellule staminali ed endotelio 86
Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi 86
Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche 88
Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate 88
Reparto Immunoregolazione 90
Reparto Immunoterapia sperimentale 91
Reparto Lipidi e arteriosclerosi 93
Reparto Metodologie trasfusionali 93
Reparto Oncologia medica 95
Reparto Oncologia molecolare 95

Dipartimento del Farmaco 96
Reparto Farmaci antitumorali 99
Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping 99
Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali 100
Reparto Farmacologia cardiovascolare 101
Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale 101
Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus 102
Reparto Farmacologia molecolare e cellulare 102
Reparto Farmacopea, qualità dei farmaci chimici, sicurezza dei prodotti cosmetici 103
Reparto Malattie degenerative, Invecchiamento e Medicina di genere 104
Reparto Qualità dei farmaci chimici: controllo e valutazione 104
Reparto Qualità dei farmaci chimici. Unità anticontraffazione 105
Reparto Ricerca per la salute del bambino 106
Reparto Sostanze naturali, medicine tradizionali 107
Reparto Valutazione pre-clinica dei farmaci e sperimentazioni cliniche di fase I 108

Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate 110
Reparto Epatiti virali 113
Reparto Epidemiologia 117
Reparto Immunità antinfettiva 117
Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche 121
Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche 124
Reparto Malattie immunomediate 125
Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali 126
Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale 127
Reparto Malattie virali e vaccini attenuati 127
Reparto Malattie virali e vaccini inattivati 128
Reparto Micosi superficiali e sistemiche 130
Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica) 131

Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare 134
Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica 136
Reparto Alimentazione 138
Reparto Alimentazione, nutrizione e salute 138
Reparto Contaminanti chimici negli alimenti 139
Reparto Dietetica 139
Reparto Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio 140
Reparto Invecchiamento legato all'alimentazione 140
Reparto Malattie da prioni e patologia comparata delle malattie infettive emergenti degli animali 141
Reparto Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana 141
Reparto Microrganismi e tecnologie alimentari 142
Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina 142
Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti 143
Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche 144
Reparto Tossicologia alimentare e veterinaria 144
Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti 145
Reparto Zoonosi virali 145

Dipartimento di Tecnologie e salute ... 147
Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti ... 158
Reparto Bioingegneria cardiovascolare ... 159
Reparto Biomateriali e materiali contaminanti ... 159
Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative ... 160
Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti ... 160
Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute ... 161
Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali ... 161
Reparto Modelli di sistemi complessi e applicazioni alla stima dei rischi ... 161
Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale ... 162
Reparto Radiazioni non ionizzanti ... 162
Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute ... 162
Reparto Tecnologie fisiche in biomedicina ... 163
Reparto Tecnologie per la biologia dei sistemi ... 163
Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche ... 163

Centro nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS ... 164
Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo ... 167
Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia ... 168
Reparto Patogenesi dei retrovirus ... 168
Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani ... 169
Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione) ... 169

Centro nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute ... 171
Reparto Epidemiologia clinica e linee guida ... 194
Reparto Epidemiologia dei tumori ... 201
Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari ... 204
Reparto Epidemiologia delle malattie infettive ... 209
Reparto Epidemiologia genetica ... 213
Reparto Farmacoepidemiologia ... 216
Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva ... 222
Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti ... 225
Reparto Salute mentale ... 229
Ufficio di Statistica ... 233
Centro operativo del Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita (RPMA) ... 237

Centro nazionale delle sostanze chimiche ... 239
Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio ... 247
Reparto Metodologie di valutazione e qualità dei laboratori ... 248
Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele ... 249
Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche ... 250

Centro nazionale per la Ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici ... 252
Reparto Prodotti biologici ... 254
Reparto Vaccini batterici ... 255
Reparto Vaccini virali ... 256

Centro nazionale Malattie Rare ... 258
Reparto Farmaci orfani ... 266
Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici ... 267
Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione ... 268
Reparto Test genetici ... 268

Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici (ONDICO) ... 269

Centro Nazionale Sangue ... 272
Area giuridico-amministrativa ... 289
Area sanitaria ... 290

Centro Nazionale Trapianti ... 292
Area analisi e valutazione statistiche ... 295
Area medica ... 295
Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali ... 295
Area sistema informativo trapianti ... 296

Servizio Biologico e per la gestione della sperimentazione animale 297
Settore I – Servizio Biologico 299
Settore II – Servizio Sperimentazione animale 300

Servizio Informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali 301
Settore I – Informatica 308
Settore II – Documentazione 308
Settore III – Biblioteca 309
Settore IV – Attività Editoriali 309

Uffici della Presidenza 310
Segreteria del Presidente 310
Ufficio per le Relazioni Esterne 312
Ufficio Stampa 313
Unità di bioetica 314

Direzione generale 316
Unità di Gestione Tecnica, patrimonio immobiliare, tutela della salute e sicurezza dei lavoratori 316
Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche 316
Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali 325

Parte 3
PROGETTI SPECIALI 339

Accordo di collaborazione Italia-USA 341
Malattie rare 341
Oncoproteomica 342
Archivi sostanze e preparati pericolosi 344
Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale 347
Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all'infrastruttura europea per la ricerca clinica (*European Clinical Research Infrastructures Network*, ECRIN) 349
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I 351
Banca di campioni biologici 353
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* 356
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia 357
Controllo dei dispositivi medici 358
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 359
EU Joint Action: Health Examination Survey 361
Il nodo nazionale di *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI) e la rete italiana delle biobanche 363
Il nodo nazionale di *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine* (EATRIS) e la rete italiana IATRIS 367
Il sistema di sorveglianza PASSI 370
Il volo di Pegaso 374
Incidenti in ambienti di civile abitazione 375
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali 377
Lotta al doping sportivo 384
OKkio alla salute 385
Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia 387
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga 390
Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISSai sensi delle direttive comunitarie 392
Piattaforma Italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER) 393
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta 396
Progetto EUROCARE 397

Programma di monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in selezionate popolazioni in Italia ... 399
Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV&AIDS ... 402
Programmi di prevenzione dell'infezione da HIV ... 405
Registro nazionale AIDS (RAIDS) ... 408
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita ... 410
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori ... 413
Registro nazionale degli ipotirojdei congeniti (RNIC) ... 416
Registro nazionale della legionellosi ... 418
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate ... 420
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 ... 423
Registro nazionale gemelli ... 426
Registro nazionale malattie rare ... 430
Ricerca per la Salute Globale ... 432
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) ... 436
Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA) ... 438
Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS ... 441
Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP) ... 443
Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario ... 445
Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net) ... 449
Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir ... 450
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiochirurgia ... 452
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti ... 454
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita ... 456
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini ... 458

Parte 4
ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI ... 463

Articoli di rivista ... 465
Monografie e contributi in monografie ... 513
Rapporti tecnici ... 516
Atti di congresso ... 525

PAGINA BIANCA

LISTA DEGLI ACRONIMI

Dipartimenti

AMPP	Ambiente e connessa prevenzione primaria
BCN	Biologia cellulare e neuroscienze
EOMM	Ematologia, oncologia e medicina molecolare
FARM	Farmaco
MIPI	Malattie infettive, parassitarie e immunomediate
SPVSA	Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare
TES	Tecnologie e salute

Centri

CNAIDS	Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro l'HIV/AIDS
CNE (o CNESPS)	Centro Nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute
CNMR	Centro Nazionale Malattie Rare
CRIVIB	Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici
CSC	Centro nazionale sostanze chimiche
CNS	Centro Nazionale Sangue
CNT	Centro Nazionale Trapianti
ONDICO	Organismo notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici

Servizi

SBGSA	Servizio biologico per la gestione della sperimentazione animale
SIDBAE	Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali

URE	Ufficio per le Relazioni Esterne

PAGINA BIANCA

PREFAZIONE

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

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

L'anno 2014 vede l'Istituto emergere nei ruoli tradizionali di promozione delle attività di ricerca e di sperimentazione, nella sempre maggiore incidenza delle funzioni di controllo, vigilanza, certificazione e nelle iniziative di formazione, suo terzo pilastro.

Ricerca, innanzitutto. Attuata attraverso programmi di studio e sperimentazioni cliniche effettuate in collaborazione con gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e le Aziende Ospedaliere (AO), essa è attestata dalle circa 900 pubblicazioni ospitate da riviste scientifiche di prestigio, tra cui *Chemical Reviews*, *Cell Stem Cell*, *PLoS Medicine*. La ricerca scientifica è al centro della missione dell'Istituto, è il suo cuore e batte al ritmo delle collaborazioni estere e dei riconoscimenti ottenuti in ambito internazionale, tra i quali l'accordo con i *National Institutes of Health* (NIH) americani, il primo del genere ad essere siglato con un istituto americano. Ma è anche una ricerca saldamente radicata al tessuto connettivo del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), del quale l'Istituto, in qualità di organo tecnico-scientifico, valuta gli esiti delle applicazioni terapeutiche in modo da stimolare la qualità nei servizi sanitari. È, infine, una ricerca ricca e articolata che apre il suo ventaglio a una molteplicità di collaborazioni con enti e istituzioni private nelle aree di eccellenza proprie dell'Istituto: la lotta all'AIDS, la ricerca contro il cancro, lo studio delle cellule staminali, la lotta alle malattie infettive, la malattia di Creutzfeldt-Jakob (*Creutzfeldt-Jakob Disease*, MCJ CJD), il mantenimento e lo sviluppo delle reti epidemiologiche e di sicurezza alimentare e ambientale.

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

I sette Dipartimenti sono strutture tecnico-scientifiche che realizzano, gestiscono e sviluppano attività omogenee di ricerca, controllo, consulenza e formazione nel quadro delle funzioni istituzionali attribuite all'Istituto e in conformità ai suoi obiettivi programmatici. Articolati a loro volta in Reparti, essi sono: Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria (AMPP); Biologia Cellulare e Neuroscienze (BCN); Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare (EOMM); Farmaco (FARM); Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate (MIPI); Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA); Tecnologie e Salute (TES).

Ad essi si aggiungono cinque Centri: il Centro Nazionale AIDS (CNAIDS) per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS, il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e

Promozione della Salute (CNESPS), il Centro Nazionale delle Sostanze Chimiche (CSC), il Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici (CRIVIB), il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR). Anch'essi articolati in Reparti, sono strutture tecnico-scientifiche che, come i Dipartimenti, realizzano, gestiscono e sviluppano attività di ricerca, controllo, consulenza e formazione, anche a carattere interdipartimentale, con funzione di coordinamento con le istituzioni esterne.

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

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

La presentazione dei dati relativi all'attività 2014 rispecchia la varietà e la ricchezza delle competenze delle varie strutture scientifiche dell'Istituto.

PARTE 1
Quadro di riferimento

PAGINA BIANCA

EVOLUZIONE ORGANIZZATIVA DELL'ISTITUTO

Profilo storico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Struttura organizzativa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo

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

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

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

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

- garantire a tutti l'equità del sistema, la qualità, l'efficienza e la trasparenza anche con la comunicazione corretta e adeguata;

- evidenziare le disuguaglianze e le iniquità e promuovere le azioni correttive e migliorative;
- collaborare con le Regioni per valutare le realtà sanitarie e per migliorarle;
- tracciare le linee dell'innovazione e del cambiamento e fronteggiare i grandi pericoli che minacciano la salute pubblica.

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

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

dipendenti dell'Istituto Superiore di Sanità, con l'istituzione del "Centro nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS"
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 271 del 21 novembre 2005);

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

economiche e, nell'ambito della Direzione generale, l'istituzione e l'organizzazione dell'Unità di gestione tecnica, patrimonio immobiliare e tutela della sicurezza e salute dei lavoratori
(*Gazzetta Ufficiale – Serie generale* n. 66 del 20 marzo 2009);

- DL.vo 27 ottobre 2009 n. 150: Attuazione della Legge 4 marzo 2009, n. 15, in materia di ottimizzazione della produttività del lavoro pubblico e di efficienza e trasparenza delle pubbliche amministrazioni: (09G0164), con l'istituzione di un Organismo indipendente di valutazione che sostituisce il servizio di controllo interno
(*Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario* n. 197 del 31 ottobre 2009);
- DL.vo 28 giugno 2012 n. 106: riordino dell'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito della riorganizzazione degli enti vigilati dal Ministero della Salute, a norma dell'articolo 2 della Legge 4 novembre 2010, n.183
(*Gazzetta Ufficiale* n. 170 del 13 luglio 2012).
- Decreto del Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze 24 ottobre 2014: Appprovazione dello Statuto dell'Istituto superiore di sanità, ai sensi dell'articolo 2 del decreto legislativo 28 giugno 2012, n. 106
(*Gazzetta Ufficiale* n. 268 del 18 novembre 2014).

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

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

Gli obiettivi principali del Programma consistono in:

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

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

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

Per quanto riguarda il terzo obiettivo, infine, saranno compiuti interventi ai fini dello scambio di conoscenze e pratiche ottimali nei settori ai quali la Comunità può apportare un reale plusvalore mediante la condivisione delle competenze di diversi Paesi, come nel caso delle

malattie rare o per quanto concerne i problemi transfrontalieri connessi alla cooperazione tra sistemi sanitari. Gli scambi riguarderanno anche gli aspetti sanitari legati al genere e la salute dei bambini. Saranno inoltre trattate altre problematiche di interesse comune per tutti gli Stati membri, come la salute mentale. Il terzo obiettivo comprenderà, infine, interventi atti ad estendere un sistema comunitario di vigilanza sanitaria e a mettere a punto indicatori e strumenti, nonché sistemi di divulgazione delle informazioni ai cittadini in forma comprensibile e facilmente consultabile, ad esempio attraverso il portale della salute.

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

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

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

Datata 19 febbraio 2009 è stata pubblicata la Risoluzione del Parlamento europeo sulla salute mentale che in primo luogo accoglie positivamente il Patto europeo per la salute mentale e il benessere e il riconoscimento della salute mentale e del benessere quale priorità d'azione fondamentale; e in secondo luogo sostiene con vigore l'invito alla cooperazione e alla promozione dell'azione tra le istituzioni dell'Unione Europea, gli Stati membri, le autorità regionali e locali e le parti sociali nei cinque ambiti prioritari, per la promozione della salute mentale e del benessere della popolazione:
- prevenzione della depressione e del suicidio;
- salute mentale tra i giovani e nell'ambito dell'istruzione;
- salute mentale sul luogo di lavoro;
- salute mentale degli anziani;
- lotta alla stigmatizzazione e all'esclusione sociale.

L'Istituto Superiore di Sanità: dalla sanità alla salute

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

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

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

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

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

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

Accordi di collaborazione

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

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

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

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

validità scientifica di tali iniziative per l'avanzamento delle conoscenze biomediche e la tutela della salute.

Politica della ricerca in ISS

L'impegno sul versante della ricerca a fini di tutela della salute pubblica, sancito dalla Legge di riforma 519/1973 come compito fondamentale dell'ISS, ha rappresentato negli anni un imperativo costante per l'ISS. Esso ha comunque dovuto cedere spazi progressivi di intervento ad attività di controllo, ispezione, vigilanza, consulenza, formazione, elaborazione di normativa tecnica e definizione di protocolli sperimentali per assicurare un'attenzione costante da parte dell'autorità centrale rispetto sia alle esigenze correnti che ai problemi emergenti del sistema sanitario pubblico.

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

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

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

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

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

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

1. Ambiente
2. Farmaci
3. Patologia infettiva
4. Patologia non infettiva

5. Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari
6. Sicurezza d'uso degli alimenti

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

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

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

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

Tali aree sono così identificate:

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

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

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

Sulla scia del processo di razionalizzazione dell'SSN promosso dai decreti legislativi di riforma 502/1992 e 229/1999, l'Istituto ha elaborato piani di ricerca in linea con le finalità del

PSN e con gli obiettivi del Programma Nazionale per la Ricerca (PNR). In particolare, in risposta ai fabbisogni operativi della sanità pubblica e quindi allo scopo di dare attuazione diretta degli obiettivi del PSN, l'ISS partecipa ai programmi della ricerca sanitaria finalizzata e è tra i destinatari istituzionali dei finanziamenti del Ministero della Salute.

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

Per il periodo 1993-1997 i finanziamenti sono stati assegnati direttamente all'Istituto sul FSN. Dal 1997, con la costituzione della Commissione per la ricerca sanitaria del Ministero della Sanità, l'attività di programmazione e di valutazione degli interventi sul FSN è passata direttamente alla Commissione con l'obiettivo di coordinare le ricerche su tutto il territorio nazionale.

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

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

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

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

In particolare, in collaborazione con importanti centri clinici italiani l'Istituto conduce la sperimentazione del vaccino basato sulla proteina TAT che ha già trovato applicazione sull'uomo con il completamento della Fase I. I finanziamenti assicurati da parte del Ministero della Salute e da parte del Ministero Affari Esteri (MAE) permetteranno di iniziare la Fase II sia in Italia che in Africa.

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

Le ricerche sul cancro, originate in seguito all'accordo Italia-USA, siglato nel marzo 2003 dal Ministro della Salute e dal Segretario del Dipartimento della sanità e dei servizi umani degli Stati Uniti, rappresentano una delle frontiere più promettenti e avanzate della ricerca contro i tumori. La collaborazione ha sortito importanti risultati sia nei termini di un sistema nazionale

che agisce in maniera coordinata sia nei termini di obiettivi scientifici che fanno intravedere dallo studio dei MiR la generazione di una nuova famiglia di farmaci ad attività antineoplastica e dallo studio della siero- e fosfo-proteomica la possibilità di identificare nuovi marcatori precoci di diagnosi dei tumori.

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

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

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

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

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

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

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

Su incarico del Ministero della Salute dall'anno 2010 l'ISS ha il compito di coordinare il processo di partecipazione italiana nei progetti per le fasi preparatorie per la creazione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (*European Strategy Forum on Research Infrastructures*, ESFRI), con un particolare impegno nel settore della ricerca traslazionale in

biomedicina (progetto *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*, EATRIS), della ricerca clinica (*European Clinical Research Infrastructure Network*, ECRIN) e delle biobanche (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*; BBMRI), armonizzando lo sviluppo e le attività dei relativi nodi nazionali.

Una menzione particolare meritano poi le attività svolte a livello internazionale, in quanto l'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche e promuove e realizza progetti finanziati da enti multilaterali (es. WHO; *United Nations Children's Fund*, UNICEF; UE) o dal Governo italiano (MAE) in Paesi prioritari per il Governo stesso. Tra le attività internazionali c'è anche quella della formazione di quadri dirigenti manageriali a livello internazionale, con il finanziamento del MAE e un'importante presenza della WHO, di cui l'Istituto è centro collaborativo. L'ISS, inoltre, contribuisce fattivamente alla progettazione e alla realizzazione di iniziative scientifiche e divulgative in vari Paesi attraverso la rete degli addetti scientifici italiani.

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

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

La Figura 1 riporta il numero di pubblicazioni indicizzate nello *Science Citation Index* nel 2014.

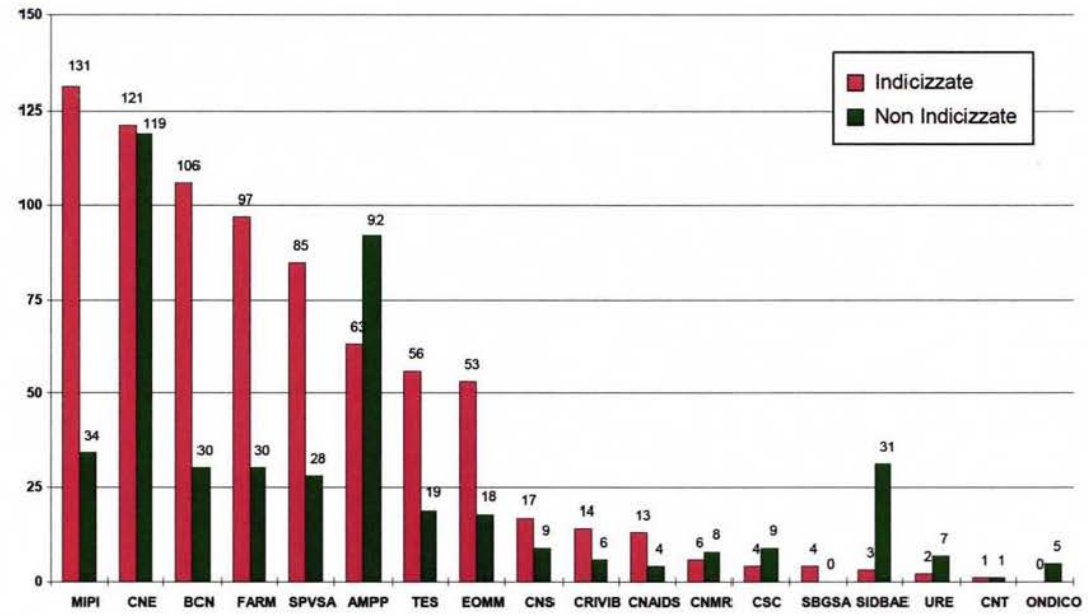


Figura 1. Numero di pubblicazioni prodotte nel 2014 suddivise per struttura

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

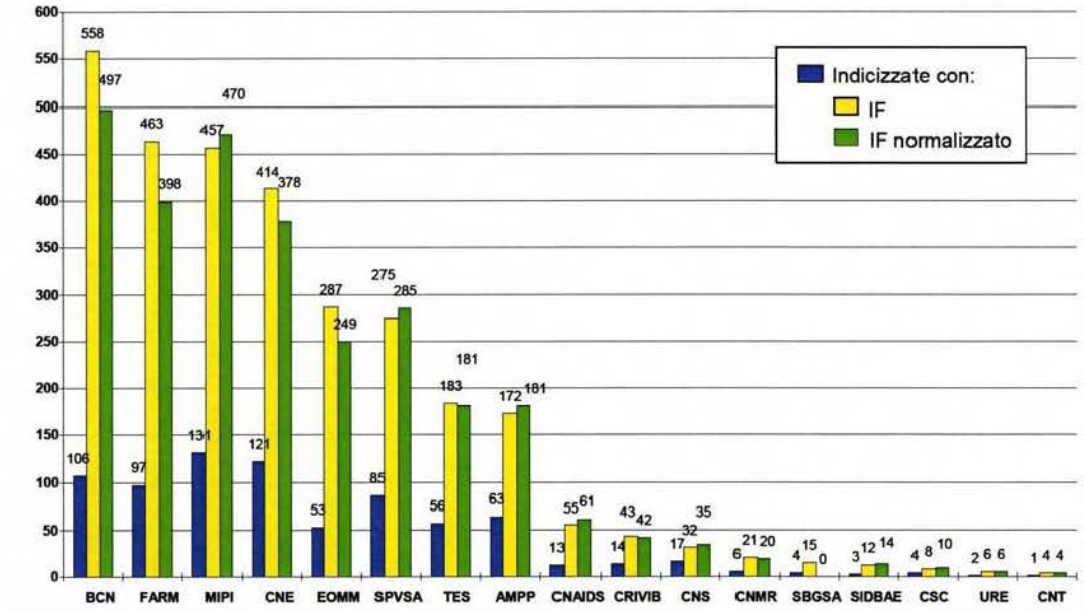


Figura 2. Pubblicazioni 2014 indicizzate con i valori di IF e If normalizzato per struttura

L'andamento delle pubblicazioni ISS con IF negli anni 2000-2014 è riportato in Figura 3.

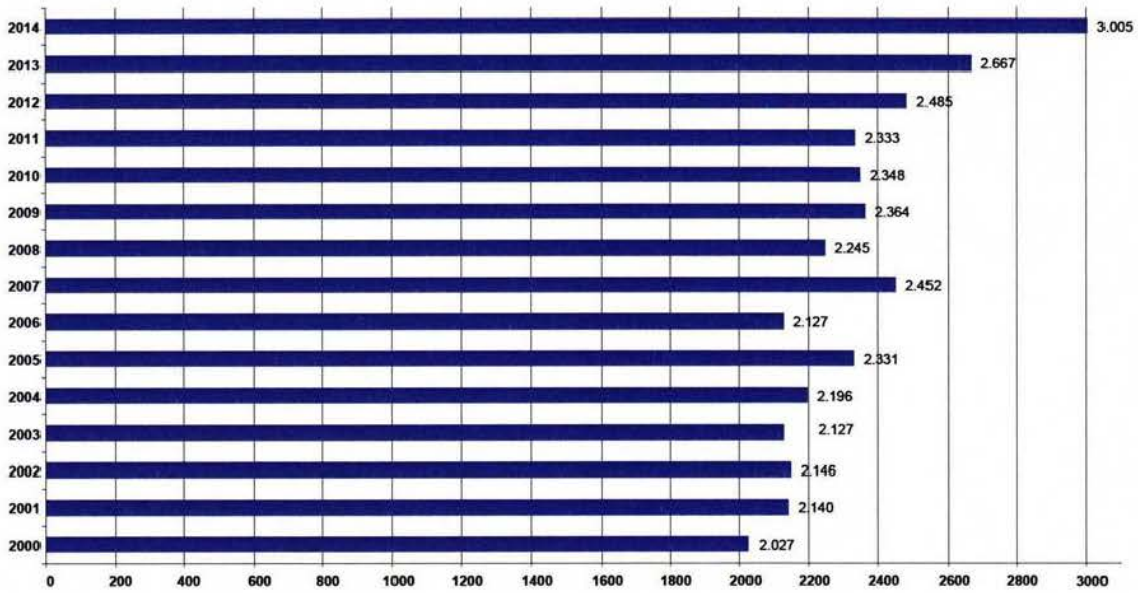


Figura 3. IF totale delle pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS dal 2000 al 2014

Attività di controllo, prevenzione, consulenza

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

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

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

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

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

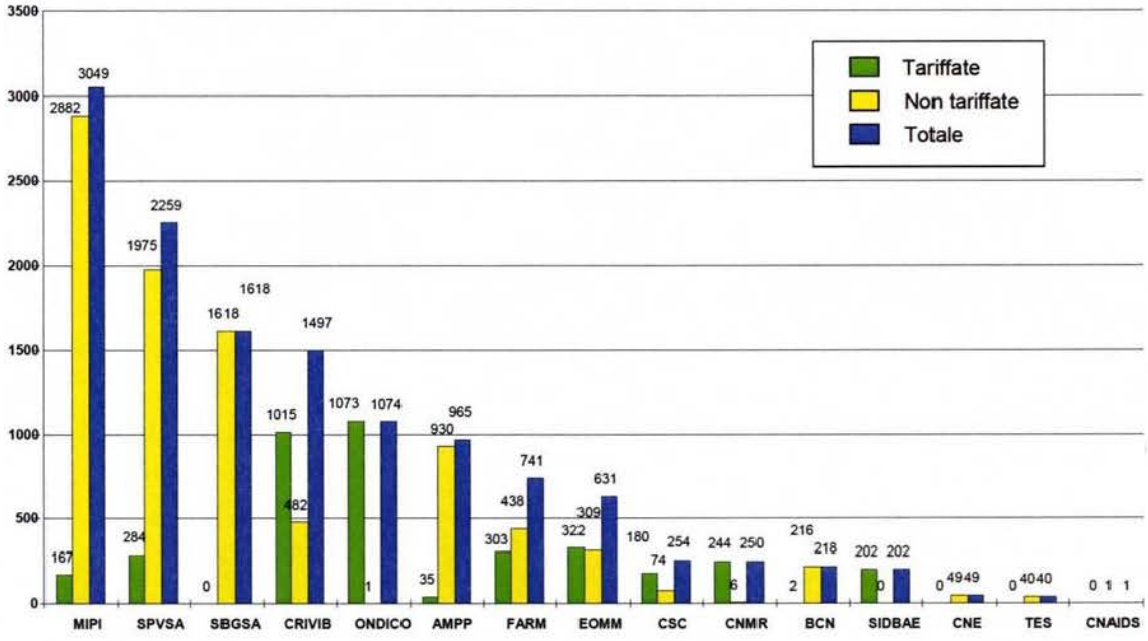


Figura 4. Controlli, valutazioni e pareri effettuati dall'ISS divi per Dipartimenti, Centri e Servizi

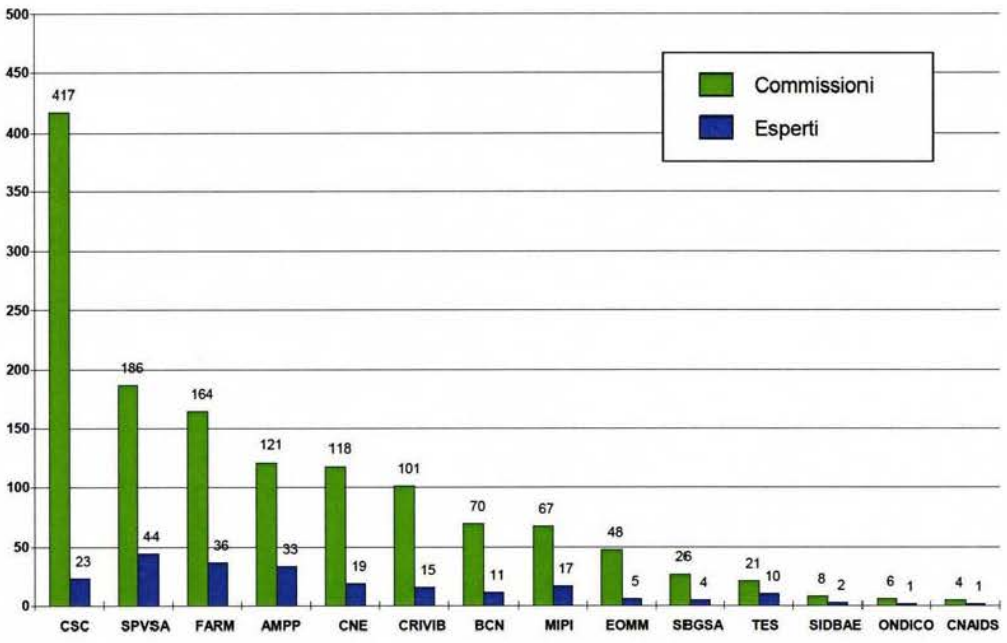


Figura 5. Esperti dell'ISS per Commissioni, Gruppi di studio, Sopralluoghi, ecc. divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In relazione alla richiesta di effettuare una valutazione del rischio connesso all'utilizzo delle sigarette elettroniche contenenti nicotina, in particolare sui minori, l'Istituto ha emesso un parere alla luce delle informazioni disponibili affermando che, ad oggi, gli studi sull'efficacia

delle sigarette elettroniche contenenti nicotina utilizzate per la disassuefazione da fumo di tabacco non possono essere ritenuti conclusivi.

Anche nel corso del 2013 si è registrato un incremento di tutte le attività sia sul piano strettamente istituzionale che su quello della ricerca, partecipando a emergenze sanitarie emerse nel Paese nel corso dell'anno, tra cui quella relativa alla cosiddetta "Terra dei Fuochi" (Napoli e Caserta) caratterizzata dalla presenza di roghi di rifiuti. Nel corso del 2013 è stato anche affrontato il problema della qualità delle acque reflue e sono stati svolti studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, ecc.) in varie aree italiane (Brescia, Porto Scuso, Taranto, Torino). Inoltre, nel 2013 l'ISS ha avuto l'incarico di svolgere un'indagine sull'impatto ambientale e sanitario del sistema *Mobile User Objective System* (MUOS) nel sito della Marina Militare USA presso il Comune di Niscemi (CL) e, a tale scopo, ha costituito un Gruppo di Lavoro interdipartimentale che ha agito in sinergia con altre istituzioni centrali (ISPRA) e locali (Arpa Sicilia).

Riguardo alla problematica della sigaretta eletronica e alla pericolosità dei liquidi di ricarica conteneti nicotina e alla conformità della loro classificazione ed etichettatura alle norme vigenti, è stata elaborata una Linea Guida sulla classificazione ed etichettatura per le attività di controllo.

A partire da gennaio 2013, attraverso i dati del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA), in Italia è stato osservato un aumento del numero di casi di epatite A rispetto allo stesso periodo degli anni precedenti. A partire dal mese di aprile è stato chiesto a tutti i referenti SEIEVA attivi sul territorio di chiedere informazioni sull'eventuale consumo di frutti di bosco a tutti i casi di epatite A che arrivassero alla loro osservazione. Per rafforzare la sorveglianza sui casi, avviare indagini epidemiologiche mirate a individuare i veicoli di infezione e la fonte primaria della contaminazione alimentare, il Ministero della Salute ha attivato una *task force* coinvolgendo esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'IZS della Lombardia e dell'Emilia-Romagna, Centro di referenza nazionale dei rischi emergenti in sicurezza alimentare.

Nel corso del 2013 l'ISS ha affrontato le numerose problematiche emerse a seguito del parere negativo espresso dal Comitato Scientifico per la sperimentazione del Metodo Stamina, la cui presidenza era stata affidata al Presidente dell'ISS e il cui compito principale, stabilito dal DM 18 luglio 2013, era di valutare la affidabilità scientifica del metodo.

Attività di formazione

Accreditamento dell'Istituto come Provider del progetto ECM

Le attività dell'anno 2014 sono state caratterizzate dalle seguenti linee d'azione e relative attività. A seguito della visita di *audit* condotta dall'Agenzia Nazionale per i Servizi Regionali Sanitari (Agenas) in data 13 giugno 2014, l'ISS ha acquisito lo status di *Provider Standard* a far data dal 27 luglio 2014, per una durata di 48 mesi.

Le attività di formazione dell'anno 2014 sono state accreditate secondo le procedure richieste dal sistema ECM. È stata prodotta una relazione ufficiale di attività qui di seguito riassunta. Gli eventi ECM (corsi e convegni) dichiarati nel piano formativo 2014 sono stati 20, dei quali ne sono stati effettivamente svolti 14. Il totale degli eventi ECM, considerando i nuovi eventi aggiuntisi al piano formativo durante l'arco dell'anno 2014, è stato pari a 67 eventi di cui 8 di tipo congressuale.

I dati relativi al rilascio di crediti ECM agli aventi diritto sono descritti nella Tabella 1.

Tabella 1. dati relativi al rilascio di crediti ECM agli aventi diritto

Partecipanti cumulativi*		Partecipazioni distinti*	
Numero	**Tipo**	**Numero**	**Tipo**
7566	Partecipante	6538	Partecipante
244	Docente	147	Docente
4	Relatore	4	Relatore

* Per *partecipanti cumulativi* si intende il totale degli iscritti ai vari eventi svolti; per *partecipanti distinti* si intende il numero di partecipanti netto, a prescindere dal numero di eventi cui hanno partecipato. Parimenti, nei *distinti* si rileva il numero totale netto di docenti e relatori.

Con il supporto di gestione in qualità dell'URE (SGQ a norma ISO 9001:2008), nell'anno 2014 i Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 84 corsi di formazione, con o senza crediti ECM, per un totale di 2.042 partecipanti. Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2014, sono state organizzate 40 manifestazioni con un'affluenza di circa 3.800 partecipanti. Nel mese di dicembre 2014 si è svolta, con valutazione positiva, la visita annuale di *audit* sull'SGQ dei Corsi e Convegni con la riconferma della certificazione ISO 9001:2008 anche per l'anno 2014-2015.

In relazione alla norma ISO, si segnala un prossimo aggiornamento alla norma ISO 9001:2015 e successiva applicazione.

Attività di formazione in collaborazione con Ministero della Salute, Regioni, Aziende sanitarie, strutture ISS, Università e società scientifiche

Ministero della Salute

È stato siglato un accordo di collaborazione tra il Ministero della Salute (Direzione Generale del Personale, Organizzazione e Bilancio) e l'Istituto (Ufficio Relazioni Esterne) avente per oggetto la progettazione e realizzazione di una serie di intervenenti formativi da realizzare nell'ambito della tematica di salute pubblica individuati tenuto conto sia del piano generale di formazione del triennio 2014-2016, sia dell'esito di una specifica rilevazione dei fabbisogni formativi da condurre come parte integrante della collaborazione.

Il progetto CCM "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'ISS costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome (PA) generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione", approvato nel 2011, è stato attivato nel maggio 2012. Al progetto hanno aderito 13 Regioni e 1 PA. Il progetto si è concluso nel 2014 con l'organizzazione di un convegno finale dove sono stati presentati i risultati ottenuti a una platea prevalentemente composta di Direttori dei Dipartimenti di Prevenzione di varie regioni italiane. In particolare sono stati presentati e discussi:

- strategie organizzative per erogare percorsi di formazione dell'ISS trasferibili alle strutture sanitarie territoriali per il tramite delle Regioni e valutabili negli effetti sulla base di indicatori sviluppati di concerto con le Regioni;
- strategie organizzative per promuovere la sostenibilità del confronto tra Regioni e ISS in ambito di formazione continua in sanità pubblica del personale dei servizi di prevenzione a livello territoriale e regionale;
- due percorsi formativi attinenti alle attività di prevenzione delle strutture sanitarie:
  - corso di formazione manageriale per l'esercizio delle funzioni di Direzione di Struttura Complessa del Dipartimento di Prevenzione/Sanità Pubblica in adempimento del DPR 484/1997 orientato alla prevenzione;

- percorso formativo orientato a valorizzare il ruolo di prevenzione tra i dipendenti del Dipartimento di Prevenzione.

Gli atti del convegno con tutti i risultati del Progetto sono in via di pubblicazione con una pubblicazione ISS dedicata (Rapporto ISTISAN).

Il Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria) ha attivato nel 2013 un contratto di servizio con l'ISS per una collaborazione all'interno del progetto EU SHIPSAN ACT, una *Joint Action* della Commissione Europea dove il Ministero ha in carico il Work Package 3 sulla valutazione del progetto, comprese le azioni formative. L'EU SHIPSAN ACT ha per focus il controllo della diffusione di rischi biologici, chimici e radioattivi veicolati dalle navi nella regione europea e vi partecipano 23 Paesi membri. Nel contratto di servizio è stato identificato un valutatore esterno di rinomata esperienza internazionale e un valutatore tra il personale esperto dell'URE. Tra le attività valutate nel corso del 2014 sono stati ricompresi i corsi di formazione per le autorità portuali e per il personale di bordo per l'attuazione delle procedure individuate nell'apposito Manuale *European Manual for Hygiene Standards and Communicable Diseases Surveillance on Passenger Ships*.

Nel 2014 sono stati pubblicati gli atti del Convegno organizzato con il Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione) dal titolo "Lo stato dell'arte e le prospettive nella gestione dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) a un anno dalla Conferenza nazionale di consenso" allo scopo di valutare le ricadute a livello regionale e aziendale delle raccomandazioni emerse dalla suddetta conferenza tenutasi a Roma il 24 e 25 ottobre 2012. Tra le raccomandazioni sono comprese proposte di formazione che potrebbero essere organizzate dall'ISS a livello nazionale per le figure professionali impiegate nei Centri DCA.

Regione Piemonte

La Regione Piemonte con propria determina del 19 giugno 2013 ha istituito un corso di formazione denominato "Corso di formazione manageriale per l'esercizio delle funzioni di direzione di Struttura Complessa" organizzato da ASL di Vercelli in collaborazione con il Centro di Eccellenza Interdipartimentale di Servizi per il Management Sanitario (CEIMS) dell'Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro" e con l'ISS.

Il progetto formativo ha come obiettivo l'accrescimento e la qualificazione della professionalità sul piano manageriale e gestionale, degli operatori del servizio sanitario ai quali sono affidate, o potranno esserlo, responsabilità di direzione e coordinamento di strutture complesse. L'attività formativa consente ai partecipanti di acquisire le competenze utili a gestire e risolvere problemi organizzativi, economici e gestionali e a conoscere e utilizzare gli strumenti di valutazione degli esiti delle scelte intraprese anche in termini di qualità dei servizi erogati.

Nel corso del 2014 sono state completate due delle quattro edizioni previste e licenziati 60 partecipanti. Il personale ISS (URE) contribuisce con un proprio Responsabile scientifico, due coordinatori di modulo, facilitatori specializzati nel metodo *Problem-Based Learning*, tutor per le tesi e un valutatore per la commissione d'esame finale.

Regione Sardegna

L'URE è stato inserito come unità operativa nel progetto a finanziamento CCM – Ministero della Salute dal titolo: "La vigilanza delle malattie croniche, la prevenzione delle complicanze e la gestione dei pazienti con dolore cronico nelle modalità organizzative della Casa della Salute (costruzione di un sistema informativo)". Il responsabile scientifico dell'URE è membro del Comitato scientifico del progetto e contribuisce in particolare sugli aspetti di formazione degli operatori. Nel corso del 2014 ha avuto inizio la progettazione di un corso di formazione a distanza sull'informatizzazione del CdS (a cura del Gruppo FAD dell'URE) e la predisposizione del Convegno finale del progetto che si terrà in Istituto in data 24 aprile 2015. Sia il corso che il Convegno sono accreditati ECM a cura dell'ISS.

Regione Toscana

L'URE è stato inserito come unità operativa nel progetto a finanziamento CCM – Ministero della Salute della Regione Toscana dal titolo: "La vigilanza delle malattie croniche, la prevenzione delle complicanze e la gestione dei pazienti con dolore cronico nelle modalità organizzative della Casa della Salute (costruzione di un sistema informativo)". Il responsabile scientifico dell'URE è membro del Comitato scientifico del progetto e contribuisce in particolare sugli aspetti di formazione degli operatori. Durante l'anno 2013 si è prospettata l'organizzazione di un workshop in ISS per delineare i requisiti del sistema informativo delle case della salute e, a seguire, disegnare e attuare un corso di formazione generalizzabile alle Regioni che hanno attivato strutture similari alla casa della salute. Workshop e corso sono programmati per l'anno 2014.

ASL di Carbonia

Nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra ISS e ASL di Carbonia (Regione Sardegna), si è concluso il "Progetto di sviluppo delle competenze manageriali e progettuali per la tutela della salute pubblica nel Dipartimento di Prevenzione della ASL di Carbonia". Il progetto, finalizzato a sviluppare competenze di progettazione, gestione e valutazione di interventi per la tutela della salute pubblica, ha previsto un percorso di formazione-azione con un primo incontro in plenaria con i partecipanti, un periodo di Formazione sul Campo (FSC) con sviluppo di progetti di intervento (*Project Work*) a cura di gruppi di lavoro costituiti durante la prima giornata residenziale e un incontro finale in plenaria, a distanza di sei mesi dal primo incontro, per la presentazione dei progetti sviluppati dai gruppi di lavoro. Il percorso formativo ha coinvolto tutti gli operatori del Dipartimento di Prevenzione della ASL ricompresi nelle Aree di Sanità Pubblica e Veterinaria, SIAN e SPRESAL, per un totale di 70 unità. Il progetto ha consentito di focalizzare l'attenzione sugli aspetti del Piano Nazionale della Prevenzione miranti a migliorare la componente di costo-efficacia dell'organizzazione, sul modello di gestione adottato dal Piano Regionale della Prevenzione, sullo sviluppo di un metodo di programmazione partecipata per contrastare il lavoro "a compartimenti stagni" e che, al contrario, si è incentrata su un modello a rete con una cabina di regia per assicurare una conduzione integrata e coerente dei progetti atta a valorizzare le funzioni di promozione della salute.

FADOI

All'interno dell'accordo di collaborazione tra l'ISS e la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti Fondazione (FADOI) che ha previsto la realizzazione di due corsi *e-learning*, è stata conclusa la sperimentazione diretta a facilitare i docenti nella fase di preparazione di materiali appropriati al contesto didattico del PBL in Moodle. I docenti hanno così lavorato a distanza, usando gli strumenti messi a disposizione dalla piattaforma utilizzata per l'erogazione dei corsi stessi.

L'erogazione dei corsi, conclusa il 23 marzo 2014, ha visto un'offerta formativa a pagamento per l'importo di 80€ ciascuno, volta al recupero di parte dei costi sostenuti per la preparazione dei materiali, gestione della piattaforma e facilitazione del processo formativo. Il numero di iscritti è stato di 80 partecipanti, di questi l'82% ha concluso positivamente il percorso formativo con un punteggio medio complessivo di 85/100.

Nello specifico, il punteggio medio delle proposte di soluzione è stato di 87/100. Il punteggio medio dei test finali ha raggiunto 83/100.

I questionari di gradimento hanno mostrato un elevato apprezzamento dei corsi, sia dal punto di vista contenutistico, sia metodologico. In particolare, nelle domande aperte, è stata valutata molto positivamente l'acquisizione di capacità di *case management*, di gestione dei rapporti con il territorio, l'interazione con i tutor e, aspetto ritenuto innovativo, il poter ricoprire un ruolo

attivo nella propria formazione, proponendo la propria prospettiva attraverso la soluzione del problema.

LIUC

La collaborazione già decennale con la Libera Università Carlo Cattaneo di Castellanza (LIUC) ha portato all'identificazione, nel X accordo, di una nuova collaborazione per la realizzazione di un nuovo percorso Master universitario di II livello: "Gestione delle Aggregazioni Funzionali Territoriali e Unità complesse di cure primarie" in collaborazione anche con la SIFMED (Scuola Italiana di Ricerca e Formazione in Medicina di Famiglia) in fase di pianificazione. Per questa attività di collaborazione l'ISS percepisce dalla LIUC un contributo finanziario derivato dalle quote di iscrizione.

Università Sapienza di Roma

È proseguita la collaborazione con l'Università Sapienza di Roma (Facoltà di Medicina e Psicologia) per la gestione delle attività di tirocinio e stage. I percorsi di ospitalità presso l'ISS offrono la possibilità ai neolaureati di intraprendere un percorso di crescita professionale – di durata variabile in base al tipo di laurea posseduta – nella gestione degli aspetti sia organizzativi (es. coordinamento dei processi) che economici (efficienza e ottimizzazione) delle pratiche socio sanitarie, sia nel contesto nazionale che in quello internazionale.

Nel corso del 2014 è stato organizzato il "V seminario sulle esperienze del dottorato di ricerca in scienze di sanità pubblica e microbiologia e del dottorato di ricerca in scienze infettivologiche, microbiologiche e di sanità pubblica", nell'ambito della collaborazione esistente tra l'Università Sapienza e l'Istituto.

L'evento ha visto la presenza di oltre ottanta partecipanti. È stato organizzato con l'attiva collaborazione dei dottorandi del triennio e si è incentrato sul tema dei determinanti di salute, ponendo in rilievo nuovi percorsi di Salute Pubblica.

Sono state presentate le nuove linee di ricerca dei dottorandi in ingresso del 2013/2014, i partecipanti del dottorato del secondo anno hanno presentato poster e risposto a domande del pubblico, diviso in gruppi, sullo stato di avanzamento dei rispettivi studi; mentre i dottorandi del III anno, in prossimità della conclusione dei rispettivi percorsi formativi, hanno presentato lo stato di avanzamento delle rispettive linee di ricerca nelle due aree: microbiologico-chimica e di salute pubblica.

Università della Tuscia

Nel corso del secondo semestre 2014 la collaborazione con l'Università della Tuscia (Dipartimento di scienze e tecnologie per l'Agricoltura, le Foreste, la Natura e l'Energia, DAFNE) si è svolta nell'ambito della formazione di dottorandi presso l'ISS e delle attività del Collegio dei Docenti del corso di dottorato di ricerca in Scienze delle produzioni animali e vegetali.

Università del Molise

Nel corso del secondo semestre 2014 la collaborazione con l'Università del Molise (Dipartimento di scienze e tecnologie per l'Agricoltura, le Foreste, la Natura e l'Energia, DAFNE) si è svolta nell'ambito della formazione di dottorandi presso l'ISS e delle attività del Collegio dei Docenti del corso di dottorato di ricerca in biotecnologie alimentari.

SELS (Servizio di *e-Learning* per la Salute)

In base all'esperienza maturata e grazie allo sviluppo delle nuove tecnologie, l'URE ha attivato un Servizio di *e-learning* per concretizzare un modello di formazione continua in grado di realizzare una copertura territoriale completa ancorché virtuale, utilizzando al meglio la tecnologia e le capacità tecniche e scientifiche reperite attraverso il ricorso alle risorse innanzitutto interne e a quelle del Sistema Sanitario del Paese, a partire dalla definizione dei

bisogni formativi, facendo in particolare ricorso ai punti di snodo regionali fino a considerare i piani delocalizzati aziendali.

In tale contesto si è dato inizio a una serie di incontri con diversi gruppi di formatori dell'Istituto per presentare le modalità di produzione di eventi formativi in FAD, finalizzati alla progettazione e alla realizzazione di moduli didattici strutturati con metodologia formativa in grado di supportare lo sviluppo di competenze tecnico professionali (obiettivi individuali), di competenze organizzativo gestionali (obiettivi di sistema) e di competenze comunicativo relazionali (obiettivi di processo) utili allo svolgimento del ruolo professionale (Dossier formativo) dei singoli fruitori e, al contempo, il conseguimento degli obiettivi dei piani sanitari aziendali e regionali confluenti nel PSN. I corsi FAD possono originare da eventi formativi già realizzati in forma residenziale, o da apposite analisi di fabbisogno. È stata inoltre proposta la sperimentazione di eventi formativi a distanza per il coinvolgimento dei cittadini su tematiche inerenti la promozione della salute (Tabella 2)

Tabella 2. Incontri sulle modalità di produzione di eventi formativi in FAD, 2014

Mese	N. Partecipanti	Tema dell'incontro
luglio	29	Esperienze realizzate e possibilità di sviluppo
settembre	23	Analisi dei bisogni formativi e progettazione
ottobre	18	L'erogazione di un corso
novembre	18	*Il monitoraggio e la valutazione*

Il lavoro sviluppato in FAD a partire dal 2004 ha portato alla presentazione dei risultati conseguiti al Forum ECM 2014 con la presentazione dal titolo: "Educazione Continua in Medicina - La formazione a distanza in salute pubblica: esperienze e prospettive all'ISS" e alla pubblicazione di diversi articoli divulgativi e scientifici, in particolare sulla validità della metodologia formativa utilizzata dall'ISS.

È stato presentato il progetto per lo sviluppo organico di un Servizio per l'*e-learning* dell'Istituto.

Sono stati realizzati tre eventi formativi FAD in collaborazione con altrettanti altri centri e/o Dipartimenti dell'Istituto qui di seguito descritti:

Terapie educative del sovrappeso e dell'obesità in età evolutiva (15 aprile-15 dicembre 2014)

Organizzato dal Dipartimento del Farmaco, Reparto Farmacodipendenza Tossicodipendenza e Doping e URE.

Il corso di aggiornamento, inserito nell'ambito di iniziative rivolte alla realizzazione di progetti aventi l'obiettivo di sostenere la salute e il benessere dei giovani, ha previsto l'aggiornamento attraverso la formazione a distanza del personale sanitario che si occupa di diagnosi e terapia del sovrappeso in età evolutiva.

Il corso a bassa interazione è stato strutturato in tre unità, ciascuna di 16 ore con rilascio di 16 crediti ECM. Il metodo didattico si è ispirato all'apprendimento per problemi (*Problem-Based Learning*, PBL) e si è avvalso di presentazioni di esperti e di materiali di lettura per approfondire le tematiche oggetto del corso.

Il corso ha inteso formare professionisti sanitari esperti in tematiche inerenti la prevenzione dell'obesità in età evolutiva ed ha avuto i seguenti destinatari: Medici chirurghi (per le specifiche discipline accreditate), Educatori Professionali, Psicologi, Infermieri, Infermieri Pediatrici, Terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, Fisioterapisti, Dietisti, Biologi, Assistenti Sanitari e Terapisti Occupazionali per un numero complessivo di oltre

6000 partecipanti. Il numero di partecipanti che hanno conseguito crediti ECM, avendo superato le prove di valutazione previste, è stato di 4171 utenti.

Scenari di sistemi integrati: la promozione della salute e la gestione delle patologie croniche in età adulta (18 giugno-18 dicembre 2014)

Organizzato dal CNESPS e URE, nel contesto dell'accordo di collaborazione ISS/Ministero della Salute "Sistema per l'integrazione delle cure e dell'assistenza per le persone con malattie croniche".

Il corso, strutturato in una unità formativa di 16 ore (rilascio di 16 crediti ECM). Le risorse rese disponibili ai partecipanti hanno compreso una bacheca news per l'aggiornamento sulle comunicazioni generali relative all'erogazione del corso, la guida al partecipante, la guida alla piattaforma. Il metodo didattico si è ispirato all'apprendimento per problemi (PBL) e si è avvalso di presentazioni di esperti e di materiali di lettura per approfondire le tematiche oggetto del corso.

Il percorso formativo a distanza, inserito nell'ambito delle iniziative del Sistema IGEA, si è posto come obiettivo la creazione di una cultura diffusa e la promozione di atteggiamenti favorenti la salute e la gestione integrata della cronicità, prevedendo che al termine del corso i partecipanti fossero in grado di promuovere conoscenza e consapevolezza sui modelli di gestione della cronicità basati su prove di efficacia e centrati sulla persona e di creare una cultura diffusa e un linguaggio comune sulla gestione della cronicità.

Il corso, destinato a tutte le figure professionali, ha visto un numero complessivo di 2403 iscritti.

Il numero di partecipanti che ha conseguito crediti ECM, avendo superato le prove di valutazione previste, è stato di 1544 utenti.

Utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l'ormone della crescita al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (16 novembre 2014-16 luglio 2015)

Organizzato dal Dipartimento di BCN e URE nel contesto del Progetto/Convenzione "Il Registro Informatizzato del trattamento con Ormone della Crescita: uno strumento innovativo per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva".

Obiettivo del progetto è di implementare l'adesione e l'uso del Registro Informatizzato del trattamento con GH, attraverso il sostegno delle attività delle Commissioni regionali e di favorire l'inserimento dei dati richiesti dalla normativa vigente che regola la prescrizione di tale terapia, anche riguardo la casistica preesistente l'attivazione del registro web.

Il corso a media interazione, strutturato in tre unità formative di 16 ore ha previsto il rilascio di 24 crediti ECM. Le risorse rese disponibili ai partecipanti hanno compreso una bacheca news per l'aggiornamento sulle comunicazioni generali relative all'erogazione del corso, la guida al partecipante, la guida alla piattaforma. Il metodo didattico è stato basato su interazioni tra partecipanti e tutor, esercitazioni pratiche, simulazioni.

L'evento formativo ha previsto che al termine del corso i partecipanti fossero in grado di utilizzare correttamente l'applicativo web del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita comprendendone criticità e vantaggi.

Il corso, destinato alle sole figure professionali attualmente abilitate a prescrivere il GH, prevede un numero massimo di 500 partecipanti.

Di concerto con i ricercatori di diverse strutture ISS, per l'anno 2015 sono stati proposti i percorsi formativi FAD descritti nella Tabella 3.

Tabella 3. Percorsi formativi FAD proposti per il 2015

Titolo del corso	Attivato	ECM	Dip/Cen	Finanziatore
Lo Screening Neonatale Esteso	Sì	Sì	URE	CCM – MdS
Evoluzione prospettica dei sistemi informativi e informatici a supporto delle case della salute	Sì	Sì	CNMR	CCM – MdS
DCA: diagnosi precoce e appropriatezza delle cure	Sì	Sì	F- FTeD	MdS
Violenza di genere	Valutazione	Sì	MIPI	MdS
Sicurezza sul lavoro	Valutazione	Sì	SPeP	Reg. Sardegna
La contraffazione in ambito sanitario	Valutazione	Sì	F- QFC	MdS
Sicurezza alimentare	-	Sì	SPVSA	MdS
Valutazione del rischio ambientale	Valutazione	Sì	SPVSA	
Antibioticoresistenza	Valutazione	Sì	SPVSA	
Ricerca in rete	-	Sì	SIDBAE	ISS
Fertilità oncologica	-	Sì	CNESPS	
Safety food	-	Sì	SPVSA	FAO
La ricerca dell'informazione biomedica di qualità	Valutazione	Sì	SIDBAE	ISS
Oli essenziali per la salute dell'uomo e la salvaguardia dell'ambiente	-	Sì	MIPI	SIROE
Esposizione ad alcool e pericoli per la salute della donna.	-	Sì	CNSC	ISS
Corso di aggiornamento in BPL. Buone pratiche di laboratorio	-	Sì	CNSC	ISS

Attività di formazione a livello internazionale

Continuano le attività di ricerca e formazione attraverso il Laboratorio Congiunto "1 Billion" costituito con l'Università di Harvard attraverso il *Program on Refugee Trauma*, per quanto concerne l'impatto di breve e medio termine sui profili di mortalità e di morbosità diretti e indotti delle popolazioni e delle comunità colpite da catastrofi e disastri naturali o generati dall'uomo.

Sulla base dell'accordo sottoscritto con la St. John's University di New York è proseguita la collaborazione nell'ambito del Master *Global Development and Social Justice* che prevede le formazione biennale post-laurea di studenti provenienti da Paesi in transizione e in via di sviluppo.

È stato esteso il supporto di esperti ISS alla commissione di valutazione del MAE per i Progetti tecnico-scientifici nell'ambito degli Accordi bilaterali tra Italia e israele e assicurata la partecipazione di esperti ISS ai tavoli di lavoro convocati dal MAE durante l'anno 2014.

Sono state avviate azioni importanti nell'ambito del laboratorio congiunto PENTA sottoscritto da ISS e Università Ben Gurion del Negev con il supporto del MAE (durata iniziale di cinque anni con termine al 2017). Il laboratorio congiunto mira a costruire un partenariato su base bilaterale e multilaterale per la promozione della sicurezza globale e affrontare congiuntamente i rischi potenziali per la salute nell'area del Mediterraneo. L'iniziativa presentata al MAE per l'ottenimento di finanziamento si prefigge di generare uno *spin-off* esteso ai Paesi afferenti all'area mediterranea. Le attività prevedono scambi di ricercatori, costituzione di programmi congiunti di formazione e uso di strumenti ICT (ad esempio, simulatori, gestione a distanza e l'apprendimento a distanza, telemedicina, telerilevamento e tecnologie digitali) per garantire il massimo risultato in termini di sostenibilità e di accessibilità alle aree limitrofe e confinanti alla UE.

Sempre con lo stato di Israele sottoscritto proseguono i due accordi sottoscrizione sottoscritti con il MATIMOP (per la promozione industriale) e con la *Hebrew University* per lo sviluppo di

azioni congiunte di ricerca e formazione e relativa erogazione di Borse di studio post-doc (finanziate dal MAE) nel settore delle basi molecolari delle malattie umane.

Relativamente al Progetto *Health Governance Unit*, finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, nel corso del 2014 si è replicato il corso in *Health Governance* per il personale dei servizi sanitari del Direttorato di Alessandria, che hanno manifestato interesse a completare la propria formazione manageriale. Il corso è stato replicato dalla *Health Governance Unit* con la selezione di ulteriore personale e nelle identiche modalità didattiche (PBL). Sono stati inoltre svolte attività formative su tematiche specifiche dal personale dell'HGU nell'ambito del progetto: *clinical governance*, *institutional governance*, qualità dei servizi sanitari.

Strutture per la formazione in ISS e in URE

La piattaforma www.eduiss.it *open source* in uso dal 2005, Moodle, è stata fruita nell'ultimo triennio in modo esponenziale ed ha già raggiunto oltre 12.000 destinatari, che costituiscono un bacino di utenza preferenziale per i corsi FAD dell'ISS. Gli iscritti in piattaforma, infatti, ricevono in automatico le news, come l'avvio di nuovi corsi o gli aggiornamenti tecnici.

La piattaforma ospitata su server esterni all'ISS, che garantiscono assistenza h24, sicurezza, aggiornamenti e back-up quotidiano è basata sui principi del costruttivismo e offre strumenti idonei alla realizzazione di corsi FAD ispirati ai principi di formazione incentrata sul partecipante come il PBL. Nel 2011 è stata realizzata la migrazione dalla versione 1.9 di Moodle alla 2.2, che ha determinato un netto avanzamento rispetto alla fruibilità e disponibilità di risorse didattiche. In questo momento è in uso la versione 2.7, ovvero la più recente versione stabile di Moodle.

Negli anni, inoltre, sono stati sviluppati strumenti specifici che hanno permesso il miglioramento della gestione degli iscritti e delle attività formative, come ad esempio con il modulo di iscrizione comprendente tutti i campi previsti per l'erogazione dei crediti ECM e funzionali a una successiva analisi dei dati, un plug-in che permette l'iscrizione ai corsi sulla base di diversi parametri, la possibilità di erogare direttamente in piattaforma l'attestato ECM. La reportistica generata dalla piattaforma, sempre a seguito di precise personalizzazioni, risponde pienamente a quanto necessario ai fini della rendicontazione Agenas e dell'analisi dei risultati.

È allo studio il nuovo tema responsive per facilitare la fruizione tramite dispositivi mobili e si sta valutando la possibilità di fruizione della piattaforma www.eduiss.it anche per facilitare e automatizzare la gestione degli eventi formativi residenziali.

Nel corso dell'anno 2014 sono stati svolti i seguenti lavori di ammodernamento delle aule:

- Aula Pocchiari:
  - realizzazione di un nuovo impianto audio/video tramite l'utilizzo di nuovi cavi cat.5 e 6, installazione dei nuovi scaler ed extender audio/video VGA/HDMI, capaci di supportare segnali ad alta definizione attraverso l'utilizzo di una nuova matrice HDMI 8x8, installazione di 3 nuovi monitor 21" di preview in regia, per la visualizzazione dei segnali video CV, VGA e HDMI, nel podio del leggio palco relatori è stato installato e adattato un nuovo monitor 21".
  - installazione di 6 nuovi microfoni a stelo lungo completi di base e antilarsen sul palco relatori, in sostituzione dei 3 vecchi microfoni precedenti.
  - installazione di 6 nuovi diffusori audio a colonna, e dei relativi 3 nuovi finali di potenza da 150 Watt, in sostituzione dei precedenti.

- installazione di un nuovo mixer da banco 24 canali e dotato di 6 aux (sostituzione resa necessaria vista la mancanza di altre uscite audio sul mixer precedente).
- installazione presso l'uscita posteriore dell'aula lato regia, di scatole a parete con connessioni provenienti dalla regia, VGA/CV, e rispettivi segnali audio di input e output provenienti dal mixer audio, a disposizione per una postazione di lavoro dedicata ai service esterni.
- installazione nella regia di un nuovo registratore audio digitale da rack, in sostituzione della vecchia piastra tape, che permette la registrazione audio degli eventi su pen-drive e schede di memoria SD.
- rinnovo del rivestimento in moquette della pedana palco relatori.

– Aula Rossi:
- Sostituzione del proiettore Panasonic non più funzionante con un nuovo proiettore da soffitto EPSON EB-6350 ad alta luminosità, 3LCD, contrasto 5000:1 e 7000 ansi Lumen.

In Figura 6 vengono riportati i dati sull'attività di formazione svolta nel 2014.

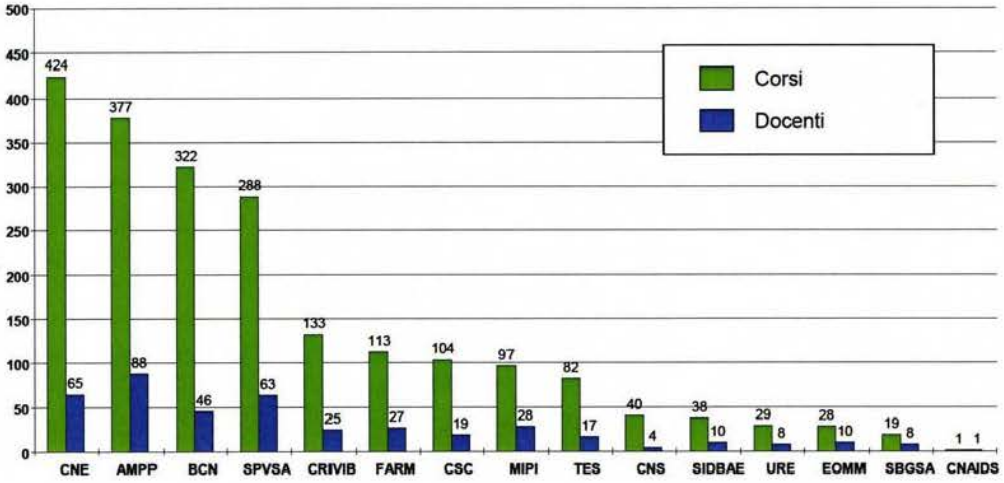


Figura 6. Ricercatori dell'ISS come docenti a corsi e numero dei corsi stessi divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

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

L'ISS ha raggiunto, nell'ambito delle sue strutture tecnico-scientifiche, livelli di eccellenza in molti settori.

La sua tradizione nel combinare l'eccellenza nella ricerca e il servizio prestato in molteplici forme allo Stato, alle Regioni, alle ASL e agli altri enti locali ha permesso di rafforzare le competenze scientifiche grazie ad applicazioni sul campo.

È di notevole rilevanza osservare quanto il suddetto patrimonio di conoscenze scientifiche e di competenze operative rappresenti un ingente valore per la collettività, che ne fruisce sia

attraverso la valorizzazione dei risultati derivanti dalla ricerca scientifica, che dalla loro diretta applicazione ai diversi campi della medicina clinica o preventiva.

Pertanto, l'ISS ha avviato e sostenuto una proficua attività di valorizzazione dei risultati di ricerca, che ha portato alla creazione di un nutrito portafoglio di proprietà brevettali e a una vivace attività di partnership e collaborazioni con istituzioni e società nazionali e internazionali, attivi nel settore della salute.

Proprietà intellettuale

Il portafoglio delle proprietà intellettuali dell'Istituto, al 31 dicembre 2014, risulta essere composto da 71 famiglie di brevetti, per un totale di 490 domande di brevetto a livello nazionale e internazionale; di queste, ben 42 sono in cotitolarità con altri enti di ricerca o società, a testimonianza dell'intensa attività di collaborazione scientifica dell'ente a livello internazionale. In particolare, con la *George Mason University* (GMU), Maryland, USA, l'ISS ha in cotitolarità ben 25 famiglie di brevetti.

Molte domande di brevetto sono state concesse o sono in fase d'internazionalizzazione attiva nei più importanti mercati internazionali.

Si descrivono, di seguito, le citate famiglie di brevetto suddivise per aree di applicazione.

Nuovi usi di farmaci/prodotti già in commercio

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

Tecnologie per malattie infettive

- Una nuova classe di prodotti biofarmaceutici (proteine, peptidi, e monoclonali) con forte attività antivirale, antimicrobica e antifungina.
- Una serie di brevetti e domande di brevetto per vaccini specifici per le infezioni da Candida Albicans e altri patogeni fungini d'interesse per la salute della donna e per soggetti immunodepressi. Nel corso del 2014, l'Istituto ha intrapreso una collaborazione con NovaDigm (concessionaria di una licenza ISS e proprietaria di un brevetto attinente la materia de qua) per consolidare i risultati positivi di sicurezza e immunogenicità ottenuti contro la proteina SAP 2 di Candida Albicans in donne affette da infezioni vaginali, refrattarie al trattamento con i farmaci antifungini sinora utilizzati.
- Una nuova classe di piccole molecole sintetiche con forte attività antifungina.

Tecnologie fisico-chimiche

- Nel 2014 è stato brevettato un ritrovato, relativo ad una nuova classe di molecole chirali cicliche a base di tiofene, nato dal progetto finanziato dalla Fondazione Cariplo nell'ambito del Bando nuovi materiali 2011.

Tecnologie oncologiche

- Biomarker per uso diagnostico e terapeutico, molti a titolarità congiunta con prestigiose istituzioni di ricerca pubblica statunitensi, quali gli NIH e la GMU, e coprenti nuovi biomarker per il melanoma, diabete, carcinoma del colon, mammella, prostata e polmone.
- Cellule staminali tumorali per uso diagnostico, screening farmaceutico e target terapeutico per vari tumori tra cui carcinoma del colon, del polmone e diversi tumori del sangue.
- Terapie basate sull'uso di microRNA e di inibitori di RNA per uso oncologico e ematologico.
- Monoclonali per l'*imaging* diagnostico e l'uso terapeutico per vari tipi di tumori solidi, oggetto di una recente licenza ad una biotech italiana.
- Combinazione di differenti e di interferoni di tipo I, che offre nuove strategie terapeutiche per il trattamento di tumori ematologici e solidi da utilizzare negli stadi precoci della malattia, e che pone le basi per ridurre drasticamente gli effetti tossici associati alle alte dose dei suddetti farmaci.
- Ceppi attenuati di salmonella enterica per l'uso nel trattamento del cancro.

Tecnologie vaccinali

Nel corso del 2014 è continuata l'attività di gestione e mantenimento di:

- brevetti basati sulla proteina Tat (*Trans-Activator of Transcription*) per la ricerca contro l'HIV:
  - Use of biologically active HIV-1 TAT, fragments or derivatives thereof, to target and/or to activate antigen-presenting cells, and/or to deliver cargo molecules for preventive or therapeutic vaccination and/or to treat other diseases;
  - Tat di HIV-1 o suoi derivati, da soli od in combinazione, a scopo vaccinale, profilattico e terapeutico, contro l'AIDS, i tumori e le sindromi associate;
  - Novel TAT complexes and vaccines comprising them;
  - Industrial process for the production of the biologically active Tat protein (in contitolarità con l'Università di Urbino).
- brevetti e domande di brevetti per l'uso di interferone per vaccini antitumorali e la rapida generazione di cellule dendritiche altamente attive;
- domanda di brevetto per la terapia del cancro alla cervice basata su protocolli terapeutici con immunoterapia combinata con chemioterapia;
- brevetti e domande di brevetto per sostanze adiuvanti per vaccini e vettori adenovirali.

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

Nel corso del 2014 è, inoltre, continuata la ricerca e il mantenimento delle domande di brevetto internazionali che rivendicano l'uso di combinazioni di terapie innovative per il trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti.

Biomarker diagnostici, prognostici e teranostici; terapie personalizzate

È proseguita anche l'attività di collaborazione sulla gestione dei 25 brevetti in contitolarità con la GMU (nati da un progetto sull'oncoproteomica), e che hanno per oggetto nuovi bio-indicatori tumorali per gran parte dei tumori più importanti e nuovi protocolli di terapia personalizzata basata sull'inibizione di *pathway*.

Molti dei brevetti sono stati concessi in licenza a due *spin-off* della GMU (*Ceres Nanosciences* e *Theranostics Health*) che li stanno industrializzando e dalle quali l'Istituto riceve annualmente delle *royalty*.

Tecnologie biomedicali

- Dispositivo per il controllo automatico in-line su tutta la filiera produttiva (dalla stalla alla confezione) della qualità del latte (basato su brevetto ISS).
- Dispositivo per la rivelazione di piccoli tumori nella diagnosi del cancro della mammella mediante *imaging* molecolar con radionuclidi sviluppato in ISS.
- Dispositivo robotizzato per controllo visuale al microscopio di colture di cellule e tessuti, che consente l'osservazione remota, senza dover estrarre per la manipolazione il campione dalla camera di incubazione.

Attività internazionali

Le attività che hanno caratterizzato l'anno 2014 si sono svolte nel quadro delle collaborazioni tecnico-scientifiche con Paesi in transizione, in via di sviluppo e industrializzati. Pur continuando i progetti intrapresi precedentemente, si è incominciato ad esplorare potenziali collaborazioni nel settore di tecnologie altamente specializzate per la gestione dei servizi sanitari con particolare riguardo a tematiche di interesse globale: dal controllo della trasmissione e diffusione di patologie infettive endemiche ed emergenti allo sviluppo e sperimentazione di percorsi di formazione a distanza e mista ad alta interattività (formazione andragogica) e la formazione di alta specializzazione manageriale destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica. Sono state condotte missioni *in loco* per promuovere lo sviluppo di collaborazioni su queste tematiche con i Paesi membri dell'UE, dell'area del mediterraneo, dei Balcani e dell'Europa dell'Est riconoscendo e valorizzando il ruolo di snodo culturale, scientifico ed economico che l'Italia riveste tra i Paesi dell'Europa del Nord e i Paesi del Sud e dell'Est. Si è continuato, come di consueto, la partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione con i Paesi ritenuti prioritari come pure la partecipazione ai tavoli di lavoro attivati del MAE per attività relative a collaborazioni internazionali. Sono state organizzate, anche in diretta collaborazione con il Ministero della Salute, visite di delegazioni estere.

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

- Relativamente al Progetto *Health Governance Unit*, finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, per la costituzione di unità di supporto al processo di riforma sanitaria in Egitto e la costruzione di un laboratorio di biosicurezza di 3° livello presso il *Medical Research Institute* (MRI) dell'Università di Alessandria, sono continuate le attività programmate con il supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso l'MRI una struttura di laboratorio altamente specializzata e di formare personale in grado di sostenere il Ministero della Salute e della Popolazione egiziano e il Governatorato di Alessandria nell'opera di monitoraggio e attuazione delle politiche sanitarie. Nel corso del 2014 si è completato il corso in *Health Governance* per il personale selezionato della *Health Governance Unit*. Il corso è stato replicato dalla *Health Governance Unit* con la selezione di ulteriore personale e nelle identiche modalità didattiche (PBL).
- Relativamente al Programma EUROsociAL II le attività dell'URE si sono concentrate sull'assistenza tecnica per il monitoraggio delle disuguaglianze in salute a livello regionale, assumendo il sistema elaborato dal Ministero della Salute dell'Uruguay come base di partenza per lo sviluppo di un sistema di monitoraggio delle disuguaglianze in salute a carattere regionale e valenza internazionale. L'assistenza tecnica fornita al Ministero della Salute dell'Uruguay ha consentito la realizzazione di uno studio descrittivo del sistema informativo e della qualità dei dati raccolti per la misurazione delle disuguaglianze di salute

nel Paese. Si è organizzato e condotto un incontro regionale con i Paesi partecipanti a EUROsociAL in cui si sono affrontate le tematiche relative alle disuguaglianze di salute nei rispettivi Paesi e alle iniziative da intraprendere per contrastarle.

- Si è svolta attività di *knowledge and technology transfer e managerial training and research on food safety systems in emerging and developing food producing areas* con particolare riguardo ai Paesi dell'Africa sub-Sahariana e al Vietnam e all'attività di networking nord-sud, sud-sud della rete *Nutrition & food safety and wholesomeness. Prevention, education and research network* (NOODLES).

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

Il Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria) ha attivato nel 2013 un contratto di servizio con l'ISS per una collaborazione all'interno del progetto EU SHIPSAN ACT, una *Joint-Action* della Commissione Europea dove il Ministero ha in carico il *work package* 3 sulla valutazione del progetto, comprese le azioni formative. L'EU SHIPSAN ACT ha per focus il controllo della diffusione di rischi biologici, chimici e radioattivi veicolati dalle navi nella regione europea e vi partecipano 23 Paesi membri. Nel contratto di servizio è stato identificato un valutatore esterno di rinomata esperienza internazionale e un valutatore tra il personale esperto dell'URE. Tra le attività valutate nel corso del 2014 sono ricompresi i corsi di formazione per le autorità portuali e per il personale di bordo per l'attuazione delle procedure individuate nell'apposito Manuale *European Manual for Hygiene Standards and Communicable Diseases Surveillance on Passenger Ships*. Il personale ISS ha partecipato attivamente alla Assemblea Generale della *Joint Action* tenutasi in Lussemburgo nell'otttobre 2014: sono stati presentati i risultati delle attività di valutazione e contribuito alle delibere assembleari per l'ottimale avanzamento e implementazione della JA.

Nel secondo semestre 2014 è partita la partecipazione al programma europeo di cooperazione scientifica transnazionale denominato *European Co-operation in Science and Technology* (*COST*). In particolare, si partecipa a due working group (*NEOH framework application* e *Stakeholder engagement, dissemination and policy*) della *COST Action Network for the evaluation of One health* (NEOH) e ad un working group (*Systems-level Welfare Technologies*) della *COST Action Dairycare*.

Il *networking* scientifico in ambito europeo ha inoltre prodotto:

- l'approvazione della proposta di *COST Action Network on technology-critical elements - from environmental processes to human health threats* (NOTICE) alla quale si parteciperà come membro del comitato di gestione;
- la partecipazione in seno al Comitato scientifico internazionale per la organizzazione del Congresso internazionale *Food and Biosystems Engineering* (I.C. FaBE) che si terrà in Grecia nel maggio 2015.

È stata attuata la seconda fase per la registrazione in Europa del brevetto italiano dell'ISS denominato BEST, nonché la internazionalizzazione della già premiata (Start Cup CNR-Il Sole24Ore 2011) idea di *spin-off* dell'ISS denominata Milknet in collaborazione con esperti di trasferimento tecnologico ed economisti della Università Bocconi.

Sono proseguite le attività di studio al progetto di particolare rilevanza scientifica sulla valutazione dell'impatto delle nuove tecnologie formative sui profili di competenza del personale medico in collaborazione con l'Università McGill di Montreal (Quebec, Canada). In particolare si è continuato a sostenere studi di settore per la sperimentazione in modalità FAD (o mista) di metodologie didattiche innovative di tipo induttivo (come ad es. PBL/PBeL) sulla base di quanto fin qui prodotto dalle due istituzioni.

Continuano le attività di ricerca e formazione attraverso il Laboratorio Congiunto "1 Billion" costituito con l'Università di Harvard attraverso il *Program on Refugee Trauma*, per quanto

concerne l'impatto di breve e medio termine sui profili di mortalità e di morbosità diretti e indotti delle popolazioni e delle comunità colpite da catastrofi e disastri naturali o generati dall'uomo.

Sulla base dell'accordo sottoscritto con la *St. John's University* di New York è proseguita la collaborazione nell'ambito del Master *Global Development and Social Justice* che prevede la formazione biennale *post-lauream* di studenti provenienti da Paesi in transizione e in via di sviluppo.

È stato esteso il supporto di esperti ISS alla commissione di valutazione del MAE per i Progetti tecnico-scientifici nell'ambito degli accordi bilaterali tra Italia e israele e assicurata la partecipazione di esperti ISS ai tavoli di lavoro convocati dal MAE durante l'anno 2013.

Sono state avviate azioni importanti nell'ambito del laboratorio congiunto PENTA sottoscritto da ISS e Università Ben Gurion del Negev con il supporto del MAE (durata iniziale di cinque anni con termine al 2017). Il laboratorio congiunto mira a costruire un partenariato su base bilaterale e multilaterale per la promozione della sicurezza globale e affrontare congiuntamente i rischi potenziali per la salute nell'area del Mediterraneo. L'iniziativa presentata al MAE per l'ottenimento di finanziamento si prefigge di generare uno *spin-off* esteso ai Paesi afferenti all'area mediterranea. Le attività prevedono scambi di ricercatori, costituzione di programmi congiunti di formazione e uso di strumenti ICT (ad esempio, simulatori, gestione a distanza e l'apprendimento a distanza, telemedicina, telerilevamento e tecnologie digitali) per garantire il massimo risultato in termini di sostenibilità e di accessibilità alle aree limitrofe e confinanti alla UE. Sempre con lo Stato di Israele proseguono i due accordi sottoscritti con il MATIMOP (per la promozione industriale) e con la *Hebrew University* per lo sviluppo di azioni congiunte di ricerca e formazione e relativa erogazione di Borse di studio post-doc (finanziate dal MAE) nel settore delle basi molecolari delle malattie umane.

È proseguita la collaborazione con il Karolinska Institutet e con l'Università di Stoccolma per la messa a punto di sistemi di formazione innovativa in ambito campo biomedico e psico-sociale attraverso la creazione e l'utilizzo di pazienti virtuali utilizzabili in ambiente web per garantire la massima flessibilità e diffusione sul territorio nell'ambito della formazione professionale.

Dall'anno 2011 l'URE è stato incluso nella EUCERD-*Joint Action*, in collaborazione con il CNMR-ISS nel *work package* relativo allo sviluppo di piani nazionali per le malattie rare per i Paesi dell'UE: nel corso del 2014 si è proseguita l'attività di *capacity building* per lo sviluppo di piani nazionali con la conduzione di sessioni di definizione del fabbisogno e di identificazione di inziative idonee nei Paesi ospitanti Conferenze Nazionali di Associazioni di Pazienti. Il processo di selezione di un numero ristretto di indicatori essenziali per i piani sanitari nazionali si è concluso con l'adozione degli indicatori da parte del Comitato di Esperti dell'UE in Malattie Rare (EUCERD).

Sono proseguite le attività del Laboratorio Congiunto Sino-Italiano per la Medicina Tradizionale Cinese (JoSIL-TCM), una piattaforma tecnica per la promozione dell'evidenza scientifica relativa alla Medicina Tradizionale Cinese (MTC) che vede la collaborazione dell'ISS con la *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine.*

Gli studi suddetti rientrano nelle attività sul tema della scientificità della MTC previste per l'ISS e in particolare:

- sono proseguiti i lavori per il rinnovo del Piano d'Azione del Protocollo intergovernativo italo-cinese per la collaborazione nel campo della salute e delle scienze mediche per gli anni 2015-2017 presso il Ministero della Salute;
- sono proseguiti i lavori per il rinnovo del Protocollo Esecutivo bilaterale di cooperazione scientifica e tecnologica presso il MAE per gli anni 2015-2017.
- è ancora in vigore il *Memorandum of Understanding* firmato dall'ISS e il *China National Health Development Research Centre* nel giugno 2011 al fine di promuovere la cooperazione nel settore della ricerca sulla salute e dello sviluppo delle scienze mediche e dei sistemi sanitari, promuovendo lo scambio reciproco di esperienze e programmi su argomenti prioritari della riforma sanitaria cinese.

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

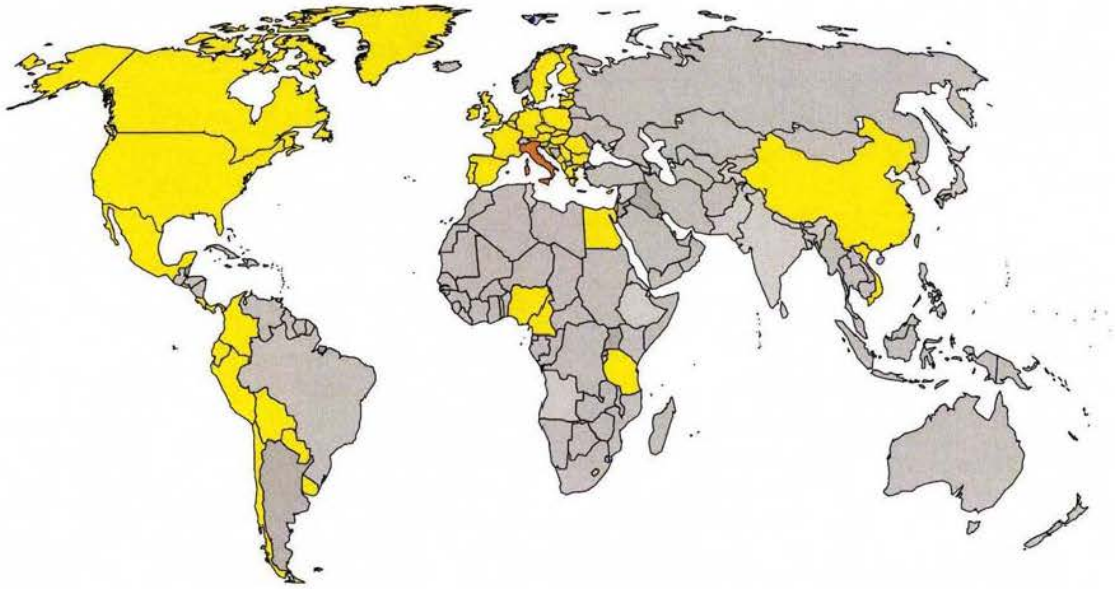


Figura 7. Paesi con cui l'ISS intrattiene rapporti formali (istituzionalizzati) di cooperazione scientifica e tecnologica, ovvero di assistenza tecnica

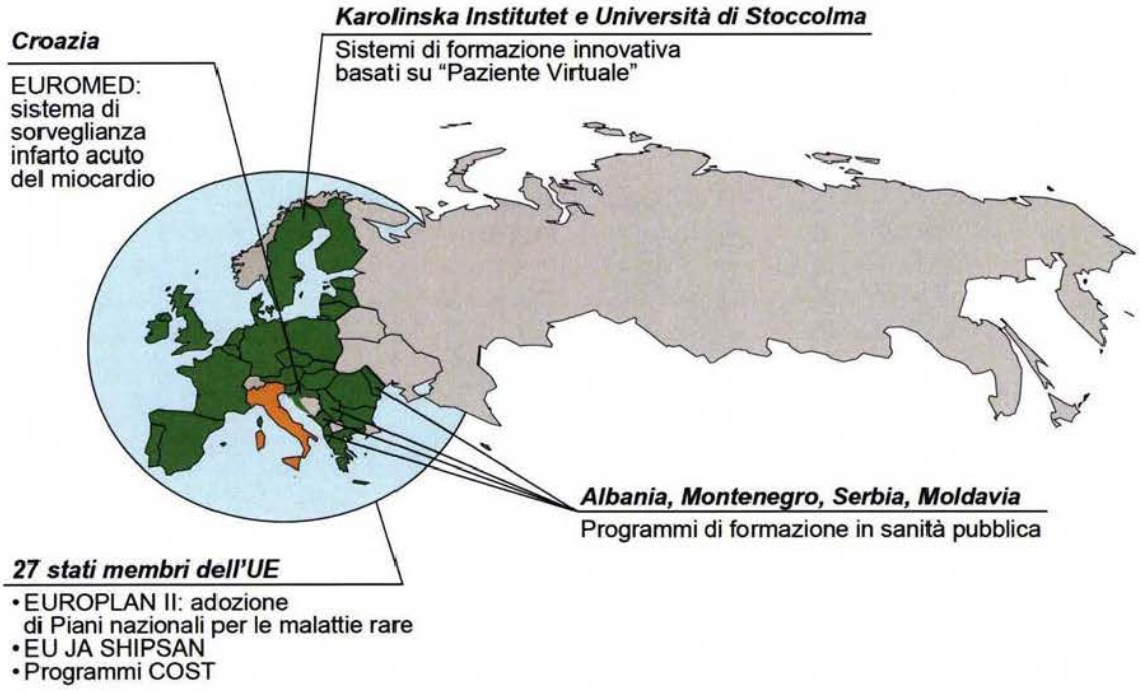


Figura 8. Paesi europei presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

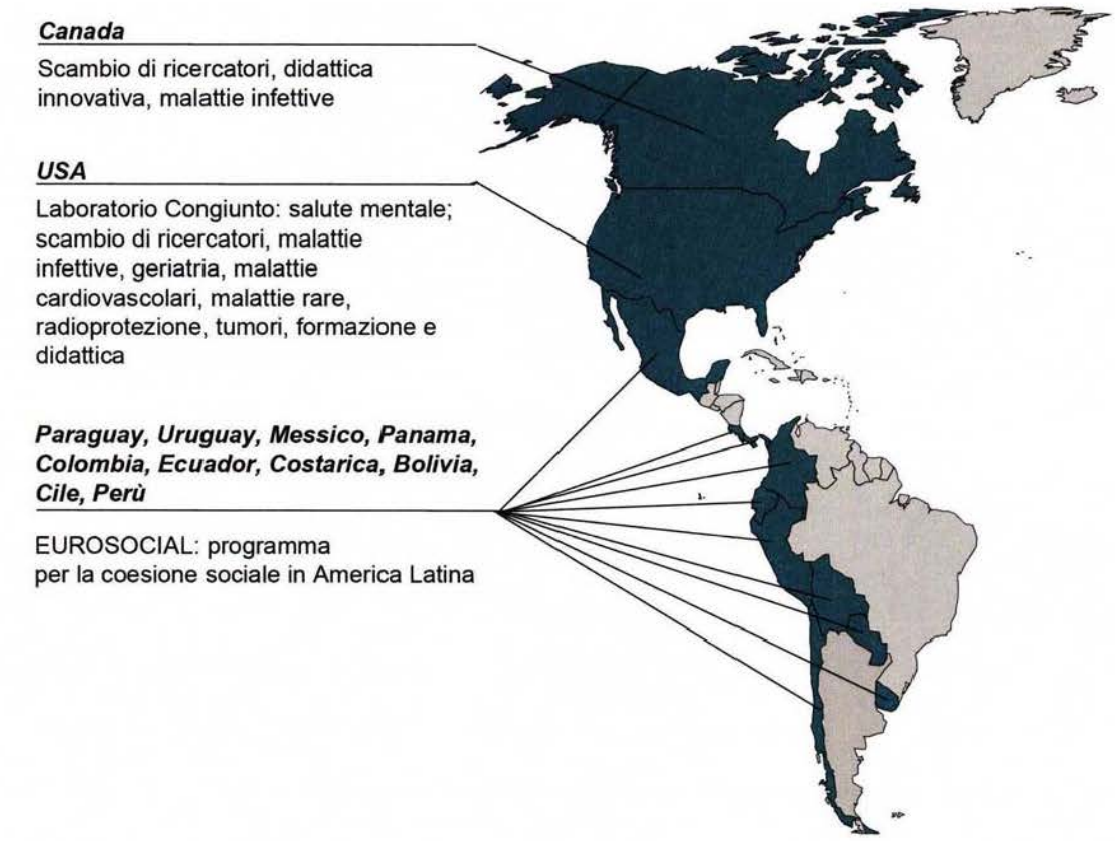


Figura 9. Paesi dell'America presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

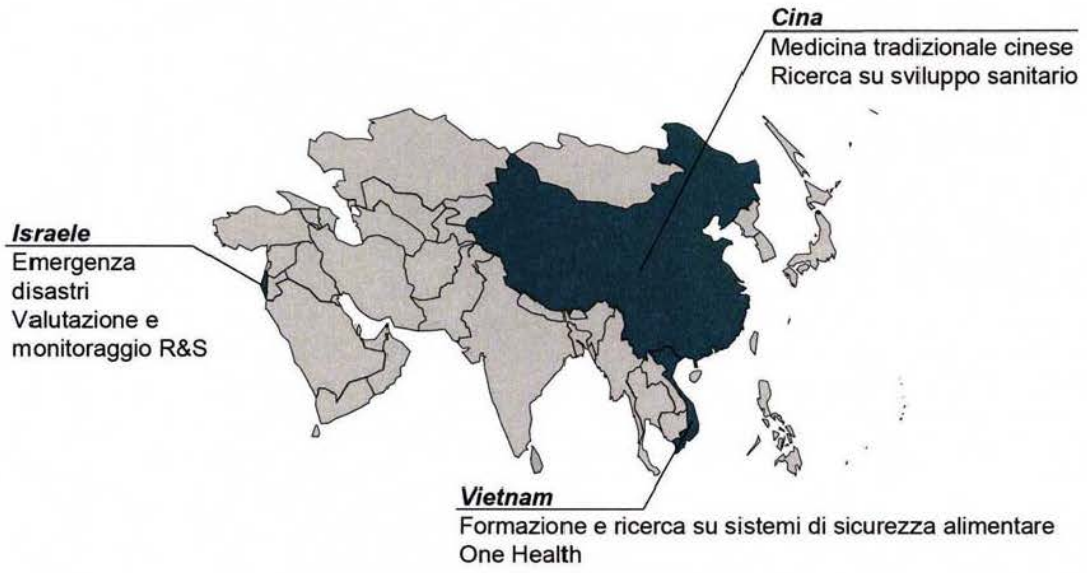


Figura 10. Paesi dell'Asia presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

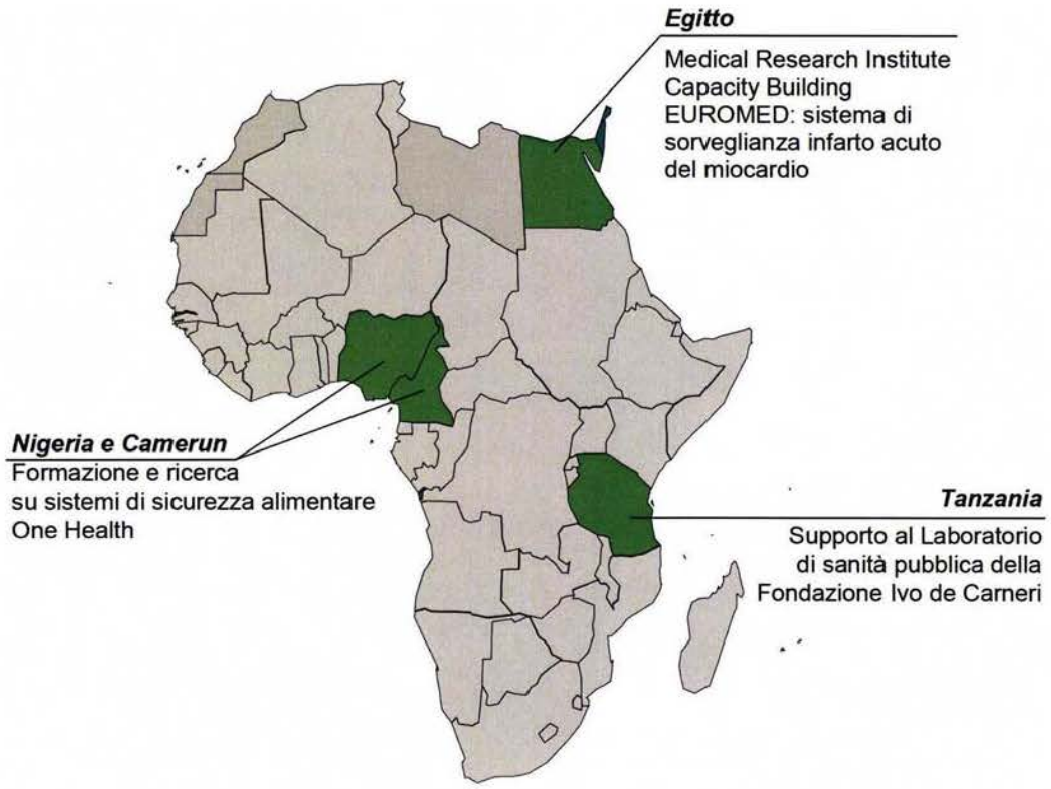


Figura 11. Paesi dell'Africa presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

PARTE 2
Attività di Dipartimenti, Centri e Servizi

PAGINA BIANCA

DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA

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

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

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

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

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

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

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

Presso il Dipartimento inoltre viene svolto il coordinamento nazionale di attività dell'OECD *Environment Directorate*. Il Dipartimento è sede del *WHO Collaborating Centre for Environmental Health in Contaminated Sites*.

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

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

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

Resoconto attività 2014

Il Dipartimento AMPP si occupa del grande tema "Ambiente e Salute", nell'accezione ampia che oggi viene data a tale tematica (valutazione dell'esposizione, studio dei meccanismi di tossicità e degli effetti tossici ed eco tossicologi, modelli sperimentali e indagini di popolazione); esso ha un carattere spiccatamente multidisciplinare, che si palesa soprattutto nell'attività istituzionale, nell'ambito della quale si formulano valutazioni che tengono conto delle evidenze scientifiche attinenti l'esposizione umana agli agenti in studio, l'impatto sanitario investigato con approccio sperimentale ed epidemiologico e la modellizzazione del rischio. L'integrazione dei dati epidemiologici, tossicologici, ambientali e relativi all'esposizione è particolarmente rilevante nelle situazioni di crisi ambientale, reali o percepite. Alcuni Reparti svolgono prevalentemente attività di ricerca e altri prevalentemente attività a carattere istituzionale in coordinamento tra loro al fine di poter rispondere in modo esaustivo alle esigenze sanitarie che via via si presentano.

Per quanto riguarda l'attività istituzionale nel 2014, il Dipartimento ha partecipato a numerose emergenze sanitarie emerse nel Paese, emettendo pareri e offrendo supporto tecnico-scientifico ai Ministeri Salute e Ambiente e a Enti territoriali. Tra tali "emergenze" a livello nazionale, si sono affrontate quelle relative al caso ILVA di Taranto, alla "Terra dei Fuochi" (Napoli e Caserta), ai giocattoli, alla presenza di contaminanti in acque potabili, in ambienti acquatici quali laghi e mare, nei suoli, agli inchiostri per tatuaggi, alle acque per uso irriguo, alla contaminazione atmosferica, ai siti contaminati, alla gestione dei rifiuti, alla qualità dell'aria indoor, alla presenza di fibre di amianto aereo disperse, ecc., effettuando specifiche valutazioni di rischio igienico sanitario e indagini epidemiologiche.

Nel corso del 2014 è proseguita l'attività del Gruppo di lavoro interdipartimentale sui nano materiali e sui cosmetici e l'attività del Gruppo di studio nazionale "Inquinamento *indoor*". È proseguita altresì l'attività di supporto al Ministero dell'ambiente e della salute in tema di bonifica dei suoli e acque contaminate.

Sono stati svolti estesi studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, ecc.) in varie aree italiane (Brescia, Porto Scuso, Taranto, Torino), caratterizzate da fenomeni di contaminazione acclarata o percepita.

Sempre nell'ambito degli interventi nel settore della contaminazione ambientale si è proseguita l'attività tesa alla individuazione di situazioni di rischio per l'uomo e per la fauna ittica determinata dalla presenza, in acque di mare e interne, di tossine algali (es. cianotossine) e di altri contaminanti chimici, alla determinazione di virus a trasmissione oro-fecale mediante la tecnologia del *microarrays*.

Come Laboratorio Nazionale di Riferimento, ampia attività è stata svolta nel settore dei fitofarmaci sia sul piano del controllo che nella messa a punto di metodi analitici, fornendo supporto tecnico scientifico ai Laboratori Ufficiali di analisi italiani. Sono state formulate monografie di principi attivi di biocidi e valutazioni tossicologiche di principi attivi e presidi fitosanitari e di sostanze chimiche di sintesi. È proseguita l'attività del Laboratorio Nazionale di Riferimento sui materiali a contatto con gli alimenti, effettuando anche numerosissime analisi di revisione.

Sono state condotte indagini su prodotti di largo consumo. Anche in funzione di segnalazioni di prodotti irregolari destinati alla prima infanzia è stato svolto un sistematico controllo nei giocattoli. Numerosi accertamenti sono stati effettuati nell'ambito del sistema EU d'allerta rapida RAPEX. Inoltre è stata avviata a livello nazionale una ampia indagine sulla sterilità o meno degli inchiostri per tatuaggi.

Sono stati effettuati studi finalizzati alla identificazione di gruppi di popolazioni a rischio per patologie ad eziologia ambientale tramite indagini epidemiologiche *ad hoc* (Progetto SENTIERI

e altri). Nel Reparto Epidemiologia ambientale del Dipartimento di AMPP è collocato il *WHO Collaborating Centre for Environmental Health in Contaminated Sites*.

È proseguita l'attività di sorveglianza degli incidenti domestici (SINIACA) e traumatismi e avvelenamenti sempre in ambiente domestico con studi che permettano di individuare le cause che maggiormente determinano questi eventi e individuare di conseguenza le misure preventive per la loro riduzione.

Sono state inoltre attivate e aggiornate banche dati di libero accesso su un'area del sito ISS. Sono state emanate linee guida nazionali con il Ministero della Salute su *Water Safety Plans* in Italia.

Presso il Dipartimento è collocata l'Unità di Gestione Rifiuti dell'ISS, istituita nel corso del 2010 che si occupa della corretta gestione dei rifiuti, ivi compresi i rifiuti radioattivi, prodotti all'interno dell'area dell'ISS. Inoltre il Dipartimento emette pareri anche in merito all'applicazione del DPR 10/9/1990 n. 285 su "Regolamento Polizia Mortuaria".

Per quanto riguarda più propriamente l'attività di ricerca, si sono continuate a svolgere ricerche mirate alla comprensione dei meccanismi molecolari che controllano il mantenimento della stabilità del genoma e sono state studiate allerte strutturali correlate con la cancerogenesi e mutagenesi chimica, anche in relazione ad esposizioni ambientali. Sono stati condotti studi di biologia strutturale su DNA e proteine ricombinanti, studi di genomica funzionale di sindromi genetiche umane in modelli cellulari e sistemi murini e studi computazionali.

Si sono svolte ulteriori ricerche sulla valutazione del potenziale tossico e genotossico *in vitro* delle nanoparticelle di TiO_2, di Ag e Au.

Nel corso del 2014 sono state condotte ricerche sul ruolo della risposta al danno al DNA e della sua specificità cellulare/tissutale nell'insorgenza di malattie cronico-degenerative e nella risposta ad agenti anti-tumorali e studi sul contributo dei fattori genetici e ambientali nella suscettibilità allo sviluppo di patologie utilizzando biomarcatori di esposizione/effetto in studi di popolazione.

È stata completata la caratterizzazione molecolare delle varianti della glicosilasi umana MUTYH in cellule presenti in pazienti affetti da poliposi familiare del colon. Sono continuati gli studi nell'ambito di progetti AIRC e Telethon.

Sono stati avviati studi sul potenziale genotossico del materiale aereo disperso di alcune aree italiane caratterizzate da crisi ambientale. Sono state studiate le interazioni gene-ambiente tra polimorfismi di CYP ed esposizione a PCB nell'insorgenza dell'endometriosi.

Sono continuati gli studi focalizzati alla identificazione di strategie sperimentali alternative alla sperimentazione animale.

Molti ricercatori del Dipartimento partecipano a Commissioni Tecniche nazionali e internazionali e coordinano progetti internazionale e nazionali.

Diversi esperti del Dipartimento hanno contribuito ai pareri elaborati in sede *European Food Safety Agency* (EFSA) e coordinato gruppi di lavoro in sede OECD.

Descrizione dei Reparti

Reparto Ambiente e traumi

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

Sono, inoltre, attribuite al Reparto le competenze relative all'attuazione dell'art. 4 Legge n. 493, 3 dicembre 1999 (Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambiente di Civile Abitazione, SINIACA), e allo svolgimento del compito di *National Database Administrator* per l'Italia dell'*Injury Database* europeo (IDB) detenuto dalla Commissione Europea DG-SANCO.

Attività di ricerca

Il Reparto Ambiente e Traumi in accordo con la propria mission nel corso dell'anno 2014 si occupato principalmente della conduzione di progetti nazionali ed europei sul controllo e la prevenzione degli incidenti e della violenza.

In ambito europeo, su incarico del Ministero della Salute il Reparto ha partecipato all'azione congiunta Unione Europea-Stati membri sul controllo dei traumatismi e degli avvelenamenti denominata JAMIE (*Joint Action on Monitoring Injuries in Europe*). Questa attività si è svolta in stretto coordinamento con quelle del progetto nazionale CCM SINIACA-IDB volto al consolidamento del Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambienti di civile Abitazione (SINIACA ex art. 4 Legge 493/1999) e alla sua integrazione nel sistema europeo IDB in attuazione della raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea n. 2007/C 164/01 sulla prevenzione degli infortuni e la promozione della sicurezza.

Nell'ambito di queste attività di sorveglianza degli incidenti e della violenza è stata sviluppata una rete campionaria di pronto soccorso ospedaliero (PS) di rilevazione degli infortuni. La rete ha operato a due livelli: analitico e sintetico. Al primo livello una vasta rete di ospedali distribuiti sul territorio nazionale ha rilevato con una codifica di elevato dettaglio le cause esterne di traumatismo o avvelenamento (dinamica, ambiente, attività infortunato, prodotti coinvolti), in conformità con le linee guida della WHO sulla sorveglianza degli infortuni. Al secondo livello gli ospedali di intere Regioni campione hanno rilevato tutti gli accessi in PS secondo la sola tipologia generale d'incidente o evento violento (domestico, stradale, aggressione, ecc.) e la diagnosi principale codificata in formato ICD-9-CM (*International Classification of Diseases 9th Revision - Clinical Modification*). Le casistiche rilevate a livello nazionale sono state verificate per qualità e convertite in formato europeo per la trasmissione dei dati ai competenti uffici della Commissione Europea (DG-SANCO).

Parallelamente, a supporto delle azioni centrali del Ministero della Salute per il Piano Nazionale di Prevenzione è stato condotto un progetto dedicato alla prevenzione delle ustioni in età pediatrica (Progetto PRIUS: PRevenzione Incidenti da Ustione in età Scolastica). Il progetto, dopo l'analisi epidemiologica dei principali gruppi di popolazione e fattori di rischio d'ustione ha portato allo sviluppo di un kit didattico-educativo mirato, mediante idonee tecniche di comunicazione visuale, al target dei bambini più piccoli delle scuole d'infanzia e primaria. Il kit è stato sperimentato e testato, con la collaborazione di una rete dei principali Centri Grandi Ustioni italiani (CGU), in una rete di scuole afferenti alle città sede di CGU.

Il Reparto in collaborazione con il servizio di Polizia Stradale della Polizia di Stato ha condotto un studio prospettico di valutazione della prevalenza d'uso e dell'efficacia del dispositivo di protezione paraschiena sulle due ruote motorizzate. Lo studio è stato condotto in un vasto campione di compartimenti della Polizia Stradale e degli ospedali dei territori ad essi afferenti.

Contemporaneamente sono state svolte attività di ricerca su temi specifici quali il controllo il controllo e la prevenzione, degli annegamenti, della violenza e delle esposizioni ad intossicazioni o avvelenamenti.

Attività istituzionale

È stata effettuata un'intensa attività di promozione della salute sia mediante attività di formazione per formatori di I e II livello dell'SSN, sia mediante divulgazione dei risultati delle ricerche al pubblico, attraverso i mass-media.

Punti di forza:
- Multidisciplinarietà del gruppo di lavoro (competenze epidemiologiche, biostatistiche, informatiche, economiche, antropologiche, di comunicazione, medico-biologiche e per le attività di segreteria e gestione dei progetti, anche europei).
- Esperienza del personale con formazione epidemiologica e biostatistica per l'analisi dei dati.
- Miglioramento della qualità delle riviste indicizzate di pubblicazione dei lavori.
- Buon inserimento in reti nazionali, regionali ed europee sul tema del controllo e della prevenzione degli incidenti e della violenza.

Criticità:
- Mancanza di un finanziamento stabile per i sistemi di sorveglianza istituzionali (SINIACA e IDB).
- Carenza di personale con alta specializzazione e anzianità media elevata del personale
- Eccessiva burocrazia che influisce negativamente sulla possibilità di reclutare personale giovane da coinvolgere nella ricerca (es. dottorandi e borsisti).
- Difficoltà di avanzamento nella carriera del personale di ruolo (sotto-inquadrati) e mancata stabilizzazione del personale precario.
- Limitato numero di pubblicazioni su riviste indicizzate.
- Mancanza di un regolamento organico sul conflitto d'interesse che consenta di accedere a finanziamenti privati, possibili nel settore da parte di fondazioni o associazioni di categoria assicurative o bancarie.

Reparto Antiparassitari

Il Reparto è sede di tre Laboratori Nazionali di Riferimento per residui di pesticidi in matrici di origine animale e ad alto contenuto di grasso (LNR-AO), per residui di pesticidi in matrici di origine vegetale e ad alto contenuto di acqua (LNR-FV), per metodi monoresiduo (LNR-SRM) e svolge le seguenti attività:
- individuazione dei rischi sanitari e ambientali derivanti dall'uso di preparati a base di principi attivi tecnici non corrispondenti ai requisiti di qualità stabiliti all'atto della registrazione;
- sviluppo e validazione di metodi analitici per l'individuazione e il dosaggio di impurezze e coformulanti tossicologicamente significativi in preparati commerciali;
- organizzazione di saggi interlaboratorio per il controllo di qualità tra laboratori selezionati dell'SSN;
- valutazione dei rischi connessi all'impiego di pesticidi e all'esposizione a residui di antiparassitari;
- evidenziazione di eventuali situazioni di interesse sanitario e ambientale;
- sviluppo di metodologie analitiche multiresiduo e organizzazione di circuiti interlaboratorio nell'ambito del Laboratorio Nazionale di Riferimento;
- preparazione di materiali di riferimento per l'analisi di residui di antiparassitari.

Attività di ricerca

L'attività di ricerca è stata svolta prevalentemente nel campo dello sviluppo, validazione e accreditamento di metodi di analisi di residui di fitofarmaci in matrici alimentari sia di origine vegetale che animale, ivi compresi prodotti per l'infanzia, e metodi di analisi di prodotti fitosanitari per la determinazione del principio attivo e individuazione di eventuali impurezze. Inoltre il Reparto ha svolto attività di ricerca allo scopo di valutare la stabilità delle soluzioni

standard utilizzate nelle analisi. Il Reparto è accreditato ai sensi della Norma UNI/EN ISO 17025, con scopo flessibile.

Attività istituzionale

Le attività inerenti i tre Laboratori Nazionali di Riferimento per residui di pesticidi in matrici alimentari di origine animale e alto contenuto di grasso (LNR-AO), in matrici vegetali e alto contenuto di acqua (LNR-FV), per metodiche monoresiduo (LNR-SRM) che hanno sede presso il Reparto; la partecipazione ai lavori di Commissioni e tavoli tecnici istituiti presso il Ministero della Salute, MIPAAF, Ministero dell'Ambiente per la predisposizione di linee guida e documenti tecnici di settore; la valutazione di prodotti fitosanitari e prodotti biocidi per le aree di competenza; la partecipazione, congiuntamente a funzionari del Ministero della Salute, a vari Audit alle Regioni in qualità di esperti tecnici per le proprie competenze in materia di analisi dei residui di fitofarmaci; la partecipazione ai lavori del Gruppo di Lavoro della Buona Pratica di Laboratorio presso il Ministero della Salute; la partecipazione come Ispettori alle visite ispettive per la verifica di conformità ai principi di Buone Pratiche di Laboratorio (BPL) dei Centri di Saggio certificati dal Ministero della Salute; il supporto al Ministero della Salute per le attività UE inerenti la predisposizione dei piani di monitoraggio europei e nazionali dei residui di fitofarmaci negli alimenti; sono stati forniti numerosi pareri tecnici riguardanti l'interpretazione di normativa di settore.

Punti di forza:

- Grande esperienza per quanto riguarda la chimica analitica organica e in particolare dei pesticidi, in tutte le sue fasi (preparazione del campione, purificazione e analisi strumentale).
- Il Reparto è sede di tre Laboratori Nazionali di Riferimento (LNR) per residui di pesticidi in alimenti e questa attività dovrebbe ricevere un finanziamento *ad hoc* da parte del Ministero della Salute.
- Notevole capacità didattica dedicata alla formazione di personale dell'SSN
- Elevata expertise in campo normativo per quanto attiene i prodotti fitosanitari, che consente al Reparto di rispondere efficacemente a richieste di pareri tecnici provenienti da vari organismi istituzionali (Ministero della Salute, Regioni e PA, AULS) e di essere di valido supporto tecnico per i Laboratori Ufficiali di analisi delle ARPA, APPA, IZS, ASL.
- Esperienza relativa al sistema delle Buone Pratiche di Laboratorio e al sistema di accreditamento della norma ISO/IEC 17025.

Criticità:

- Carenza di attrezzature e strumentazioni analitiche che possono mettere a rischio l'attività sperimentale sia di carattere istituzionale che di ricerca.
- Carenza di personale dei livelli a fronte dei carichi di lavoro che gravano sul Reparto, anche tenendo conto che uno dei due tecnici è sottoinquadrato ed è in grado di svolgere, con indubbia competenza, attività proprie di un ricercatore.

Reparto Bioelementi e salute

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio degli elementi chimici nella salute umana attraverso la valutazione dell'esposizione e l'individuazione di bioindicatori di esposizione, di effetto e suscettibilità;
- monitoraggio biologico di popolazioni sane e patologiche;
- accertamento dei Valori di Riferimento;

- programmi di stima degli effetti dell'ambiente - inclusi stili di vita, dieta e uso di oggetti e prodotti di consumo - sulla salute umana attraverso un approccio esposomico;
- sviluppo e validazione di metodologie analitiche avanzate per la definizione dell'esposizione dell'uomo a nanomateriali e specie chimiche dei metalli;
- individuazione delle fonti di esposizione umana attraverso studi di marcatura isotopica;
- studio di elementi chimici a maggiore impatto tossicologico (anche in forma nanoparticellare) in oggetti e prodotti di consumo (per es., cosmetici, bigiotteria, tatuaggi, ecc.).

Attività di ricerca

Le attività relative alla misura e valutazione dell'esposizione di gruppi di popolazione a contaminanti inorganici ambientali e/o presenti in oggetti/prodotti di consumo sono state esplicitate in vari progetti cui il Reparto ha partecipato/partecipa a livello nazionale e internazionale.

Il Reparto è accreditato per la ricerca dei metalli in matrici biologiche umane (per campagne di biomonitoraggio) e in matrici di prodotti cosmetici (attività istituzionale).

Attività istituzionale

Sono state effettuate valutazioni a seguito di richieste della magistratura e/o dei NAS, di quantificazione di elementi chimici su campioni biologici a fini diagnostici e su prodotti di consumo, di pareri per la DG SANCO, oltre ad attività ispettive (circa 30 giorni di ispezioni) e di valutazione di fascicoli tecnici (132 pareri) nell'ambito della Norma 93/42/CEE/1993 per la marcatura CE di dispositivi medici (a sostegno delle attività dell'Organismo ONDICO).

Punti di forza:

- Forte integrazione di ricerca di base (sviluppo metodologico), ricerca applicata (valutazione dell'esposizione, ecc.) e attività istituzionale (pre- e post-regolatoria)
- Riconoscimento a livello nazionale e internazionale delle capacità professionali del gruppo di lavoro
- Attendibilità dei dati prodotti
- Attività svolte in regime di qualità e accreditamento

Criticità:

- Numero limitato di unità di personale a fronte del carico di lavoro da svolgere.
- Assenza di supporto tecnico laboratoriale ai ricercatori, mancando il Reparto di personale tecnico.
- Eccessiva burocrazia interna, spesso autoreferenziale e ripetitiva, che costringe i ricercatori ad espletare un eccesso di pratiche amministrative non sempre di loro pertinenza.
- Assistenza limitata nel supportare l'iter amministrativo dei progetti ottenuti e dei finanziamenti attratti, soprattutto in ambito internazionale.
- Necessità di convogliare le attività di ricerca di più ricercatori/gruppi su specifiche tematiche sanitarie per migliorare l'impatto del lavoro svolto sull'SSN, incrementare la capacità di attrarre fondi e qualificare la produzione scientifica.

Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale

Il Reparto studia i meccanismi molecolari di mutagenesi e cancerogenesi con modelli biologici e computazionali. In particolare:

- ruolo dei meccanismi di riparazione del danno al DNA e di regolazione del ciclo cellulare nel controllo della stabilità del genoma e nella eziopatogenesi dei tumori;

- genomica strutturale e funzionale dei processi molecolari di cancerogenesi;
- sviluppo di metodi innovativi per l'analisi dei dati biologici e di strategie di indagine del proteoma;
- struttura e dinamica di acidi nucleici, con particolare riguardo agli effetti di agenti fisici e chimici e alle interazioni tra macromolecole;
- relazioni quantitative tra struttura chimica e attività biologica, inclusa la predizione di tossicità;
- interventi in ambito regolatorio nazionale e internazionale per la valutazione del potenziale genotossico e cancerogeno di sostanze chimiche e nanomateriali e dell'utilizzo di metodi alternativi.

Attività di ricerca

Le ricerche condotte nel Reparto sono state svolte in collaborazione con Università, con Enti nazionali e internazionali e con altri Dipartimenti dell'ISS, e hanno prodotto 18 pubblicazioni su riviste peer-review, due monografie e numerose partecipazioni a Convegni nazionali e internazionali. Nell'ambito delle attività istituzionali il Reparto ha contribuito alla formulazione di pareri e ha fornito consulenza al Ministero della Salute, all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), al REACH, all'EFSA, alla *European Chemicals Agency* (ECHA), all'*Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD). Nel corso dell'anno sono proseguite le ricerche sui meccanismi coinvolti nel mantenimento della stabilità del genoma durante la replicazione in condizioni normali e patologiche (*MUTYH associated polyposis-MAP* e *Werner-WRN*). In collaborazione con i Reparti di Epidemiologia molecolare e di Bioelementi e salute (AMPP) e CNE è stato concluso lo studio dell'attività della glicosilasi OGG1 in estratti proteici derivanti da linfociti di 106 gemelli, sui quali erano state effettuate misure del tipo e quantità di metalli presenti. Si è dimostrato che l'attività OGG1 può essere utilizzata come biomarcatore in studi di popolazione e i risultati sono stati presentati come studio pilota nell'ambito delle attività del Progetto Europeo HEALS (FP7-*Health and Environment-wide Association Based On Large Population Surveys*). Nell'ambito delle attività di ricerca sui nanomateriali si è concluso lo studio sulla valutazione del potenziale tossicologico di nanoparticelle di argento utilizzate nei dispositivi medici non impiantabili (AMPP e ONDICO) ed è iniziato un nuovo progetto per la caratterizzazione e valutazione della tossicità di nanoparticelle di silica amorfa, in cui verranno utilizzati i protocolli indicati dal WPMN dell'OECD (progetti finanziati dal Ministero della Salute). Sono proseguite le attività del progetto FP7 NANoREG - *A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials*, svolte in collaborazione con altri reparti di AMPP e con altri Dip/Centri dell'ISS con: i) la messa a punto della caratterizzazione dei nanomateriali nei mezzi di dispersione utilizzati nei test *in vitro* tramite la tecnica del *Dynamic Light Scattering* (DLS); ii) la messa a punto dei protocolli per i test *in vitro* utilizzati per la valutazione di differenti *endpoint*.

Punti di forza:

- Professionalità, autonomia e competenza multidiscipliare (fisica, biologia, chimica, statistica).
- Riconoscimento a livello internazionale nell'area di competenza
- Buona capacità di attrarre risorse compatibilmente con l'attuale situazione.
- "Buoni risultati nella formazione di giovani (tesisti lauree magistrali e dottorandi).
- Efficace contributo nella formazione in statistica di personale ISS e altri operatori dell'SSN.
- Possibilità di integrare diversi approcci metodologici per lo studio dei meccanismi di azione della tossicità e cancerogenesi a livello molecolare, cellulare, *in vivo* e *in silico*.

Criticità:

- Assenza di turn over del personale.
- Presenza di personale precario "anziano".
- Attuale impossibilità di reclutare dottorandi e borsisti: problema che impedisce il reclutamento dei giovani e indebolisce le relazioni con l'Università.
- Mancanza di fondi per riparazione e ammodernamento parco strumenti.
- Non ancora ottimale integrazione con alcuni reparti del Dipartimento su tematiche specifiche del settore ambiente che potrebbe determinare interessanti sinergie.

Reparto Chimica tossicologica

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- valutazione dell'esposizione umana a inquinanti organici di origine ambientale ad elevata tossicità, principalmente inquinanti persistenti (quali "diossine", policlorobifenili (PCB), polibromodifenileteri (PBDE), pesticidi organoclorurati, sostanze
- perfluoroalchiliche (PFAS) e IPA;
- rilevamento di biomarcatori di esposizione in matrici ambientali e biologiche nell'ambito di attività di ricerca e su richiesta di autorità sanitarie o ambientali territoriali;
- effettuazione di studi di biomonitoraggio umano, in particolare su gruppi di popolazione residente in aree a elevata criticità ambientale;
- studi di biomonitoraggio mirati a caratterizzare la correlazione tra carico corporeo di inquinanti e specifiche patologie ad eziologia multifattoriale;
- ricerca di correlazione tra esposizione esterna e dose interna;
- sviluppi di metodi di ultramicroanalisi;
- valutazioni e pareri nel settore della valutazione dell'esposizione e del rischio tossicologico associato.

Attività di ricerca

La maggior parte delle attività condotte dal Reparto nel 2014 si è sostanziata in studi di biomonitoraggio umano condotti su gruppi di popolazione residenti in aree a elevata criticità ambientale (es. aree intorno al termovalorizzatore di Torino, Comuni della Provincia di Vicenza interessati dalla contaminazione da sostanze perfluoroalchiliche), e da studi di biomonitoraggio sulla correlazione tra carico corporeo di inquinanti e specifiche patologie (Progetto CCM su Taranto). Una parte rilevante delle attività relative al biomonitoraggio è stata dedicata alla predisposizione del materiale informativo per i gruppi di popolazione coinvolti negli studi e del materiale divulgativo necessario per effettuare una adeguata comunicazione a tutte le parti interessate.

Attività istituzionale

Le attribuzioni istituzionali del Reparto includono le analisi di revisione di diossine e PCB in alimenti e mangimi, per svolgere le quali è necessario l'accreditamento ai sensi della Norma UNI/EN ISO17025. Per il mantenimento dell'accreditamento e la verifica delle prestazioni analitiche dei metodi in uso, il Reparto ha partecipato ai sette circuiti di intercalibrazione di settore. Hanno fatto parte delle attività del Reparto lo sviluppo e la validazione di metodi di ultramicroanalisi per la determinazione di biomarcatori di esposizione.

Punti di forza

- Forte integrazione tra attività di ricerca e attività istituzionale.
- Ottima coesione tra i componenti del Reparto e notevole capacità di lavoro di squadra.
- Riconoscimento a livello nazionale e internazionale delle capacità del Reparto nei settori di competenza.

- Competenze interdisciplinari del personale.
- Buone capacità di attrarre finanziamenti pubblici.

Criticità

- Considerata la richiesta crescente di studi di biomonitoraggio, sarebbe necessario aumentare il personale per fronteggiare richeste ulteriori.
- Mancata progressione in carriera del personale.
- Difficoltà a pubblicare lavori scientifici derivante da carenza di tempo dovuto al carico di attività di laboratorio.
- Difficili condizioni ambientali (problemi ricorrenti di condizionamento nei laboratori e locali).

Reparto Epidemiologia ambientale

Il Reparto studia le relazioni fra lo stato di salute delle popolazioni e le loro modalità di esposizione ad agenti inquinantipresenti nelle diverse matrici ambientali (aria, acqua, suolo). In particolare si occupa delle esposizioni di natura non volontaria, come ad esempio quelle relative agli inquinanti atmosferici prodotti dalle attività industriali e dagli agenti rilasciati nel suolo e nelle falde acquifere dalle discariche dei rifiuti. Notevole interesse in tale ambito riveste lo studio delle popolazioni residenti nei siti contaminati.

A livello internazionale l'*International Society for Environmental Epidemiology* promuove lo studio del rapporto ambiente e salute e costituisce un forum per la discussione di problemi peculiari dell'epidemiologia ambientale. In Italia il riferimento è l'Associazione Italiana di Epidemiologia. ISEE e AIE hanno contribuito sia all'avanzamento delle conoscenze negli specifici ambiti tematici e all'affinamento delle metodologie che alla definizione del quadro entro il quale collocare le attività dell'epidemiologia ambientale successive alla produzione di conoscenze, in particolare per quanto concerne il contributo ai processi decisionali in sanità pubblica, la comunicazione del rischio alla popolazione e agli amministratori, e l'attenzione alle problematiche etiche e agli aspetti di equità nella distribuzione dei rischi. Il Reparto di Epidemiologia ambientale ha eseguito studi tesi a stimare l'associazione fra determinate esposizioni ambientali e specifiche patologie, e a valutare tali associazioni sul piano dei nessi causali per contribuire alla messa a punto di misure preventive. In particolare il Reparto conduce ricerche sullo stato di salute delle popolazioni residenti nei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche attraverso il sistema permanente di sorveglianza epidemiologica denominato Progetto SENTIERI.

Ha condotto inoltre approfondimenti specifici fra i quali gli studi sull'impatto sanitario dell'amianto e della fluoro-edenite. Questo insieme di attività viene svolto insieme al *WHO Collaborating Centre for Environmental Health in Contaminated Sites* collocato nel Reparto.

Insieme al *WHO Collaborating Centre for Environmental Health* coordina la rete delle isitituzioni europee della *COST Action "Industrially Contaminated Sites and Health network (ICSHNet)"*. Collabora con il Centro europeo Ambiente e salute della WHO di Bonn e con la IARC di Lione. Svolge attività di consulenza per il Ministeri della Salute e dell'Ambiente, per le Autorità Sanitarie Locali e Regionali e per il Sistema di protezione Ambiente. Svolge attività di cooperazione allo sviluppo in materia di ambiente e salute e in particolare di prevenzione della patologia da amianto in diversi Paesi dell'America Latina.

Attività di ricerca

L'attività scientifica sui nanomateriali è stata incentrata sulla valutazione del potenziale tossico e genotossico *in vitro* delle nanoparticelle di TiO2, di Ag, Au, di differenti dimensioni e forma cristallina. Queste attività sono state svolte nell'ambito di 2 progetti finanziati dal

Ministero della Salute, e di un progetto di confronto interlaboratorio coordinato dall'OECD. In ambito OECD si è aderito alla partecipazione ad un trial sperimentale per la ottimizzazione della linea guida OECD 487 (test del micronucleo *in vitro*) per il saggio dei nanomateriali. L'inizio dell'attività è prevista entro la prima metà del 2015. È iniziata l'attività sperimentale nell'ambito del progetto FP7: NANoREG – A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials iniziato nel 2013 che terminerà nel 2016, con la messa a punto del sistema di saggio da utilizzare nel progetto. È stata svolta attività istituzionale sui nano materiali nell'ambito del *working party on Nanomaterials* dell'OECD e del Gruppo di Lavoro Nanomateriali del comitato Tecnico di Coordinamento REACH. In particolare è stato portato a compimento un insieme di studi sull'impatto sanitario della fluoro-edenite, sulla base del quale l'Agenzia Internazionale della Ricerca sul Cancro di Lione ha riconosciuto questa fibra come cancerogena per l'uomo (Gruppo 1). L'attività di cooperazione scientifica con l'America Latina è proseguita con particolare riferimento all'epidemiologia e prevenzione delle patologie da amianto.

Reparto Epidemiologia molecolare

Il Reparto ha come obiettivo principale lo studio dell'interazione gene-ambiente nell'insorgenza di patologie. In particolare:

- studio del ruolo della risposta al danno al DNA nell'insorgenza di malattie cronico-degenerative;
- studi di genomica ambientale (identificazione di fattori di rischio genetici e ambientali nell'insorgenza di patologie e sviluppo di tecnologie per analisi di genomica funzionale);
- uso di biomarcatori (indicatori di esposizione, marcatori precoci di patogenesi e/o suscettibilità genetica) in studi di popolazione;
- validazione di nuovi biomarcatori di esposizione/effetto e ricerca di base per studiarne il ruolo biologico;
- valutazioni e pareri nel campo del rischio tossicologico da agenti ambientali per la popolazione umana.

Attività di ricerca

Il Reparto ha come attività principale lo studio dell'interazione gene-ambiente nell'insorgenza di patologie. All'interno di questa tematica nell'anno 2014 sono state condotte ricerche i) sul ruolo della risposta al danno al DNA e della sua specificità cellulare/tissutale nell'insorgenza di malattie cronico-degenerative e nella risposta ad agenti anti-tumorali e, ii) sul contributo dei fattori genetici e ambientali nella suscettibilità allo sviluppo di patologie utilizzando biomarcatori di esposizione/effetto in studi di popolazione. Inoltre il Reparto ha continuato la sua attività di valutazioni e pareri nel campo del rischio tossicologico da agenti ambientali ed effetti sulla salute a livello nazionale ed europeo.

Obiettivi rilevanti raggiunti

- P53 il "controllore" dell'integrità del genoma, gioca un ruolo importante nel controllo dei meccanismi che presiedono ad un corretto differenziamento del muscolo scheletrico: possibili ricadute su nuovi *tool* terapeutici per malattie che vedono compromessa l'omeostasi del muscolo.
- Vettori lentivirali disegnati per modulare l'espressione di geni coinvolti nella dinamica mitocondriale correggono la disfunzionalità bioenergetica di cellule derivate da pazienti affetti dall sindrome di Cockayne, malattia difettiva nella riparazione del DNA caratterizzata da neurodegenerazione progressiva e invecchiamento precoce.

- La proteina WRN– la cui assenza è alla base della sindrome di Werner, i cui individui affetti mostrano sintomi di invecchiamento precoce e una esacerbata predisposizione a sviluppare cancro – è necessaria all'attivazione del principale sistema di protezione dell'integrità del genoma, denominato checkpoint, e la sua assenza porta alla produzione di danno a livello dei siti fragili comuni.
- La proteina della riparazione del DNA XP-A – responsabile della sindrome Xeroderma pigmentosum-A caratterizzata da elevato rischio di cancro della pelle e neurodegenerazione – è coinvolta nel controllo dell'equilibrio redox cellulare e, se difettiva, causa aumentata instabilità genetica.
- Biomarcatori di esposizione /effetto: studi di popolazione.
- L'esposizione a metalli pesanti dovuta alle abitudini di vita (es. fumo, dieta) inibisce la capacità di riparazione del DNA misurata con saggi funzionali in linfociti di popolazioni di gemelli sani (progetto Europeo HEALS in collaborazione con CNE-Epidemiologia genetica, AMPP-Bioelementi e salute, -Cancerogenesi sperimentale e computazionale).
- Valutazione del rischio di esposizione a contaminanti ambientali.
- Contributo chiave all'opinione EFSA sulla valutazione del rischio per l'uomo dell'esposizione a Cromo III e Cromo VI assunti con la dieta (E. Dogliotti, Chair del gruppo di lavoro EFSA).

Punti di forza

- Forte integrazione di ricerca di base e applicata.
- Riconoscimento a livello nazionale e internazionale della ricerca condotta sui meccanismi di riparazione del danno al DNA e controllo della stabilità del genoma.
- Attendibilità dei dati prodotti (riproducibilità e affidabilità).
- Numerose collaborazioni all'interno del Dipartimento così come con altri Dipartimenti e strutture di ricerca Universitarie nazionali e internazionali.

Criticità

- Mancanza di un supporto tecnico per l'approntamento degli esperimenti che peggiorerà considerando l'età vicina al pensionamento del personale tecnico.
- Difficoltà di avanzamento nella carriera del personale di ruolo e mancata stabilizzazione del personale precario.
- Eccessiva burocrazia che influisce negativamente sulla possibilità di reclutare personale giovane da coinvolgere nella ricerca (es. dottorandi e borsisti).
- Necessità di convogliare l'attività di ricerca di più ricercatori su tematiche emergenti nel settore ambiente e salute per migliorare la produttività scientifica e la probabilità di successo di richieste di finanziamenti.
- Presenza in Istituto di strutture e apparecchiature obsolete e bassa qualità dei servizi di base (qualità dell'acqua, assistenza strumentazione).
- Assenza di core facilities/service centers appropriati al tipo di ricerca svolta che sviliscono la possibilità di proficue collaborazioni tra gruppi appartenenti a diversi reparti.

Reparto Esposizione e rischio da materiali

Il Reparto si interessa dello studio delle interazioni fra materiale e organismo umano ai fini della protezione dell'uomo e del suo habitat. L'attività è finalizzata a valutare dal punto di vista quali-quantitativo se l'esposizione ai materiali e/o alle sostanze da essi cedute possa costituire un rischio per l'uomo. I settori coinvolti riguardano i materiali a contatto con gli alimenti, i giocattoli, i materiali e oggetti per l'uso personale, gli articoli per puericultura.

L'introduzione continua di materiali e tecnologie innovative rende indispensabile il continuo sviluppo di attività di ricerca, come lo studio del comportamento di nuovi materiali, di materiali tradizionali nei confronti di nuove tecnologie, di materiali di riciclo e di quelli biodegradabili.

Il Reparto svolge sia attività di ricerca che attività istituzionale. In particolare l'attività può essere così schematizzata:

- analisi di revisione su materiali in contatto con alimenti;
- consulenza al Ministero della Salute su implementazione di Regolamenti europei su materiali e oggetti a contatto con alimenti, valutazioni scientifiche su problematiche specifiche di sicurezza alimentare inerenti tale settore, Interrogazioni Parlamentari;
- pareri e consulenza al Ministero della Salute sulla sicurezza dei giocattoli, prodotti di consumo, dispositivi medici;
- controlli sperimentali e parere su giocattoli su richiesta del Ministero per lo Sviluppo Economico e l'Agenzia delle Dogane;
- consulenza a strutture periferiche dell'SSN (Regioni, ASL, IZS e altri laboratori territoriali, ad es. ARPA) e attività sperimentali e consultive inerenti il sistema di qualità richiesto dal regolamento 882/2004/CE per laboratori che effettuino analisi chimiche in ambito di sicurezza alimentare.

Il Reparto è inoltre sede del Laboratorio Nazionale di Riferimento sui Materiali in contatto con alimenti (LNR/MOCA) ai sensi del Regolamento (CE) 882/2004 sul controllo ufficiale dei Prodotti Alimentari e dei Mangimi.

Attività istituzionale

Nel 2014 è stata svolta nell'ambito di richieste del Ministero della Salute, del Ministero per lo Sviluppo Economico, del NAS, della Magistratura, oltre che revisioni di analisi sui Materiali e oggetti a contatto con alimenti. I pareri emanati (97 atti protocollati) hanno richiesto sia attività sperimentali sia valutazioni di esposizione e sul rischio.

Il Reparto è inoltre sede del Laboratorio Nazionale di Riferimento sui Materiali in contatto con alimenti (LNR/MOCA) ai sensi del Reg 882/2004/CE sul Controllo Ufficiale dei Prodotti Alimentari e dei Mangimi ed ha svolto attività di supporto ai Laboratori territoriali dell'SSN che svolgono analisi sui materiali e oggetti a contatto con alimenti, mantenendo ed espandendo il numero di metodi accreditati ISO/IEC/17025.

È stata inoltre svolta attività di formazione come LNR/MOCA per il Personale dei Laboratori Territoriali dell'SSN in corsi itineranti per il Centro, Nord e Sud di Italia e in corsi Regionali, con e senza ECM (7,5 giornate in totale, 60 ore di docenza, 8 unità di Personale del Reparto come docenti).

Attività di ricerca

Si è svolta all'interno di progetti di Ricerca nell'ambito di Convenzioni o come Linee di Reparto ed è caratterizzata da studi sperimentali per l'approfondimento del comportamento migrazionale di materiali in contatto con l'uomo al fine di individuare rischi non considerati (es. migrazione di formaldeide e melammina da stoviglie per l'infanzia ad alimenti per tutta la vita utile del MOCA, persistenza della presenza di ftalati pericolosi da giocattoli che possono essere portati alla bocca, migrazione di sostanze volatili da materiali di riciclo ad alimenti secchi, studio di materiali biodegradabili e nanotecnologie in contatto con alimenti, nuovi sistemi di simulazione per l'individuazione di migranti volatili). Sono stati pubblicati due articoli su riviste indicizzate e uno *short paper* negli attidi un Convegno internazionale.

Punti di forza

- Elevata professionalità, autonomia, competenza, dedizione e integrazione del personale del Reparto.
- Competenze interdisciplinari del personale.

- Forte esperienza in chimica analitica sia preparativa che strumentale specialmente per sostanze organiche.
- Capacità di risposte analitiche e valutative di tipo istituzionale anche in situazioni di emergenza.
- Capacità di attrarre e gestire progetti con Associazioni Industriali e di elaborare Lineeguida di Riferimento utili per l'SSN.
- Capacità didattica per la formazione di operatori dell'SSN.
- Esperienza su Sistemi di Gestione della Qualità.

Criticità

- Carenza di spazi dedicati alla conservazione dei campioni per i tempi legali richiesti dalla legge.
- Necessità di stabilizzazione del personale precario (2 unità) ormai esperto nelle attività del Reparto e collaborante alle attività istituzionali e di accreditamento dei metodi ISO/IEC717025.
- Carenza di fondi istituzionali per svolgere attività obbligatorie nella *mission* di Reparto (es revisioni, LNR, pareri obbligatori, manutenzione della attrezzature in qualità ecc).

Reparto Igiene delle acque interne

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

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

Attività istituzionale

Nell'ambito del proprio mandato istituzionale, le attività svolte si inquadrano nella consulenza e collaborazione per Ministero della Salute, Consiglio Superiore di Sanità, Ministero dell'Ambientee Tutela del Territorio e del Mare, e altri enti centrali e territoriali preposti alla protezione della salute umana, tutela dell'ambiente, e delle risorse idriche, su problematiche igienico-sanitarie riguardanti acque da destinare e destinate al consumo umano, interne, irrigue, ricreazionali e reflue. Il Reparto ha svolto inoltre interventi analitici in fase di emergenze idro-potabili e analisi di revisione su richiesta di autorità giudiziarie, autorità sanitarie centrali o

periferiche, ARPA o gestori di servizi idrici. Si riportano le principali attività dell'anno 2014, con specifico riferimento alla mission di Reparto sopra richiamata:

- con il Ministero della Salute sono state prodotte le Linee Guida nazionali su *Water Safety Plans* in Italia. Di concerto con lo stesso Ministero il Reparto collabora significativamente alla revisione della Dir. 98/83/CE. Il Reparto ha fornito contributi nell'ambito delle Linee Guida CE sulla gestione dei rischi di piccoli gestori idro-potabili, nel gruppo di lavoro nazionale di trasposizione della Dir 2013/51/Euratom sulla radioattività nelle acque destinate a consumo umano, nelle valutazioni di rischi correlati ai cambiamenti climatici per le risorse idriche (Rapporto Ufficiale MATTM).
- sono state elaborate le linee guida nazionali sull'implementazione dei piani di sicurezza delle acque, come finalizzazione di un complesso studio sperimentale, coordinando un gruppo di lavoro composito di molteplici autorità sanitarie e ambientali centrali e territoriali, università ed enti di ricerca, autorità d'ambito, gestori idro-potabil; un'altra attività è stata focalizzata sulla sicurezza di materiali e prodotti a contatto con le acque potabili: di concerto con il Ministero della Salute è stato coordinato un tavolo di lavoro con Confindustria e altri stakeholders che sta finalizzandosi con la revisione degli allegati tecnici e articolato del DM 174/2004, pianificata entro il 2015, e, a seguito anche di attività di collaborazione con i "4 Member States", con la convergente volontà di integrazione in normativa di un sistema armonizzato e riconosciuto di approvazione/certificazione CE dei materiali e prodotti a contatto con le acque potabili, sotto l'egida dell'ISS.
- un importante settore di attività ha riguardato la sicurezza delle acque irrigue, anche con l'intervento nel gruppo interdipartimentale costituito dalla Presidenza ISS.

Attività di ricerca

Su tale tematica sono proseguiti i lavori sperimentali su sistemi alternativi di disinfezione e inattivazione biofilm,nell'ambito di un progetto finanziato di risanamento di Istituti Ospedalieri. Tra le attività internazionali è di rilevanza la cooperazione con la WHO e la consulenza in 4 progetti CE *Technical Assistance and Information Exchange instrument* (*Directorate-General Neighbourhood and Enlargement negotiations of the European Commission*) in Kosovo Israele e vist studies in Italia.

Punti di forza

Il Reparto consolida un ruolo di riferimento in materia di sicurezza delle acque da destinare e destinate a consumo umano e della filiera idro-potabile, per l'autorità sanitaria e ambientale centrale, le autorità sanitarie e ambientali regionali e territoriali, le autorità giudiziarie, gli enti territoriali, i sistemi di gestione idro-potabili e altri stakeholders; nelle stesso ambito è interlocutore nazionale e coopera in ambito WHO e CE, su aspetti scientifici che presiedono ad atti normativi, su documenti di indirizzo e linee guida. Le consulenze elaborate dal Reparto sono in molti casi multidisciplinari (interagendo con altre *expertise* del dipartimento o altri dipartimenti, o avvalendosi di expertise esterne) e basate su valutazioni dello stato delle conoscenze (anche valutando dati di qualità delle risorse idriche e idro-potabili sito-specifiche di cui il Reparto dispone in forza delle attività condotte nel territorio nazionale), o su studi sperimentali e produzione di dati *ad hoc*.

Il Reparto è dotato di laboratori accreditati ISO UNI/EN 17025, con strumentazioni analitiche avanzate sia per parametri inorganici che organici ed emergenti e di risorse umane specializzate in chimica analitica e sistemi qualità che consentono di coordinare lo sviluppo e armonizzazione di criteri e metodi di controllo sulle acque a livello nazionale, e di intervenire su tematiche specifiche in ambito di ricerca, in controlli ufficiali e di valenza forense. Esiste una motivazione e tendenza di esperti del Rep. a collaborare in ambito analitico con altri gruppi di

lavoro anche in tematiche non direttamente afferenti alla mission, sia per ottimizzare i costi dell'Ente che per estendere l'expertise e la produzione scientifica degli esperti coinvolti.

Criticità

La produzione scientifica, in particolare su riviste internazionali indicizzate, è inadeguata rispetto alla quantità e qualità delle risorse umane presenti e alla conoscenza prodotta: ciò in parte attribuibile all'elevato volume di attività istituzionale.

In linea con una tendenza generale degli ultimi anni, la partecipazione del Reparto a progetti CE e internazionali è inadeguata: il volume di attività istituzionale per l'SSN, seppure assorba molte risorse del Reparto potrebbe comunque coesistere con alcune selezionate attività progettuali.

Le incombenze amministrative assorbono significative risorse da parte del personale del Reparto.

Reparto Igiene dell'aria

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e valutazione di inquinanti dell'aria a maggiore impatto per la salute umana, con particolare attenzione a: materiale particellare, fibre, silice cristallina, metalli pesanti, microinquinanti organici;
- determinazione delle possibili correlazioni tra i diversi inquinanti al fine di stimare l'apporto delle principali sorgenti, quale supporto decisionale per appropriate azioni di prevenzione e mitigazione;
- valutazione dell'esposizione della popolazione umana ad inquinanti atmosferici in aree urbane e industriali ai fini della valutazione e gestione del rischio;
- rilevamento di macroinquinanti e microinquinanti in emissioni industriali, al fine di valutare il carico inquinante di cicli tecnologici e stimare, mediante modelli di ricaduta, le relative aree di impatto;
- valutazione di rischi connessi con il rilascio accidentale di sostanze pericolose da attività industriali e da vettori adibiti alla loro movimentazione;
- messa a punto e validazione di metodi per la determinazione di inquinanti in aria ambiente e in emissioni industriali, in collaborazione con altri Enti di ricerca, normatori e unificatori, nazionali e internazionali;
- studio di indicatori di percezione dei rischi ambientali, per la definizione di modelli di comunicazione del rischio finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'esposizione.

Attività di ricerca

Nello specifico, l'attività di ricerca è indirizzata alla valutazione dell'esposizione di popolazioni o gruppi specifici di individui a contaminanti presenti nell'aria sia in ambienti outdoor sia indoor. I progetti di ricerca in cui il Reparto è coinvolto, spesso in collaborazione con altri reparti del Dipartimento AMPP, sono finalizzati ad effettuare campagne di monitoraggio di contaminanti gassosi, di particolato sospeso e sedimentabile, per la determinazione anche del contenuto di microinquinanti organici e inorganici, di particolare interesse igienico-sanitario, e a svolgere le conseguenti valutazioni di rischio per le popolazioni esposte. Tale attività si svolge principalmente in aree dove sono presenti impianti e attività produttive al fine di rilevare il potenziale impatto di queste sull'ambiente. Il Reparto è inoltre coinvolto in progetti dedicati alla produzione di linee guida per la tutela della salute pubblica quale il progetto CCM-VIS per la redazione di linee guida nazionali riferite alla valutazione dell'impatto sanitario.

Una altra attività del Reparto riguarda i nanomateriali (NM), in particolar modo nanoparticelle di metalli o loro ossidi. Tale attività, svolta in collaborazione con altri reparti del Dipartimento AMPP e con altri Dipartimenti dell'ISS, è focalizzata sulla caratterizzazione fisico-chimica dei NM e sullo studio della relazione tra le loro proprietà fisico-chimiche e il loro potenziale citotossico e genotossico, con particolare interesse allo studio dei meccanismi d'induzione di tossicità. In tale ambito è stato avviato un progetto in collaborazione con altri reparti del dipartimento AMPP e centri/dipartimenti dell'ISS, con l'obiettivo di acquisire dati utili all'implementazione e alla trasferibilità sia dei metodi per la determinazione della dimensione, distribuzione, agglomerazione, sia dei metodi *in vitro* validati o in corso di validazione, per soddisfare specifiche esigenze del regolamento REACH e CLP (accordo di collaborazione con il Ministero della Salute).

Rilevante attività del Reparto è quella relativa allo studio dell'esposizione a fibre aerodisperse di amianto. Tale attività si svolge tramite la partecipazione a progetti di ricerca tra i quali il Progetto Amianto del Ministero della Salute, dove il Reparto è presente con una propria unità operativa, avente come obiettivo quello di predisporre e attuare piani di campionamenti ambientali cittadini in una serie di siti contaminati, di espletare le analisi del materiale campionato tramite tecniche di microscopia ottica ed elettronica (secondo la normativa vigente DM 6 settembre 1994) al fine di caratterizzare e classificare chimicamente il materiale fibroso eventualmente individuato. Inoltre I Ricercatori del Reparto collaborano attivamente con il Gruppo Biofibre per la determinazione analitica dell'amianto nelle matrici biologiche. Sempre nell'ambito della problematica amianto, il Reparto ha svolto (convenzione ISS-INAIL) attività di mappatura e di analisi di materiali contenenti amianto in una serie di scuole del Lazio. Tramite la convenzione ISS-Regione Lazio ASP è stato elaborato, in collaborazione con i colleghi dell'istituto, un protocollo per la definizione probabilistica dell'esposizione di soggetti del Lazio, implementando il questionario ReNaM al fine di migliorare la stima dell'esposizione ad amianto.

Attività istituzionale

Inoltre, il Reparto è stato coinvolto nella vicenda del naufragio Costa Concordia ed ha quindi proseguito l'attività, iniziata nel 2012, di partecipazione ai lavori dell'Osservatorio di Monitoraggio Ambientale per i lavori di rimozione della nave e alla Conferenza dei Servizi per il trasferimento e smaltimento della nave al porto di Genova.

L'attività istituzionale ha impegnato il Reparto in numerose pratiche non tariffate riferite a pareri, valutazioni, interrogazioni parlamentari, trasmissione di documentazione. I pareri sono stati principalmente richiesti dal Ministero della Salute, dal Ministero dell'Ambiente, dal Ministero delle Infrastrutture e dal Ministero dello Sviluppo Economico. Altre richieste sono pervenute dalle ARPA regionali, in particolare Sicilia, Basilicata, Lazio, Friuli-Venezia Giulia e Marche e dai Comuni.

Reparto Meccanismi di tossicità

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e valutazione degli aspetti bio-tossicologici associati alla esposizione a sostanze chimiche naturali (es: cianotossine) e di sintesi presenti in prodotti con diverse destinazioni d'uso (es: cosmetici, pesticidi, biocidi, prodotti di consumo, giocattoli), e
- contaminanti dei vari comparti ambientali (es: cianotossine, contaminanti persistenti, metalli);
- studio degli effetti avversi a breve e lungo termine e del meccanismo di azione delle suddette sostanze chimiche;

- studio dei processi di assorbimento, biotrasformazione e tossicocinetica;
- individuazione di biomarcatori di esposizione, effetto e suscettibilità;
- studio degli effetti combinati e delle interazioni tra sostanze chimiche in esposizioni multiple;
- sviluppo di metodologie/strategie *in vitro* applicabili come metodi alternativi alla sperimentazione animale e loro introduzione in ambito regolatorio;
- identificazione di gruppi di popolazione a rischio per patologie ad eziologia ambientale per caratteristiche genetiche e/o acquisite, utilizzando modelli sperimentali avanzati e tecniche analitiche e di biologia molecolare ad alta specificità e sensibilità;
- valutazioni e pareri nel settore del rischio tossicologico in ambito nazionale e internazionale.

Le attività del Reparto sono finalizzate alla valutazione quantitativa del rischio per la salute associata ad esposizioni a contaminanti ambientali (cianotossine, pesticidi, cosmetici, sostanze chimiche presenti in prodotti di consumo e nanoparticelle ingegnerizzate) sia attraverso lo svolgimento di attività sperimentali che ad attività di valutazioni tossicologiche di tipo documentale per ISS, Ministero della Salute, Commissione Europea (SCHER e SCENIHR-DG-Santè, EFSA, JRC-EURL-ECVAM) e altri organismi internazionali (es: OECD, WHO).

Attività di ricerca

Le attività sperimentali nel 2014 sono state focalizzate alla identificazione di strategie sperimentali alternative alla sperimentazione animale, allo scopo di valutarne l'accettabilità a livello regolatorio nel settore della valutazione di sicurezza di sostanze chimiche. È stato mostrato come la determinazione dei parametri biocinetici possa migliorare l'estrapolazione dei dati ottenuti *in vitro* alla situazione *in vivo* (Progetto FP7 PredictIV). Sono state inoltre identificate le isoforme umane della GST in grado di detossificare alcuni congeneri di cianotossine e studiata l'interazione gene-ambiente tra polimorfismi di CYP (biomarcatori di suscettibilità) ed esposizione a PCB nell'insorgenza della endometriosi.

Nel 2014 il Reparto è stato particolarmente impegnato nelle attività di elaborazione delle linee guida per la gestione delle fioriture di O.ovata negli ambienti costieri e dei cianobatteri negli ambienti lacustri, che saranno adottate a livello nazionale per la prossima stagione balneare.

Il Reparto ha svolto attività equamente distribuite tra attività di ricerca e istituzionale.

Il personale del Reparto partecipa alle attività previste dall'accordo tra *l'Institute for Health and Consumer Protection* del JRC e l'ISS su *Toxicology assessment of manufactured nanomaterials* e alla convenzione quadro con Veneto NanoTech su progetti di ricerca e formazione nel settore della nanotossicologia umana e ambientale.

Attività istituzionali

- EFSA Service contract n° OC/EFSA/SCER/2014/04 Review of literature on cyanobacteria toxins in food (December 2014-December 2015).
- Accordo di collaborazione tra ISS e la Regione del Veneto: "Supporto tecnico scientifico, analitico e consultivo per l'Analisi di rischio correlato alla contaminazione da PFAS di matrici ambientali e filiera idro-potabile in talune circostanze territoriali, e potenziale trasferimento di PFAS alla filiera alimentare e allo studio di biomonitoraggio".

Punti di forza

- Forte integrazione di ricerca di base e applicata.
- Riconoscimento a livello nazionale e internazionale della ricerca condotta in ambito tossicologico, con particolare riferimento agli aspetti di tossicocinetica *in vitro* e

biotrasformazione di sostanze chimiche e di strategie alternative alla sperimentazione animale.
- Attendibilità dei dati prodotti (riproducibilità e affidabilità).
- Numerose collaborazioni all'interno del Dipartimento così come con altri Dipartimenti e strutture di ricerca Universitarie nazionali e internazionali.

Criticità
- Numero limitato di unità di personale a fronte del carico di lavoro da svolgere.
- Mancata stabilizzazione del personale precario e difficoltà di reclutare personale giovane da coinvolgere nella ricerca (es. dottorandi e borsisti).
- Necessità di convogliare l'attività di ricerca di più ricercatori su tematiche emergenti nel settore ambiente e salute per migliorare la produttività scientifica e la probabilità di successo di richieste di finanziamenti.
- Scarsa programmazione anche in relazione a reclutamento del personale *vs* carichi di lavoro *vs* produttività.
- Presenza di strutture e apparecchiature obsolete.

Reparto Microbiologia e virologia ambientale e wellness

Il Reparto cura le seguenti attività:
- determinazione, valutazione e gestione dei rischi igienici-sanitari relativi alle caratteristiche microbiologiche e virologiche di acque da destinare e destinare al consumo umano, superficiali e reflue;
- determinazione, valutazione e gestione dei rischi igienico-sanitari relativi alla qualità microbiologica e virologica di impianti ad uso ricreativo e per il wellness;
- indagini sulla qualità e sicurezza microbiologica e virale di inchiostri per tatuaggi, giocattoli, cosmetici e diversi articoli merceologici;
- indagini microbiologiche su bioaereosol prodotti in ambiente indoor;
- studio della ricrescita microbica nelle acque distribuite in reti acquedottistiche, delle comunità microbiche in matrici ambientali;
- studi di sopravvivenza di patogeni microbici e virali nell'ambiente e resistenza ai processi di trattamento;
- elaborazione e valutazione di metodi analitici, con tecniche sia colturali sia biomolecolari, per la determinazione di parametri microbiologici e virali per acque, matrici solide (es. fanghi) e cosmetici.

Attività di ricerca

In particolare, nell'anno 2014, il Reparto ha sviluppato attività di ricerca finanziata, e al di fuori specifici impianti progettuali (come da elenchi sotto riportati), riguardanti nello specifico :
- determinazione, valutazione e gestione dei rischi igienico-sanitari relativi alle caratteristiche virologiche (Epatite A, Epatite E, Norovirus) e microbiologiche di acque da destinare al consumo umano, superficiali e reflue;
- determinazione, valutazione e gestione dei rischi igienico-sanitari relativi alla qualità microbiologica e virologica di impianti ad uso ricreativo e per il wellness;
- indagini sulla qualità e sicurezza microbiologica e virale di inchiostri per tatuaggi, giocattoli e diversi articoli merceologici;
- indagini microbiologiche di bioaerosol prodotti in ambienti *indoor*;

- applicazione di biotecnologie e bioinformatica al rischio microbiologico e virologico in relazione alla tassonomia molecolare di virus, batteri e funghi ambientali;
- uso di modelli cellulari felini e murini per il controllo di qualità nella virologia ambientale;
- elaborazione e valutazione di metodi analitici alternativi per la determinazione di parametri microbiologici e virali per acque, matrici solide (es. fanghi) e cosmetici;

Attività istituzionale

Collabora con la Commissione Europea tramite l'European Microbiology Expert Group, organizzato presso il JRC di Ispra (VA), con l'obbiettivo di fornire supporto tecnico-scientifico sugli aspetti microbiologici e virologici delle acque i cui requisiti sono stabiliti da direttive.

Inoltre, partecipa ai lavori della III Sezione del Consiglio Superiore di Sanità.

Punti di forza

- Connessione tra ricerca di base e applicata.
- Riferimento a livello nazionale per l'elaborazione di metodi microbiologici e virologici per l'analisi di diverse matrici ambientali (acqua destinata al consumo umano, acqua ad uso ricreativo, acque reflue, fanghi e sedimenti, cosmetici).
- Valutazione e gestione per esposizione a rischio microbiologico e virologico associato a diversi articoli merceologici (giocattoli, inchiostri per tatuaggi).
- Collaborazioni con strutture di ricerca universitarie nazionali e internazionali.

Criticità

- Numero limitato di unità di personale in relazione al carico di lavoro da svolgere.
- Spazio limitato a fronte delle attività analitiche da svolgere, considerando che in alcuni spazi devono convivere aree-studio e aree-laboratorio.
- Assistenza limitata nella ricerca di fonte di finanziamenti e supporto delle proposte inviate.

Reparto Qualità ambientale e ittiocoltura

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio, valutazione e gestione del rischio associato alla presenza di agenti microbiologici, biologici (alghe, diatomee) degli ecosistemi acquatici e delle acque utilizzate in ittiocoltura;
- prevenzione della salute umana e degli ecosistemi attraverso la valutazione dello stato, del rischio sanitario ed ecologico, dello studio dei processi di contaminazione delle acque superficiali e sotterranee, dei reflui e dei sedimenti;
- salute degli ecosistemi acquatici e salute umana. Le tipologie di acque: superficiali artificiali e naturali (fiumi, laghi, di transizione e zone umide), sotterranee e sorgenti, termali, di irrigazione, reflue e delle aree urbane. In particolare attraverso un approccio multidisciplinare analizza gli aspetti microbiologici e molecolari, indicatori biologici, ecotossicologici, chimici delle matrici acque, sedimento e biota;
- prevenzione e mitigazione degli effetti associati ai cambiamenti climatici con particolare riferimento alle inondazioni. Valutazione e gestione dei rischi microbiologici per la salute pubblica derivanti da eventi estremi, alluvioni, cambiamenti climatici;
- microbiologia delle acque e patogeni emergenti e virus;
- valutazione dei rischi per la salute pubblica derivanti da acque ad uso industriale e agricolo per la componente microbiologica, patogeni, patogeni emergenti e virus;

- sviluppo dell'antibiotico resistenza in ceppi isolati da campioni di acque e in acque destinate all'ittiocoltura;
- studio delle implicazioni sanitarie e ambientali associate ai fenomeni eutrofici, inondazioni, carenze idriche e interventi connessi alle emergenze ambientali;
- alghe e alghe tossiche;
- ittiocoltura;
- implementazione Dir. 2000/60/CE. Attività normativa. Attività europea.
- metodi biologici;
- informatizzazione di archivi di dati e formazione.

Attività di ricerca

Validazione dei probe per il rilevamento di batteri, cianobatteri, protozoi e diatomee presenti in RNA totali estratti da campioni ambientali (acque superficiali concentrate da 50L a 1) e di sonde virali. per la determinazione di virus a trasmissione oro-fecale mediante la tecnologia del *microarrays* (progetto europeo VII FP - µAQUA nel quale il Reparto è coinvolto come PTR5). Valutazione ecotossicologica di campioni ambientali utilizzando metodiche sperimentali quali Daphnia, Vicia Faba e Vibrio fischeri.

Le attività di ricerca sono state inoltre indirizzate ad approfondire la conoscenza di base e a sviluppare modelli e strumenti efficienti ed economici per l'uso e il consumo sostenibile delle risorse mediante metodi di estrazione ad efficienza ottimale per la rilevazione di tossine algali, comprendenti analisi immunologiche e spettrometria di massa a partire da varie matrici.

È stato portato avanti il progetto europeo COST.

È stata iniziata l'indagine sulla contaminazione da biotossine algali nel comparto alimentare agricolo italiano mediante casi-studio e mediante messa a punto di metodi di rilevazione di tossine algali in alimenti di origine vegetale contaminati da fioriture tossiche.

Attività istituzionale

Pratiche/pareri, attività tecnica prenormativa e partecipazione a gruppi di lavoro nazionali (CODEX, ONB, GEP, BPL, *Climate Change* ecc), sopportando tecnicamente il Ministero della Salute, il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Mare e del Territorio e il Ministero delle Politiche agricole e della pesca, oltre a enti locali e agenzie.

Punti di forza

- Raggiungimento di tutti gli obiettivi previsti nel 2014
- Integrazione tra ricerca applicata e attività istituzionale
- Network di collaborazioni attive interne al dipartimento e con altri dipartimenti/centri/servizi dell' ISS
- Collaborazioni nazionali (Ministeri, enti di ricerca, sistema agenziale ARPA-APPA, SSN - ASL e IZS, enti locali e Università), collaborazioni con istituzioni internazionali (WHO, DG Ambiente, *Joint Research Center*, ecc) e centri di ricerca internazionali (*Universite Pierre Et Marie Curie – Paris, France; National Institute for Public Health and the Environment - The Netherlands,* ecc.)

Il Reparto è accreditato per prove biologiche, e in fase di finalizzaione l'accreditamento di prove ecotossicologiche e campionamento (UNI CEI EN ISO/IEC 17025).

Il Reparto segue le attività prenormative e tecniche a livello nazionale ed europeo per la biodiversità e per i cambiamenti climatici.

Criticità

- Difficoltà di pianificare le attività almeno per un triennio e di gestire le risorse economiche anno per anno.

- Assoluta mancanza della certezza della trasmissione stabile del know how e delle competenze di Reparto nel futuro.
- Mancata stabilizzazione del personale precario e assente avanzamento di carriera del personale di ruolo.
- Necessità di maggiore supporto nella progettazione internazionale.

Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione

Il Reparto cura gli interventi legati alle seguenti attività e studi:

- sorveglianza, prevenzione e previsione del rischio associato alla balneazione;
- destino nell'ambiente acquatico e significato sanitario di pesticidi e metaboliti, composti ad attività endocrina e farmaci;
- indagini di ecotossicologia: studio degli effetti di contaminanti singoli o in miscela; messa a punto, applicazione e validazione di test. Definizione di standard di qualità ambientali: acque superficiali, biota, sedimenti;
- studio delle implicazioni sanitarie associate ai fenomeni eutrofici e a carenze idriche;
- uso sostenibile delle risorse: salute degli ecosistemi, bacini idrografici, indici e indicatori di qualità ecologica.
- valutazione dell'idoneità dei prodotti disperdenti e assorbenti da impiegare in mare per la bonifica dalla contaminazione da idrocarburi petroliferi, ai sensi del DD 25/2/2011.

Attività istituzionale

Le attività del Reparto sono incentrate sullo studio dei fattori di rischio sanitario presenti negli ambienti acquatici, in particolare mare e laghi. Nel 2014 il Reparto è stato particolarmente impegnato nelle attività di elaborazione delle linee guida per la gestione delle fioriture di O.ovata negli ambienti costieri e dei cianobatteri negli ambienti lacustri, che saranno adottate a livello nazionale per la prossima stagione balneare.

È stato pubblicato un articolo nel quale viene dimostrato che un ceppo di cianobatteri è in grado di sopravvivere in condizioni che in parte mimano l'intestino umano comportandosi da eterotrofo e rilasciando cianotossine, con potenziali implicazioni sanitarie.

Le attività di ricerca degli alchilfenoli su circa 180 campioni alimentari provenienti da siti di interesse nazionale hanno mostrato una contaminazione diffusa di nonilfenolo.

È stato fornito supporto tecnico per la gestione del Portale acque del Ministero della Salute. Sono state condotte attività di valutazione del rischio su prodotti fitosanitari (10), biocidi (5), disinquinanti marini (13) ai fini di una loro autorizzazione/registrazione.

Per il 2015 è previsto il proseguimento delle attività in corso. Particolare attenzione sarà rivolta agli studi per verificare l'ipotesi di un possibile ruolo dei cianobatteri nell'insorgenza di importanti patologie nell'uomo.

Reparto Suolo e rifiuti

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- individuazione dei fattori di rischio e della potenziale esposizione della popolazione connessi alla gestione dei suoli contaminati e dei rifiuti;
- elaborazione di criteri con cui effettuare la valutazione del rischio-specifica;
- individuazione dei meccanismi di diffusione della contaminazione;
- confronto e messa a punto di metodiche analitiche per la ricerca di inquinanti dei suoli e di sostanze pericolose nei rifiuti;

- individuazione di contaminanti e relativa definizione di concentrazione limite;
- individuazione del rischio connesso a rilasci di sostanze pericolose dai rifiuti;
- individuazione e valutazione dei rischi igienico-sanitari per la popolazione in ogni fase di gestione dei rifiuti (raccolta, trasporto, stoccaggio, recupero, smaltimento);
- gestione dei rifiuti generati all'interno dell'ISS (pericolosi e non; radioattivi, assimilabili ai rifiuti urbani, ecc.) a seguito delle attività di ricerca e controllo.

Attività di ricerca

Ha svolto attività di ricerca e supporto tecnico scientifico, finalizzata principalmente alla problematica delle Bonifiche dei siti contaminati (suoli, rifiuti, sedimenti e acque sotterranee).

La definizione dei livelli di concentrazione limite e la necessità normativa di elaborare Analisi di Rischio sito-specifiche ha generato due Banche Dati: la "Banca Dati Bonifiche", la "Banca Dati ISS-INAIL" e relativo "Documento di Supporto" utilizzate a livello nazionale.

Per i rifiuti, oltre all'attività prenormativa e all'attività di supporto a Magistrature e ad Enti pubblici in merito alla valutazione igienico sanitaria di impianti di discarica e gestione rifiuti in genere, ha collaborato a livello internazionale alle attività riguardanti l'elaborazione di una linea guida UNEP inerente la gestione dei rifiuti contenenti mercurio nell'ambito della Convenzione di Basilea (movimenti trasfrontalieri dei rifiuti).

Il Reparto è impegnato, inoltre, in attività di ricerca nel settore della ecotossicologia e della microbiologia applicate alla matrice suolo e ad altre differenti e afferenti matrici ambientali.

Nell'ambito della ricerca di test alternativi all'utilizzo di vertebrati nella sperimentazione animale, e in accordo il DL.vo n. 26 del 4 marzo 2014, sono stati avviati studi di ricerca e applicazione sperimentale anche in collaborazione con l'Università di Aachen (Germania) con lo scopo di individuare una possibile e valida alternativa al test acuto sui pesci adulti. La ricerca è stata, pertanto, indirizzata verso il "Fish Embryo Toxicity (FET) Test" OECD n. 236 che utilizza l'embrione della specie Danio rerio o zebrafish.

Nell'ambito degli studi di ecotossicologia il Reparto ha partecipato al Circuito Internazionale di intercalibrazione per la proposta di una nuova norma OECD, con la pianta acquatica Spirodela, organizzato dalla MicroBiotest (Belgio) e ha partecipato, al Circuito Nazionale di interconfronto per Daphnia magna, per la standardizzazione della modalità operative inerenti al saggio.

Attività istituzionale

A livello Europeo, inoltre, è stata avviata un'attività nell'ambito di un gruppo di lavoro europeo (coordinato dalla DG environment della Commissione Europea) per lo studio dell'efficacia e della fattibilità dell'utilizzo di "effect based tools" tra cui saggi *in vitro* per l'applicazione nelle direttive europee. Collabora con organismi pubblici (ISPRA, ARPAs, AUSL) e Università, per la messa a punto di idonee metodiche per l'accertamento dei livelli di contaminazione, in relazione alla valutazione del rischio sanitario e ambientale connesso ai suoli contaminati, anche alla luce del Testo Unico Ambientale (DL.vo 152/2006 e s.m.i.). Interviene in fase prenormativa, sia in campo nazionale che internazionale.

Punti di forza

- Forte completamento tra l'attività di ricerca e l'attività istituzionale.
- Riferimento nazionale in tema di Bonifiche per gli aspetti sanitari a supporto di Ministeri, Procure della Repubblica, ARPA, Province, Comuni, Regioni e Forze Armate.
- Data la trasversalità e la complessità degli argomenti trattati, molte attività del Reparto si realizzano in collaborazione con altri reparti del Dipartimento.
- Intensa attività rispetto alle problematiche emergenziali (Terra dei Fuochi, smaltimento del relitto della nave Costa Concordia).

Criticità

- Numero limitato di unità di personale a fronte del carico di lavoro da svolgere.

- Mancata stabilizzazione del personale precario e difficoltà di reclutare personale giovane da coinvolgere nella ricerca.
- Difficoltà di avanzamento nella carriera del personale di ruolo.
- Mancanza di un regolamento organico sul conflitto d'interesse che consenta di accedere a finanziamenti privati.
- Presenza di strutture obsolete e parco strumentale che necessita di manutenzione.

Reparto Tossicologia genetica

Il Reparto cura le seguenti attività:

- valutazione dell'attività mutagena e genotossica di agenti chimici ambientali in sistemi sperimentali *in vitro* e *in vivo*;
- studio dei meccanismi di mutagenesi;
- analisi di biomarcatori di stabilità genetica in popolazioni umane esposte ad agenti genotossici ambientali;
- attività consultiva ai fini della identificazione e caratterizzazione del rischio di effetti genotossici di agenti chimici ambientali.

Attività di ricerca

L'attività scientifica sui nanomateriali è stata incentrata sulla valutazione del potenziale tossico e genotossico *in vitro* delle nanoparticelle di TiO2, di Ag, Au, di differenti dimensioni e forma cristallina. Queste attività sono state svolte nell'ambito di due progetti finanziati dal Ministero della Salute, e di un progetto di confronto interlaboratorio coordinato dall'OECD.

In ambito OECD si è aderito alla partecipazione ad un trial sperimentale per la ottimizzazione della linea guida OECD 487 (test del micronucleo *in vitro*) per il saggio dei nanomateriali. L'inizio dell'attività è prevista entro la prima metà del 2015.

È iniziata l'attività sperimentale nell'ambito del progetto FP7: NANoREG – *A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials* iniziato nel 2013 che terminerà nel 2016, con la messa a punto del sistema di saggio da utilizzare nel progetto.

Attività istituzionale

È stata svolta attività di ricerca sui fattori di suscettibilità individuale al danno genotossico, in collaborazione con l'Università di Torino, nell'ambito di un progetto finanziato dalla Fondazione Veronesi: *DNA repair capacity telomere lenght and epigenetic changes as aging biomarkers in bladder cancer.*

Nell'ambito della pluriennale attività di ricerca sui fattori che modulano la stabilità genomica, è stato condotto uno studio su linee cellulari mutate nel gene della discherina (DKC1), una proteina del nucleolo coinvolta nella stabilizzazione dei telomeri. Nelle linee cellulari mutate è stata evidenziata una elevata propensione alla malsegregazione dei cromosomi che suggerisce un ruolo attivo della discherina nel controllo della segregazione cromosomica. L'ipotesi è stata confermata dall'analisi dell'espressione genica di geni coinvolti nel processo della mitosi, che è risultata significativamente alterata nelle linee cellulari portatrici della mutazione DKC1.

Nell'ambito dello stesso filone di ricerca è stato condotto uno studio pilota su 64 soggetti sani per valutare il ruolo di fattori genetici e ambientali e dello stile di vita nella modulazione della funzionalità mitocondriale.

È stata svolta attività istituzionale sui nano materiali nell'ambito del *working party on Nanomaterials* dell'OECD e del Gruppo di Lavoro Nanomateriali del comitato Tecnico di Coordinamento REACH.

Punti di forza

- Esperienza consolidata e riconosciuta a livello nazionale e internazionale nell'area di competenza.
- Capacità del personale del Reparto di lavorare in team su obiettivi comuni.
- Interazione e sinergia con altri reparti del Dipartimento su tematiche di ampio respiro (p.es. nanomateriali).

Criticità

- Esiguità del personale, con scarso o nullo *turn over* e inserimento di elementi più giovani.
- Carenze strutturali (grave carenza di spazi, con frammistione di attività di laboratorio e di studio, apparecchiature obsolete).
- Eccessiva frammentazione dell'attività di ricerca.
- Parziale capacità di attrarre finanziamenti internazionali (limitata ad alcune tematiche).

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

Il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze (BCN) svolge attività di ricerca mirata allo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche e terapeutiche nell'ambito delle malattie neurologiche, psichiatriche, comportamentali, endocrino-metaboliche, ematologiche e tumorali. Svolge inoltre ricerche nell'ambito biostatistico per il disegno e l'analisi di studi sperimentali, clinici ed epidemiologici.

Nell'ambito delle malattie neurologiche, il Dipartimento BCN svolge attività di ricerca su malattie di particolare rilevanza per la salute pubblica, quali la Sclerosi Multipla (SM), l'Alzheimer, la Sclerosi laterale amiotrofica, la malattia di Parkinson e quelle da prioni per comprenderne i meccanismi eziopatogenetici e identificare nuove strategie terapeutiche. Sviluppa e promuove ricerche sui biomarcatori cellulari e sierici per implementare la diagnosi delle patologie neurodegenerative; sui meccanismi molecolari e cellulari alla base delle patologie acute e croniche del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e della retina; sul ruolo delle cellule gliali e dell'infiammazione nei processi di neurodegenerazione, neuroprotezione e neurogenesi per lo sviluppo di strategie neuroprotettive e rigenerative; sui meccanismi di riparazione del DNA in malattie neurodegenerative; sui fenomeni di plasticità sinaptica e del danno neurogliale indotto dall'iperglicemia; e sul ruolo di infezioni virali nell'induzione di processi neurodegenerativi. Queste ricerche sono mirate allo sviluppo di strategie neuroprotettive e rigenerative.

Nell'ambito delle malattie psichiatriche e comportamentali il Dipartimento BCN studia le basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici in una prospettiva longitudinale, dall'età infantile alla senescenza, e sperimenta prodotti e terapie comportamentali innovative per il contrasto preventivo o la riabilitazione di patologie mentali. Inoltre, studia il ruolo dei fattori ambientali, della vulnerabilità genetica e le loro interazioni in modelli sperimentali.

Nell'ambito delle malattie endocrino-metaboliche l'attività di ricerca è finalizzata all'individuazione dei principali fattori di rischio e allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie tiroidee e delle complicanze neurovascolari del diabete.

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

Il Dipartimento BCN svolge inoltre attività istituzionale e di controllo attraverso quattro registri/osservatori nazionali, il coordinamento del Gruppo di Lavoro Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili dell'ISS (GESTISS) e di studi clinico-epidemiologici nei disturbi dello spettro autistico e da deficit d'attenzione e iperattività (*Attention deficit-hyperactivity disorder*, ADHD), il coordinamentodel nodo nazionale dell'infrastruttura europea per la ricerca clinica ECRIN - ERIC (*European Research Infrastructure Consortium*).

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, attivo dal 1987, realizza la raccolta di dati che si riferiscono a bambini affetti da questa patologia mediante screening neonatale; il Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita, attivo dal 1993, raccoglie le

segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo; il Registro Nazionale della MCJ e sindromi correlate, attivo dal 1993, attua la sorveglianza obbligatoria delle malattie da prioni dell'uomo in accordo con lo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e, oltre al monitoraggio clinico-epidemiologico, fornisce un qualificato supporto diagnostico, studia le forme familiari e raccoglie materiale biologico dei casi segnalati per costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici; l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia, attivo dal 2009, garantisce la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione previsto dalla Legge 55/2005 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica". Il GESTISS fornisce pareri per minimizzare il rischio di trasmissione dei prioni all'uomo; ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica nazionale no-profit, favorendo la partecipazione a studi internazionali e si propone di sostenere progetti di ricerca multinazionale fornendo attività di informazione, consulenza e servizi specificatamente dedicati.

Il Dipartimento BCN partecipa, infine, con propri esperti alla commissione per la Valutazione dell'Ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I, a commissioni AIFA e a commissioni delle agenzie europee EMA (*European Medicines Agency*), EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare*) e EFSA.

Resoconto attività 2014

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2014 si è focalizzata nelle aree delle malattie neurologiche, psichiatriche e del comportamento, endocrino-metaboliche, tumori, e nello sviluppo di tecniche di proteomica e di *imaging* per l'identificazione di marker diagnostici.

La ricerca svolta dal Dipartimento BCN, riportata in dettaglio nelle attività di Reparto e svolta in collaborazione con enti nazionali e internazionali, ha prodotto nel 2014 oltre 100 pubblicazioni su riviste scientifiche di alto prestigio internazionale. Queste attività di ricerca hanno anche contribuito a svolgere funzioni di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione dei fattori di rischio genetico e/o ambientale mediante studi clinico-epidemiologici e il coordinamento di registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di alcune patologie neurologiche, psichiatriche, e endocrino-metaboliche.

Nell'ambito delle attività istituzionali e di controllo, il Dipartimento BCN ha svolto attività di valutazioni di dossier autorizzativi per prodotti medicinali, vaccini, emoderivati e per il rilascio della Certificazione CE relativo ai requisiti particolari per i dispositivi medici impiantabili attivi e i dispositivi medici fabbricati con tessuti d'origine animale.

Ha elaborato pareri sulla classificazione dei casi di MCJ, sull'autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiature di risonanza magnetica, sulle autorizzazioni per la sperimentazione animale.

Descrizione dei Reparti

Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- Individuazione di nuovi biomarcatori cellulari e/o sierici con significato diagnostico, prognostico e predittivo nelle patologie cronico-degenerative (malattie autoimmuni, neurodegenerative, tumori).
- Spettrometria di massa delle proteine, proteomica e sieroproteomica.
- Studio del controllo del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate, anche finalizzato alla medicina rigenerativa.

Attività di ricerca

- Studio dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili delle alterazioni della funzionalità del sistema immune nelle patologie cronico-degenerative (malattie autoimmuni e tumori).
- Studio del ruolo degli estrogeni e/o degli autoanticorpi specifici per i recettori degli estrogeni nella modulazione della risposta immune e nella patogenesi delle malattie autoimmuni e dei tumori.
- Studio dell'effetto di i) agenti farmacologici di interesse clinico, ii) autoanticorpi specifici, iii) contaminanti ambientali, nella modulazione dell'apoptosi e/o autofagia in cellule del sistema immunitario e linee tumorali.
- Identificazione di biomarcatori sierici (autoanticorpi) per il monitoraggio di gravidanze ad alto rischio.
- Studio dei meccanismi di signaling cellulare di gas endogeni di importanza fisiopatologica (ossido nitrico, ossido di carbonio e solfuro di idrogeno).
- Studio dei meccanismi di citotossicità indotti da radiazioni ionizzanti.
- Studio dei meccanismi di i) azione di nuovi farmaci per la tubercolosi, e ii) di trasformazione di farmaci/droghe d'abuso in sostanze potenzialmente pro-infiammatorie, genotossiche e cancerogene.
- Impiego dell'EPR (*Electron paramagnetic resonance*) in collaborazioni sul ruolo dello stress ossidativo e identificazione di biomarcatori utili per lo studio di i) meccanismi di tossicità indotti da nanoparticelle, ii) insorgenza, progressione e strategia terapeutica di patologie rare cardiovascolari su base infiammatoria e da difetto di riparazione del danno del DNA con predisposizione alla trasformazione tumorale.
- Identificazione di biomarcatori plasmatici (microvescicole) nelle patologie neurodegenerative (Sclerosi multipla).
- Riattivazione del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate.
- Ricerca di determinanti microbiologici di tumori umani.
- Conduzione della facility interdipartimentale di proteomica e svolgimento di numerose ricerche collaborative coinvolgenti la spettrometria di massa delle proteine.

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

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- L'attività del Reparto è focalizzata sullo studio di alcune malattie degenerative del SNC di particolare rilevanza per la salute pubblica come l'Alzheimer e le malattie da prioni, e altre come la Sclerosi laterale amiotrofica e la malattia di Parkinson caratterizzate dall'accumulo di proteine patologiche con meccanismo che è stato definito "*prion-like*". Lo studio dei meccanismi etiopatogenetici di queste malattie si avvale di modelli cellulari

e animali. Gli studi clinici sono focalizzati sull'epidemiologia e sullo studio dei fattori di rischio, sulla caratterizzazione delle basi molecolari della variabilità fenotipica, sulla ricerca di nuovi biomarcatori e di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche per queste patologie.

Attività di ricerca

- Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali (prioni) con particolare attenzione per ceppi atipici a potenziale infettivo ed epidemico non definito.
- Studi di trasmissibilità di patologie neurodegenerative non prioniche.
- Ottimizzazione dello *Scrapie Cell Assay* come modello *in vitro* per la quantificazione dei prioni.
- Studio della capacità di rimozione dei prioni da plasma derivati mediante precipitazione etanolica, e con polveri metalliche e da sacche di globuli rossi mediante filtri specifici per la rimozione dei prioni.
- Sviluppo di nuove tecniche diagnostiche nel liquor e nel plasma per le malattie da Prioni umane.
- Standardizzazione dei marcatori liquorali nelle demenze rapidamente progressive.
- Ricerca dei meccanismi di trasporto dei prioni nel sangue con attenzione particolare al ruolo degli esosomi plasmatici e caratterizzazione dei prioni esosomali.
- Ricerca di fattori genetici diversi dal gene della proteina prionica (PRNP) coinvolti nello sviluppo e/o modulatori delle TSE umane.
- Ricerca di nuovi marker esosomali plasmatici, tra cui microRNA, associati a patologie neurodegenerative quali EST, AD e ALS.
- Identificazione di un profilo di microRNA per la diagnosi precoce e differenziale delle Demenza di tipo Alzheimer e Frontotemporale (studio caso/controllo).
- Studio dell'espressione di proteine eritrocitarie come biomarcatori per la diagnosi della malattia d'Alzheimer (studio caso/controllo).
- Studio della regolazione dell'espressione del gene della PGRN coinvolto nella demenza FTD mediata da eventi ipossici/ischemici: ruolo dei miRNA.
- Studio degli effetti della somministrazione di inibitori del recettore nicotinico dell'acetilcolina α7 in colture di cellule staminali neurali sottoposte ad anossia.
- - Studio degli effetti neuroprotettivi di proteine ricombinanti in modelli *in vivo* e *in vitro* di neurodegenerazione.
- Studio di un grande pedegree affetto da Malattia di Alzheimer autosomico-dominante con mutazione APP (A713T) sia in eterozigosi che omozigosi.
- Studio dei disturbi comportamentali nelle demenze degenerative: influenza delle lesioni della sostanza bianca cerebrale nella comparsa dei disturbi del comportamento in pazienti con demenza.
- Approcci biostatistici per il disegno e l'analisi di studi sperimentali, clinici ed epidemiologici condotti sia nell'ambito dell'attività di ricerca del Reparto sia in collaborazione con altri reparti/dipartimenti dell'ISS.
- Studi di disegni adattivi per i trial clinici nelle malattie neurodegenerative.

Attività istituzionali e di controllo

- Coordinamento del Gruppo di Lavoro Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (GESTISS) costituito dal Presidente dell'ISS nel 2001.
- Valutazione di dossier autorizzativi di prodotti medicinali, vaccini, emoderivati, nell'ambito di procedure regolatorie a livello nazionale (AIC) e internazionale (mutuo

riconoscimento, procedura decentrata) per la minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo degli agenti infettivi responsabili delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) (Ministero della Sanità DM 28-12-2000 "Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale").

- Valutazione di dossier per il rilascio della Certificazione CE (ISS O.N. 0373) ai sensi del REGOLAMENTO (UE) N. 722/2012 DELLA COMMISSIONE dell'8 agosto 2012 (che abroga la direttiva 2003/32/CE con effetto dal 29 agosto 2013) relativo ai requisiti particolari per quanto riguarda i requisiti di cui alle direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio per i dispositivi medici impiantabili attivi e i dispositivi medici fabbricati con tessuti d'origine animale.
- Visite ispettive a siti produttivi di dispositivi medici impiantabili incorporanti tessuti animali potenzialmente contaminati dagli agenti infettivi responsabili delle EST nell'ambito del rilascio della certificazione CE (REGOLAMENTO (UE) N. 722/2012).
- Pareri in qualità di esperti accreditati per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I per la valutazione del rischio EST (DPR 754/1994, comma C, DPR 439/2001, DL.vi 211/2003 e 200/2007).
- Elaborazione delle risposte ad interrogazioni parlamentari riguardanti la Malattia di Creutzfeldt-Jakob.
- Elaborazione dei pareri sulla classificazione dei casi con sospetto di variante di Creutzfeldt-Jakob (Modalità di erogazione dei compensi per la variante della Malattia di Creutzfeldt-Jakob DM 12/3/2003 *Gazzetta Ufficiale* 31/3/2003.
- Elaborazione dei pareri sulla classificazione dei casi segnalati al Registro della MCJ che risultano essere stati donatori per l'AIFA.
- Partecipazione alla elaborazione del rapporto Istituzionale: "Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2012-2013"- capitolo "Demenze".
- Partecipazione alla elaborazione del rapporto Istituzionale: "Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2012-2013"- capitolo "Le Malattie Neurologiche".
- Partecipazione per il Dipartimento BCN per le procedure di revisione del tariffario ISS, implementazione e aggiornamento (es. tariffazione) delle voci pertinenti alla valutazione del rischio EST in prodotti biologici.
- Partecipazione al Comitato Scientifico del "Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità ISSN 0394-9303 per il referaggio delle pubblicazioni scientifiche.

Convenzioni

- IRCCS Neuromed - Istituto Mediterraneo di Neuroscienze
- Università di Torino, Prof. Camussi
- Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta, Dr.ssa Casalone
- Università degli Studi di Cagliari, Prof.ssa A. Pani
- IRBM-CNCCS Pomezia DR S. Altamura
- Formazione
- Attività didattiche nell'ambito di corsi universitari.
- Attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali
-

Altre attività

- Partecipazione a congressi nazionali e internazionali.

Reparto *Imaging* molecolare e cellulare

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

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

Attività di ricerca

Le ricerche si sono articolate in tre aree principali di ricerca:

- Oncologia
  - Identificazione e valutazione, mediante Risonanza Magnetica *in vitro* e i*n vivo*, del significato biochimico e fisio-patologico del metabolismo della fosfatidilcolina in campioni chirurgici (opportunamente conservati) e in modelli sia cellulari che animali di carcinoma ovarico, mammario, e di glioma umano.
  - Ruolo dell'enzima fosfolipasi C specifica per fosfatidilcolina nelle vie di trasduzione del segnale recettoriale in cellule tumorali e cellule staminali tumorali.
  - Studi di Risonanza Magnetica per la valutazione del significato delle alterazioni metaboliche, morfologiche con MRI, funzionali (mediante misure di diffusione e perfusione *in vivo*) e del pH extracellulare e intracellulare (mediante MRS) indotte da trattamenti innovativi quali inibitori delle pompe protoniche e in associazione di inibitore del recettori HER2in modelli di carcinoma della mammella e dal trattamento con trabectedina nel carcinoma ovarico.
  - Studi sul recettore CXCR4 tumorali per chemochina CXCL12 coinvolto nei processi di invasività e migrazione come target terapeutico in modelli di tumori cerebrali.
  - Caratterizzazione biochimica e funzionale di esosomi isolati dal supernatante di coltura di cellule Natural Killer e dal plasma di donatori sani.
  - Studio nazionale ISS-HIBCRIT3, di tipo multicentrico, prospettico e randomizzato, coordinato dall'ISS, per la sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario. Analisi di cost-effectiveness, valutazione dei valori predittivi positivo e negativo e performance diagnostico di mammografia, ecografia ed RM a contrasto dinamico.
- Malattie neurodegenerative e neurocomportamentali
  - Studi MR di connettività funzionale in un modello di ADHD nel ratto e a seguito di un trattamento con metilfenidato.
  - Studi 1H MRS *in vivo* dei profili spettrali di diverse aree cerebrali in un modello di autismo ottenuto in topi C57/BL.
- Altre patologie
  - Studi MRS delle alterazioni biochimiche in cellule intatte e in biopsie del colon di pazienti per monitorare alterazioni metaboliche associate con malattie infiammatorie croniche.
  - Studi preclinici MRI ed MRS sul ruolo del recettore mineralocorticoide nell'obesità in modelli di topi obesi a seguito di trattamenti.

Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- Attività di ricerca volta a: 1) comprendere i meccanismi eziopatogenetici della sclerosi multipla, di una rara forma di leucoencefalopatia a esordio infantile (leucoencefalopatia megalencefalica con cisti sottocorticali) e dei disturbi dello spettro autistico associati ad epilessia; 2) identificare biomarcatori diagnostici e prognostici e nuove strategie terapeutiche per queste patologie sulla base delle conoscenze acquisite al punto 1.

Attività di ricerca

- Eziologia e immunopatogenesi della sclerosi multipla.
- Biomarcatori nella sclerosi multipla.
- Processi neurodegenerativi nella sclerosi multipla con particolare riguardo alla genesi del danno corticale.
- Identificazione di marcatori di cellule dell'immunità innata con fenotipo neuroprotettivo/anti-infiammatorio durante i processi di demielinizzazione e rimielinizzazione.
- Patogenesi molecolare della leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali e identificazione di bersagli terapeutici.
- Studio dei meccanismi molecolari alla base dei disturbi dello spettro autistico associati ad epilessia.

Attività istituzionali e di controllo

- Autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale (in deroga ai sensi degli art. 8-9 del DL.vo 116/1992).

Formazione

- Docenza in corsi e seminari organizzati da enti esterni.

Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- Attività di ricerca finalizzata alla individuazione dei principali fattori di rischio e allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie-endocrino-metaboliche che rivestono particolare rilievo socio-sanitario per l'elevata frequenza con cui si manifestano nella popolazione, e per le sequele cronico-degenerative che determinano. In particolare, le tematiche trattate sono: patologie tiroidee e le complicanze neurovascolari del diabete.
- Attività di sorveglianza nel settore endocrino-metabolico attraverso il coordinamento di due registri nazionali e di un osservatorio nazionale.
- Coordinamento del nodo nazionale dell'infrastruttura europea per la ricerca clinica ECRIN-ERIC.

Attività di ricerca

- Individuazione dei più importanti fattori di rischio dell'Ipotiroidismo Congenito, mediante studi epidemiologici di tipo eziologico ad elevata rappresentatività per la patologia.
- Valutazione degli effetti sulla funzione tiroidea dell'esposizione a sostanze chimiche di sintesi attraverso la realizzazione di studi su modello *in vivo* e studi epidemiologici.
- Studio dei meccanismi patogenetici precoci alla base dell'alterazione retinica indotta dalla malattia diabetica, attraverso l'impiego di modelli sperimentali *in vitro*, *ex vivo* e *in*

vivo, e individuazione di nuovi marcatori di controllo metabolico e di progressione delle complicanze.

Attività istituzionali e di controllo

- Coordinamento del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC), che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione dei dati relativi ai bambini affetti da ipotiroidismo congenito (IC) identificati mediante screening neonatale nel nostro Paese.
- Coordinamento dell'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI), struttura epidemiologica mediante la quale viene effettuata la sorveglianza su scala nazionale del programma di prevenzione dei disordini da carenza iodica in Italia.
- Coordinamento del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita: database informatizzato delle prescrizioni di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH), basato sulla piattaforma web di segnalazione cui hanno accesso i centri accreditati e le autorità competenti, che provvede alla raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione dei dati relativi a tale terapia.
- Segreteria scientifica e coordinamento della Commissione per verifica e autorizzazione di trattamenti farmacologici a base di ormone della crescita in bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA – *Small for Gestational Age*).
- Coordinamento della partecipazione italiana all'infrastruttura europea per la ricerca clinica ECRIN-ERIC (*European Clinical Research Infrastructures Network*-Consorzio Europeo di Ricerca) attraverso la partecipazione agli organi di governance del consorzio europeo e il coordinamento della rete nazionale (ItaCRIN).

Reparto Neurobiologia molecolare

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- Studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie neurodegenerative, quali le malattie da *protein misfolding*, le patologie caratterizzate da deficit cognitivi e le patologie della retina. Particolare attenzione sarà dedicata a:
  - alterazioni dei meccanismi di riparazione del DNA;
  - alterazioni dei fenomeni di plasticità sinaptica;
  - interazioni proteina-proteina e proteine-acidi nucleici alla base dei meccanismi di sviluppo e differenziamento neuronale;
  - meccanismi di signaling indotti da eccitossicità e da stress ossidativo;
  - danno neurogliale indotto dall'iperglicemia;
- Ricerca di fattori in grado di controllare gli eventi di sopravvivenza, differenziamento e proliferazione di cellule staminali neurali e tumorali.
- Identificazione di approcci terapeutici innovativi basati su strategie rigenerative e neuro protettive in modelli preclinici di patologie di interesse per l'SSN.

Attività di ricerca

- Identificazione e validazione della proteina *Doublecortin* (DCX) come nuovo target molecolare specifico per il miR-34a nel sistema nervoso centrale. Conferma del ruolo chiave del miR-34a nel processo di neurogenesi, nel controllo del differenziamento neuronale e nel miglioramento delle capacità di apprendimento in ratti che lo sovra esprimono.

- Valutazione della sovraespressione della proteina Sirtuina 6 (SIRT6), mediata da virus adenoassociati ricombinanti, sulla vitalità cellulare di colture neuronali primarie sia in condizioni basali che esposte a condizioni di stress ossidativo. I risultati ottenuti hanno mostrato come neuroni corticali infettati con SIRT6 presentano ridotti livelli di vitalità cellulare in seguito a trattamento con H2O2 rispetto a cellule infettate con il virus di controllo, supportando il ruolo di SIRT6 nella regolazione della sopravvivenza neuronale.
- Identificazione del ruolo protettivo della DNA-PK nella risposta citotossica mediato dall'attivazione di AKT. Verifica che l'inibizione specifica della funzionalità della DNA-PK induce un aumento dei livelli apoptotici in cellule PC12 trattate con H2O2 attraverso l'inibizione dell'attivazione del *pathway* di sopravvivenza mediato dal suo substrato AKT.
- Studio degli effetti neuroprotettivi della citicolina in modelli sperimentali di retinopatia diabetica.
- Effetti di farmaci antagonizzanti il VEGF sull'omeostasi del comparto neurogliale retinico.
- Effetti dell'arricchimento ambientale e del corticosterone su *signaling* di neuroprotezione nella retina di ratto.
- Ruolo dell'ipossia e di miR-143 nella regolazione del complesso associato alla distrofina (DPC) e del complesso REST-CoREST: implicazioni nel differenziamento neuronale e nel deficit cognitivo associato alla distrofia muscolare di Duchenne (DMD).
- Studio del ruolo fisiologico e patologico nella retina della disbindina, una proteina partner della distrobrevina e fattore di suscettibilità alla schizofrenia.
- Studio del ruolo fisiologico e patologico di MLC1, una proteina associata al DPC e coinvolta nella patogenesi della Megalencefalia-Leucodistrofia Cistica (MLC).
- È proseguito lo studio sul ruolo dello stress ossidativo nell'insorgenza del danno nelle malattie neurodegenerative mediante analisi dei complessi proteici a livello sinaptico e delle conseguenze funzionali della modulazione dei meccanismi di fusione e di rilascio delle vescicole alla terminazione sinaptica.
- Caratterizzazione dei segnali cellulari derivanti da un danno eccitotossico mediato da stress ossidativo nei motoneuroni e nella corteccia cerebrale prelevati da un modello murino di SLA (G93A). In questo modello si è evidenziato un coinvolgimento della fosfatasi STEP.
- Ruolo svolto dalla fosfatasi STEP nella modulazione della trasmissione sinaptica indotta da cocaina nello striato e mediata dal recettore purinico A2A. Lo studio è stato esteso utilizzando fettine di striato ottenute da topi sovraesprimenti il recettore A2A.
- Identificazione di proteine neuronali modificate in un modello murino di AD (topo transgenico APP23).
- Individuazione di marcatori ematici predittivi dell'insorgenza di deficit neurologico (demenza di Alzheimer e *Mild Cognitive Impairment*). Questo studio si è ampliato includendo soggetti con MCI per compararli con il gruppo AD conclamato.
- Si è avviato uno studio sugli effetti farmacologici della stimolazione del recettore 7 della serotonina in un modello animale di sindrome di RETT.

Attività istituzionali e di controllo

- Commissione per la Valutazione dell'Ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I.

Reparto Neurologia sperimentale

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

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

Attività di ricerca

- analisi dell'espressione e modulazione della proteina mitocondriale UCP-2 in differenti fenotipi microgliali e suo ruolo nella regolazione della risposta infiammatoria;
- caratterizzazione delle funzioni microgliali, in particolare dei processi di migrazione e fagocitosi, in risposta a stimoli di natura neurotrofica;
- caratterizzazione delle funzioni microgliali in paradigmi sperimentali di patologie acute o croniche e analisi dei meccanismi di "memoria" molecolare a stimoli infiammatori successivi;
- analisi di parametri infiammatori e di stress ossidativo in un modello murino di spettro autistico;
- caratterizzazione del ruolo del recettore nucleare PPAR-γ nel differenziamento degli oligodendrociti e nel processo di mielinizzazione e difesa da danno di tipo infiammatorio e mitocondriale;
- identificazione e caratterizzazione di sostanze naturali (nutraceutici) come agonisti del recettore nucleare PPAR-γ;
- caratterizzazione dei recettori per l'adenosina A2a come target farmacologico per promuovere la mielinizzazione in modelli cellulari della sindrome metabolica Niemann Pick C.;
- analisi del ruolo della proteina MLC1 nel controllo della maturazione del comparto endo/lisosomiale e in particolare del pH endosomiale in modelli cellulari di leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali;
- caratterizzazione del deficit mitocondriale in modelli cellulari di malattie caratterizzate da deficit nei meccanismi di riparazione del DNA quali Xeroderma pigmentoso e sindrome di Cockayne.
- Attività istituzionali e di controllo
- Comitato Scientifico ISS
- Comitato Scientifico ECNP Berlin 2014
- Direzione Tecnico Scientifica (Rete IRCCS/DI per L'Europa)
- Global Dementia Legacy Event
- Gruppo tecnico di lavoro per l'attività propedeutica all'approvazione accordi di collaborazione e convenzioni (disposizione commissariale del 25 -07-2014)

Attività di formazione

- Attività didattiche nell'ambito di corsi universitari e corsi di dottorato di ricerca.
- Attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali.

Convenzioni

- FISM (Fondazione Italiana Sclerosi Multipla).

Reparto Neuroscienze comportamentali

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- Il Reparto di Neuroscienze comportamentali studia le basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici, anche in interazione con patologie neuroendocrine, metaboliche e immunitarie, in una prospettiva longitudinale, dall'età infantile alla senescenza. Vengono sviluppate metodiche innovative per la fenotipizzazione di modelli animali di patologie del comportamento e la gestione di dati di coorti cliniche in un'ottica traslazionale. L'attività di ricerca è anche incentrata sulla sperimentazione di prodotti ad azione farmacologica e terapie comportamentali innovative per il contrasto o la riabilitazione da patologie neurocomportamentali, anche al fine di sviluppare strategie di medicina personalizzata.
- Il Reparto è anche coinvolto in attività mirate a migliorare le condizioni di benessere psicofisico in animali da esperimento (roditori, primati, pesci) e in specie d'affezione e da reddito. Viene inoltre svolta attività di formulazione di pareri formali e informali a livello intramurale, ministeriale, nazionale, sovranazionale (WHO, OECD, ecc.), anche in relazione al benessere degli animali impiegati nella sperimentazione e in attività potenzialmente terapeutiche o ludico/ricreative.
- Svolge attività di formazione nel settore della fisiopatologia del comportamento, delle neuroscienze comportamentali e nella comunicazione diretta agli operatori sanitari in ambito di cure palliative e Interventi Assistiti con gli Animali.

Attività di ricerca

- Studio delle conseguenze di lungo termine dell'esposizione a stress fisico (per esempio obesità) o psicofisico, durante le prime fasi dello sviluppo dell'organismo sull'invecchiamento cerebrale e sullo sviluppo di malattie psichiatriche, neuro-degenerative e metaboliche in modelli animali e coorti cliniche. Individuazione di indici neurobiologici (NGF, BDNF) e fattori epigenetici predittivi di vulnerabilità alla psicopatologia.
- Effetti di esposizione ad ambienti estremi (per esempio, confinamento e isolamento socio-sensoriale protratto; regioni polari e ambiente spaziale) sul sistema nervoso e sul comportamento.
- Interazioni tra funzionalità cerebrale, storia individuale e stile di vita quali determinanti della vulnerabilità per patologie psichiatriche, metaboliche e/o della progressione tumorale, in modelli animali e in campioni da coorti cliniche.
- Studio di fattori di rischio o di protezione in età adolescenziale per comportamenti impulsivi, gambling, e vulnerabilità all'offerta di sostanze d'abuso.
- Valutazione del ruolo di fattori ambientali avversi quali contaminanti, farmaci, diete e stati infettivi/infiammatori in gravidanza, e dell'interazione tra di essi e con geni candidati mediante utilizzo di modelli ittiologici e murini anche transgenici.
- Studio dei fattori genetici/epigenetici alla base di sindromi del neurosviluppo incluse ADHD, Tourette, sindrome di Rett e sindromi dello spettro autistico e schizofrenia: modellizzazione dei sintomi e sviluppo di terapie.
- Studi multicentrici per l'applicazione della riabilitazione equestre nella schizofrenia in fase di esordio e nelle sindromi dello spettro autistico.
- Studio di fattori alla base del benessere animale. Analisi dei fattori culturali che influenzano l'utilizzo degli animali in diversi Paesi europei per una maggiore armonizzazione della ricerca sulla salute in Europa.

Attività istituzionale e di controllo

- Espressione di pareri in merito alle richieste di autorizzazione in deroga, secondo il DL.vo 11/1992. Valutazione tecnico–scientifica finalizzata al rilascio dell'autorizzazione alla sperimentazione animale di proposte di progetti di ricerca, ai sensi dell'articolo 31, comma 4 del DL.vo 26/14 per conto del Ministero della Salute.
- Espressione di pareri in risposta a interrogazioni parlamentari.
- Sviluppo di Linee guida per la diffusione di informazioni sui corretti stili di vita, la contenzione psichiatrica, le cure palliative pediatriche e sugli Interventi Assistiti con gli Animali.
- Progettazione, sviluppo e aggiornamento del sito istituzionale NeCo (http://www.iss.it/neco/), dedicato alla divulgazione tramite l'utilizzo di strumenti informatici-multimediali delle attività scientifiche, istituzionali e formative.

Formazione

- Organizzazione di corsi specificamente indirizzati alla formazione degli operatori dell'SSN in linea con le priorità del PSN, anche in relazione a una corretta modalità di trasmissione delle informazioni medico-paziente e promozione della salute attraverso l'implementazione dei *life skills*.
- Attività di formazione a livello universitario, anche in collaborazione con scuole di dottorato nazionali e internazionali, inclusi stage di ricerca di studenti Erasmus presso il Reparto.
- Collaborazioni attive con scuole del territorio nazionale finalizzate alla diffusione della cultura scientifica e all'indirizzo professionale.

Convenzioni

- Istituto Zooprofilattico delle Venezie (Centro di Referenza Nazionale per le Attività Assistite dagli Animali).
- I.R.C.C.S. San Raffaele Pisana, Centro di Riabilitazione "Villa Buon Respiro" di Viterbo e Università Telematica San Raffaele.
- Azienda per i Servizi Sanitari n. 6 "Friuli Occidentale", "Validazione di attività innovative in ambito agricolo finalizzate all'inserimento sociale, riabilitativo o lavorativo di persone diversamente abili".

Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

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

Attività di ricerca

- Neurotossicologia: Effetti avversi sullo sviluppo neurocomportamentale e sulla vulnerabilità ad alterazioni neuroendocrine dell'esposizione fetale e perinatale a pesticidi organo fosforici e agenti antiepilettici.

- Modelli murini di disturbi del neuro sviluppo umano: studio di ceppi murini transgenici portatori di mutazioni in geni candidati per i disturbi dello spettro autistico e della sindrome di Rett; identificazione di marcatori precoci e loro validazione da utilizzare per la valutazione a livello preclinico dell'efficacia di trattamenti protettivi e riabilitativi.
- Epidemiologia e clinica: studi di carattere epidemiologico e clinico su disturbi neurocomportamentali in età evolutiva (disturbi dello spettro autistico, ADHD, sindrome di Tourette e disturbi ticcosi); indagine sui servizi per l'autismo in Italia in collaborazione con il Ministero della Salute.

Attività istituzionali e di controllo

- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali per la sperimentazione su richiesta del Ministero della Salute.
- Pareri su mozioni e interrogazioni parlamentari sui temi dell'autismo su richiesta del Ministero della Salute.
- Gestione del sito istituzionale sui disturbi dello spettro autistico.
- Partecipazione al Tavolo Tecnico del MIUR – Sportello Autismo.

Formazione

- Corso di formazione per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico indirizzato ai pediatri.
- Corso di formazione per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico indirizzato ai funzionari e operatori degli asili nido.
- Diffusione della conoscenza scientifica in corsi e convegni.

Convenzioni:

- Università di Milano, IRCCS Stella Maris Pisa, IRCCS Burlo Garofolo Trieste.

Altre attività

- *Scientific advice* su pratiche EMA per l'AIFA.
- Scientific expertise per l'EFSA.

Reparto Terapia genica e cellulare

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- Miglioramento dell'efficacia delle terapie basate sui prodotti medicinali per terapie avanzate (ATMP) mediante studi sperimentali e supporto ai gruppi accademici e non profit che li sviluppano.

Attività di ricerca

- Identificazione del ruolo dei glucocorticoidi in mielodisplasie. Si è utilizzata una tecnica di coltura cellulare che permette di analizzare il ruolo degli ormoni steroidei nel controllo della proliferazione e differenziazione. I risultati delle analisi genomiche e proteomiche ha permesso di individuare alterazioni nella regolazione in pazienti con BDA e Policitemia vera.
- Regolazione della proliferazione cellulare in cellule umane primarie identificando varianti geniche associate ad alto rischio di sviluppo di leucemie e mielodisplasie. Utilizzando forme sintetiche del GH, è stato possibile identificare oltre ai recettori nucleari anche un nuovo pathway basato sulla coniugazione con recettori di membrana presente negli eritroblasti umani da soggetti normali.

- Studio del ciclo cellulare e senescenza, caratterizzazione immunofenotipica e capacità di differenziamento. La senescenza in coltura delle cellule mesenchimali viene considerata come un rischio in quanto di difficile separazione da trasformazioni pre-cancerose. Cellule Staminali Mesenchimali umane ottenute da tessuto adiposo e midollare di donatori normali, rispondono alla presenza di Siero Fetale Bovino (FBS) piuttosto che di Lisato Piastrinico umano (PL), in modo radicalmente diverso, sia sotto l'aspetto proliferativo che morfologico che fenotipico (cambiamento dei markers di superficie). L'effetto sulla comparsa di cellule senescenti indica che queste derivano da condizioni sub-optimali di coltura *in vitro* piuttosto che da fenomeni di trasformazione cancerosa.
- Studio dei meccanismi di controllo della cellula staminale utilizzando cellule primarie della serie eritroide come modello sperimentale.
- Analisi dei meccanismi di trasformazione tumorale *in vitro* utilizzando come modello cellule mesenchimali umane primarie.
- Studio degli effetti della proteina Nef di HIV-1 sulla regolazione delle attività funzionali in macrofagi umani.
- Stesura di progetti di ricerca per il programma H2020.
- Attività di laboratorio inerenti l'uso del cell sorter (FACSARIA BD) e di due citofluorimetri, uno obsoleto ma funzionante (FacScan BD) e uno di ultima generazione (Gallios BC). Quest'ultimo strumento (Gallios) rientra in un progetto di condivisione di piattaforme tecnologiche avanzate e innovative per la realizzazione di una struttura comune interdipartimentale con la creazione di un servizio centralizzato di citometria ad alta specializzazione (*Cytometric Core Facility*).

Attività istituzionali e di controllo

- Pareri per l'autorizzazione nazionale alle sperimentazioni cliniche di prodotti medicinali per terapie avanzate.
- Pareri per l'autorizzazione europea al commercio di prodotti medicinali per terapie avanzate.
- Pareri per il CAT (EMA, Londra) su aspetti di Terapia Genica (es. linee guida).
- Procedure europee di VHP (*Voluntary Harmonisation Procedures*) sulle Terapie Cellulari.
- Consulenza sugli aspetti regolatori dello sviluppo di prodotti medicinali per terapie avanzate.
- Attività di consulenza per ricercatori degli IRCSS nei modi di sviluppo dei PMTA sia come parte delle attività della commissione per l'autorizzazione alle sperimentazioni cliniche di fase I sia direttamente agli sperimentatori che ne fanno richiesta.
- Ispezioni per l'autorizzazione di impianti di produzione in GMP.
- Ispezioni GLP/BPL a laboratori di ricerca preclinica.
- Partecipazione alle Infrastrutture di Ricerca Europee (ECRIN, EATRIS e BBMRI).
- Coordinamento della rete italiana IATRIS.
- Relazioni internazionali con l'infrastruttura europea EATRIS.
- Partecipazioni a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci.
- Partecipazioni alla Commissione Interministeriale di Valutazione (CIV) delle biotecnologie presso il Ministero della Salute.
- Gruppo di lavoro sui prodotti cellulari della Farmacopea Europea (EDQM).
- Gruppo di lavoro sulla terapia genica della Farmacopea Europea (EDQM).

Formazione

- Attività istituzionali di formazione (workshop, convegni, corsi) sullo sviluppo in medicina traslazionale dei nuovi prodotti per terapia cellulare e genica.

Convenzioni

- Convenzione con l'AIFA per le attività svolte per la valutazione dei dossier su qualità e sicurezza sulle sperimentazioni di Fase II/III.

Altre attività

- Citofluorimetria. Coordinamento delle attività di laboratorio inerenti l'uso del cell sorter in dotazione del Reparto. Assistenza continua a gruppi sia interni sia esterni al Dipartimento di BCN nell'acquisizione, purificazione e analisi di campioni cellulari offrendo inoltre consulenza sulle strategie e sulle impostazioni sperimentali in ambito citofluorimetrico. Numerose collaborazioni sono state attivate con strutture esterne all'ISS sia universitarie sia IRCSS.

DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE

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

Nel Dipartimento medici e biologi lavorano fianco a fianco per comprendere i processi che portano le cellule staminali a formare cellule mature specializzate, come quelle che formano il sangue, i muscoli e il sistema nervoso. Infatti, la comprensione di questi processi potrà portare in futuro ad utilizzare le cellule staminali per riparare i tessuti danneggiati o per sostituire organi colpiti da malattie. Nel campo delle cellule staminali una particolare area di ricerca è rappresentata dallo studio delle cellule staminali neoplastiche, che sono state recentemente indicate come responsabili dello sviluppo dei tumori e della resistenza alle terapie antineoplastiche. Le ricerche in atto includono anche studi di validazione di biomarcatori predittivi di risposta, consistenti nell'analisi della risposta alle *targeted therapies* in relazione al profilo molecolare dei tumori di origine, per individuare una relazione fra la responsività alla terapia e lo stato di attivazione di alcune molecole chiave, individuate come potenziali biomarcatori. Altri progetti di ricerca all'interno del Dipartimento sono dedicati allo studio delle nefropatie e di malattie genetiche rare, quali le talassemie, le malattie lisosomiali e la sindrome di Noonan. Alcuni progetti saranno finalizzati all'identificazione dei geni-malattia coinvolti in un ampio gruppo di malattie rare (displasie scheletriche, sindromi malformative e malattie neurodegenerative) utilizzando approcci genomici (sequenziamento dell'esoma e del trascrittoma).

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

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

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

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

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

Il Dipartimento coordina inoltre il Gruppo Interdipartimentale di Oncologia (GIO) dell'ISS, interagendo con la rete degli IRCCS oncologici di Alleanza contro il Cancro (ACC) e svolgendo attività di supporto alla rete stessa. In aggiunta, il Dipartimento svolge un'importante attività di supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute per la gestione del progetto TRANSCAN (Ricerca traslazionale in Oncologia), che rappresenta il primo ERA-net nell'area della ricerca biomedica coordinato dall'Italia. Il Dipartimento coordina il nodo nazionale per la partecipazione all' Infrastruttura di Ricerca Europea EATRIS e le attività di partecipazione dell'istituto alle altre infrastrutture di ricerca BBMRI e ECRIN.

Infine, il Dipartimento partecipa ad una serie di valutazioni di grande importanza per la sicurezza dei cittadini. Tra queste, ricordiamo le verifiche di qualità sugli emoderivati, la valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico.

Resoconto attività 2014

Le attività del Dipartimento del 2014 hanno registrato uno sviluppo importante delle principali linee di ricerca e di coordinamento di progetti nazionali e internazionali già in atto e la continuazione del costante impegno di parte del personale in attività di controllo e istituzionali tipiche della missione del dipartimento stesso. Aspetti rilevanti delle ricerche condotte nel 2014 hanno riguardato i seguenti temi: caratterizzazione di cellule staminali tumorali (CST) in diversi modelli e individuazione di inibitori e anticorpi monoclonali diretti contro tali cellule, anche mediante analisi fosfoproteomica delle vie di trasduzione dei segnali; caratterizzazione delle cellule staminali mesenchimali (CSM) presenti nell'intestino umano e dell'effetto positivo di CSM da cordone ombelicale nell'amplificazione dei progenitori ematopoietici *in vitro* e *in vivo*; studi riguardanti l'isolamento e l'amplificazione di cellule endoteliali da sangue di cordone ombelicale umano; studi di proteomica sui meccanismi di regolazione della crescita e diffusione metastatica del melanoma cutaneo; studi di correlazione malattia renale cronica/malattie cardiovascolari e sugli effetti di diverse tecniche emodialitiche sui livelli di vitamine antiossidanti; studi sui microRNA come potenziali marcatori diagnostici e bersagli terapeutici in tumori solidi (melanoma, glioblastoma e carcinoma del polmone e del colon) e come fattori chiave nel controllo dell'ematopoiesi e dell'eritropoiesi; messa a punto di metodologie per lo studio degli esosomi e del loro ruolo nei fenomeni di comunicazione intercellulare e quali potenziali marcatori diagnostici antitumorali; caratterizzazione del meccanismo d'azione di nuovi farmaci anti-tumorali; studi della relazione fra ematopoiesi e angiogenesi studiata in modelli sperimentali; identificazione di nuovi geni-malattia implicati nelle RASopatie e in altre malattie dello sviluppo e dei sottostanti meccanismi patogenetici; studi di oncogenomica diretti alla comprensione del significato biologico e della rilevanza clinica delle mutazioni somatiche di JAK3 nelle leucemie linfoblastiche acute e alla caratterizzazione dei profili mutazionali delle CST; studi rivolti alla comprensione dei meccanismi cellulari alla base dell'aumentata autofagia nella malattia di Gaucher; studi dei meccanismi molecolari e cellulari che regolano la risposta immunitaria e il ruolo di loro alterazioni nella patogenesi di alcune malattie infettive, neoplastiche, infiammatorie e autoimmuni; studi cellulari e molecolari su cellule dendritiche (DC) murine e umane finalizzate allo sviluppo di nuovi farmaci cellulari per l'immunoterapia dei tumori; sviluppo di modelli murini di topi knock-out, transgenici e/o immunodeficienti per studi di patogenesi di alcune malattie umane e di terapie innovative contro i tumori; sviluppo di strategie terapeutiche di chemio-immunoterapia in modelli di tumori murini; generazione di anticorpi monoclonali contro antigeni tumorali per lo sviluppo di kit diagnostici nel carcinoma del colon-retto; studi sui meccanismi molecolari alla base del sinergismo tra chemioterapia e immunoterapia in modelli murini e in pazienti con neoplasie ematologiche; identificazione di

nuovi biomarcatori immunologici e meccanismi molecolari immuno-mediati nella risposta ad agenti chemioterapici in modelli murini e nell'uomo. A queste attività di ricerca, si sono aggiunte quelle tese all'attivazione di studi clinici, quali la preparazione di farmaci cellulari all'officina farmaceutica FaBioCell (IFN-DC per uno studio di Fase I in pazienti con melanoma; cellule NK per il trattamento di pazienti con neoplasie ematologiche) e il coordinamento di studi clinici (studio di fase II per la valutazione dell'efficacia di un vaccino peptidico contro antigeni di melanoma in associazione a dacarbazina). Il Dipartimento ha fornito supporto ad alcune iniziative internazionali, quali il KIC sulle tematiche *Healthy Living and Active Aging* e ha svolto attività di consulenza e di formazione nell'ambito del progetto dal titolo "Omica e nanotecnologie applicative agli esseri viventi per la diagnostica delle malattie – ONEV", (Programma Operativo Nazionale "Ricerca & Competitività" 2007-2013).

Inoltre, il Dipartimento ha gestito progetti speciali di valenza nazionale e internazionale, quali il Programma Oncotecnologico, quello Italia-USA sulla Oncoproteomica, il progetto TRAIN co-finanziato dalla Commissione Europea per progetti di mobilità di giovani ricercatori nel settore dell'oncologia traslazionale, un progetto per l'accreditamento di sistemi di qualità degli IRCCS di ACC mediante il modello dell'OECI, e i progetti per lo sviluppo dei nodi nazionali per la le Infrastrutture di Ricerca Europee EATRIS e BBMRI. Infine, il Dipartimento ha svolto diversi tipi di attività istituzionali, quali: i) verifiche di qualità e sicurezza sugli emoderivati; ii) valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico; iii) controllo di stato di emoderivati prima dell'immissione in commercio, sorveglianza post-marketing e la farmacovigilanza di medicinali emoderivati; consulenza per l'SSN per la diagnosi di anemie ereditarie da difetto enzimatico e di membrana eritrocitaria; iv) aggiornamento del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite.

Descrizione dei Reparti

Reparto Applicazioni cliniche delle terapie

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

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

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

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

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

- Studi preclinici
  - Studio comparativo, mediante tecniche di *microarray*, del profilo dei messaggeri indotti da diversi agenti chemioterapici aventi o meno effetto promuovente la risposta immune antitumorale nel topo. Terminata la parte di valutazione degli effetti biologici *in vivo*, è stata ultimata la raccolta dei campioni di tessuto per l'estrazione degli mRNA ed è stata effettuata l'ibridazione sui *chip* per *microarray*. Sulla base dei dati risultanti dall'analisi bioinformatica si è deciso di procedere alla ulteriore valutazione di geni coinvolti nel sistema interferon.
  - Studi *in vitro* e *in vivo* su linea MCA205 e C57BL/6 per dimostrare il coinvolgimento del *pathway* dei recettori endosolici dell'IFN di tipo I e di TLR3 nella risposta alla terapia con antraci cline. Lo studio, in collaborazione con l'Institut Gustave Roussy, Villejuif, Francia, chiarisce il ruolo dell'interferon di tipo I nell'induzione di apoptosi immunogenica in modelli sperimentali murini. Il lavoro giunto a conclusione è stato pubblicato sulla rivista scientifica "Nature Medicine".
  - Caratterizzazione fenotipica e costruzione di anticorpi monoclonali verso l'antigene tumore associato COA-1 espresso nel carcinoma del colon-retto. Uno di questi anticorpi, saggiato su circa 300 tessuti tumorali (prevalentemente di CRC) mostra una reattività selettiva proponendosi come strumento di indagine diagnostica e prognostica per questo tipo di tumore. La ricerca mediante tecniche ELISA messe a punto ex novo della proteina nel siero effettuata su circa 150 pazienti con CRC e normali ha dato risultati positivi di correlazione con la malattia. Si sta procedendo alla comparazione della positività per anticorpi anti COA-1 e CEA in pazienti con CRC per una maggiore valutazione del valore predittivo-prognostico di questi marcatori.
  - Definizione del ruolo di IRF-1 nella mediazione dell'effetto antitumorale determinato dalla combinazione di chemio e immuno-terapia in modelli sperimentali murini. Lo studio ha dimostrato il coinvolgimento di IRF-1 nell'effetto immunoadiuvante della ciclofosfamide in combinazione con immunoterapia adottiva antitumorale. Lo studio, concluso, è in fase di pubblicazione.
  - Studio di strategie terapeutiche di chemio-immunoterapia in modelli murini di tumore spontaneo della mammella su topi transgenici Her2-NEU. Lo studio è in fase avanzata di completamento e i risultati mostrano come la chemioterapia sia in grado di rompere la tolleranza immunologica indotta dal tumore e rendere quest'ultimo sensibile al trattamento immunoterapico. Il modello sperimentale sarà utilizzato e validato come modello preclinico di dose finding e combination effectiveness per disegnare nuovi trial clinici.
  - Studio del microambiente tumorale con particolare riferimento al ruolo dei macrofagi associati al tumore (TAM) nella risposta anti-tumorale in modelli murini.
- Studi clinici
  - Studio di fase I/II per la valutazione dell'efficacia di un vaccino peptidico contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia (Dacarbazina). La fase di preparazione dello studio si è conclusa. Il numero dei pazienti arruolati è arrivato a 34 e tutti i pazienti hanno terminato il ciclo completo di trattamento. L'arruolamento dei pazienti è stato temporaneamente interrotto per consentire una valutazione interinale dei risultati immunologici e clinici. Questi ultimi mostrano un significativo incremento del

periodo privo di malattia e del tempo totale di sopravvivenza. È in corso la stesura del rapporto scientifico per la pubblicazione su una rivista internazionale.

- Nell'ambito dello studio clinico di fase I di vaccinazione mediante inoculo intra-lesionale di IFN-DC in pazienti con melanoma superficiale, svolto in collaborazione con il Reparto di Immunoterapia Sperimentale (EOMM), sono stati messi a punto ed eseguiti i test immunologici per la valutazione delle risposte antitumorali dei singoli pazienti.

Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

Progetti di ricerca

- Nell'ambito del progetto di ricerca CNS9 "Valutazione della storage lesion delle emazie portatrici di difetti congeniti del globulo rosso: il deficit enzimatico di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e il trait sferocitico", sono continuati gli studi sulle le modificazioni delle proprietà reologiche e della morfologia dei globuli rossi, le anomalie strutturali della membrana cellulare e le alterazioni delle capacità metaboliche e ossido-riduttive eritrocitarie confrontando emazie normali e con difetto congenito.
- È stato concluso lo studio dei pazienti STEMI, NON STEMI e angine stabili per valutare le alterazioni emoreologiche nel setting dell'infarto acuto. Sono stati valutati i parametri emoreologici viscosità plasmatica, viscosità ematica nativa e normalizzata, viscoelasticità e aggregazione di tre gruppi di pazienti mettendoli in relazione ai parametri cardiologici, chimico clinici, coagulativi, ecocardiografici, per verificare l'esistenza di una associazione tra alterazioni emoreologiche e incidenza di no-reflow.
- Nell'ambito del progetto finalizzato *New therapeutic approaches in the human beta-thalassemia treatment: in vitro and in vivo studies* U04- Studi clinici nella ß.Talassemia: nuove strategie" è continuato lo studio per valutare il profilo emoreologico di pazienti con b-talassemia intermedia e major in relazione ai parametri di disfunzione endoteliale in presenza o meno di terapia ferro-chelante ed è iniziato uno studio per un nuovo approccio diagnostico alla beta-talassemia mediante analisi termogravimetrica e chemiometrica.

Attività di controllo e valutazione

- Il Reparto, in qualità di Laboratorio Ufficiale per il Controllo dei medicinali (*Official Medicines Control Laboratory*, OMCL) emoderivati, secondo la norma ISO/IEC 17025, effettua il Controllo di Stato dei medicinali albumina, fattori della coagulazione, inibitori plasmatici e plasma inattivato prima dell'immissione in commercio secondo quanto previsto dal Decreto 31 marzo 2008, con il rilascio di un certificato per ciascun lotto di medicinale valido in tutti i Paesi membri dell'UE nell'ambito del Network Europeo dell'EDQM.
- Nell'ultimo anno ha partecipato allo Studio Collaborativo europeo organizzato dall'EDQM BPS125 Study protocol: Human coagulation Factor VIII concentrate BRP5 riguardante l'assegnazione dei valori allo Standard di Riferimento Internazionale di Fattore VIII.
- È stata effettuata la sorveglianza *post-marketing* e farmacosorveglianza dei medicinali emoderivati e la valutazione tecnico-scientifica di dossier dei farmaci emoderivati su richiesta dell'AIFA.
- Nel Reparto si effettuano indagini specialistiche per la diagnosi delle seguenti anemie ereditarie: anemie da difetto enzimatico (deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, piruvato chinasi ed esochinasi); anemie da difetto di membrana eritrocitaria (sferocitosi ed ellissocitosi ereditarie).

Altre attività

- È stato effettuato il Controllo di Stato di 306 lotti di emoderivati prima della commercializzazione, la sorveglianza post-marketing e la farmacovigilanza di emoderivati, e la consulenza per l'SSN per la diagnosi di anemie ereditarie da difetto enzimatico e di membrana eritrocitaria.
- Sono stati valutate unità di emazie con trait sferocitico per studiare l'invecchiamento di eritrociti durante la conservazione *in vitro* a scopo trasfusionale.
- È stato studiato il profilo emoreologico di pazienti con b-talassemia intermedia e major in relazione ai parametri di disfunzione endoteliale ed è iniziato uno studio per un nuovo approccio diagnostico mediante analisi termogravimetrica e chemiometrica.

Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche

Il Reparto di Biotecnologie Ematologiche e Oncologiche svolge un'attività prevalente nel campo della ricerca traslazionale volta all'identificazione di nuove terapie mirate antitumorali e dei meccanismi che presiedono alla progressione, chemioresistenza e metastatizzazione dei tumori solidi.

L'attività del Reparto si è concentrata sullo studio delle cellule staminali di tumore del polmone, della mammella e del colon-retto attraverso analisi di espressione genica e proteica, screening di sostanze con potenziale attività farmacologica e indagine dei meccanismi molecolari alla base della capacità metastatica e tumorigenica. In parallelo, sono stati condotti studi di espressione dei microRNA e degli esosomi tumorali nei tumori della prostata.

Reparto Cellule staminali ed endotelio

Il Reparto si è occupato di studiare: i) il ruolo di miR204&211 e di RUNX2 nel differenziamento di cellule stromali mesenchimali; ii) il ruolo di un nuovo set di microRNAs delle cellule ematopoietiche che risultano deregolati nelle leucemie; iii) metodiche innovative per l'isolamento e la coltura *in vitro* di progenitori emoangioblastici umani.

Parte del Reparto si è occupato della caratterizzazione biologico-molecolare di cellule stromali mesenchimali e, in modo particolare, della messa a punto di tecniche innovative di proteomica per l'identificazione di nuovi biomarcatori in pazienti con neoplasie (in particolare il melanoma) o con disturbi neurologici e del comportamento (autismo).

Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

Nell'ambito del progetto di ricerca finalizzata MR1 è stata fatta luce sui meccanismi molecolari indotti dallo *stem cell factor* (SCF) nella riattivazione della sintesi delle catene γ-globiniche; in particolare, si è potuto dimostrare che il miR 486-3p regola i livelli di espressione del gene BCL11A e, indirettamente, i livelli di sintesi di emoglobina fetale (HbF). È stato quindi valutato l' effetto dello SCF sui fattori trascrizionali BCL11A, SOX6 e KLF1 che agiscono da repressori della sintesi di HbF; i risultati ottenuti hanno mostrato in maniera inequivocabile che lo SCF induce in maniera riproducibile una chiara diminuzione dell'espressione di tutti e tre questi geni repressori. Sono proseguite le attività di sperimentazione pre-clinica *in vitro* e *in vivo* volte a sviluppare nuovi protocolli clinici per il trattamento della β-talassemia: in particolare, il piano progettuale è stato implementato con ulteriori studi *in vitro* sui progenitori ematopoietici purificati e, *in vivo*, sui topi transgenici portatori di catene beta dell'emoglobina umana falciforme trattati o meno con SCF. I risultati

ottenuti mediante analisi HPLC sul sangue di topi falcemici inoculati ripetutamente con SCF per 3-4 settimane mostrano una induzione della sintesi della γ-globina fino al 25%. Tali dati sono stati confermati anche *in vitro* sulle colture di progenitori ematopoietici purificati dal midollo degli stessi topolini. È molto importante sottolineare che durante il trattamento non sono emersi effetti collaterali di alcun tipo.

I dati ottenuti dallo studio dell' espressione della ferroportina e del GDF15 e, in particolare, la loro up-regolazione nei soggetti β-talassemici, indicano chiaramente un loro coinvolgimento nel sovraccarico di ferro tipico di questi pazienti ed hanno portato ad una maggiore comprensione del ruolo della via epcidina-ferroportina nella regolazione stessa del metabolismo del ferro. Molto importante è, a tale proposito, la dimostrazione che lo SCF, ristabilendo un quadro di eritropoiesi efficace, induce una down-regolazione della Ferroportina e del GDF15, riattivando così la sintesi di epcidina che, a sua volta, mediante il legame alla Ferroportina blocca l'anomalo assorbimento di ferro tipico di questa malattia aprendo così la strada a nuovi possibili approcci terapeutici. In parallelo, abbiamo voluto verificare l'esistenza di mutazioni regolative nella regione non tradotta al 5' e/o nel promotore della Ferroportina che potrebbero avere un impatto significativo sulla penetranza fenotipica delle diverse patologie caratterizzate da sovraccarico di ferro primario o secondario, quali ad esempio la beta-talassemia o la emocromatosi ereditaria di tipo 4, rispettivamente. Molte delle variazioni di sequenza osservate sono localizzate in prossimità di siti di binding per fattori di trascrizione o di sequenze riconosciute da proteine sensibili al livello di eme intracellulare, rafforzando così l'ipotesi di una possibile influenza sul livello di trascrizione della var IRE e no-IRE della ferroportina. L'ipotesi che le variazioni a singolo nucleotide nel gene della ferroportina possano avere un ruolo nella regolazione del metabolismo del ferro apre la strada al loro uso come biomarcatori nella medicina individualizzata.

Nell'ambito dello studio dei meccanismi alla base della "resistenza all'aspirina" in pazienti con disordini cardiovascolari, svolto in collaborazione con l'Università Sapienza di Roma, negli anni precedenti è stato evidenziato che l'aspirina può essere espulsa dalle piastrine attraverso il trasporto mediato dalla proteina MRP4 (*multidrug resistance protein*-4) e la over-espressione di questo trasportatore è alla base del fallimento dell'azione antipiastrinica dell'aspirina. La ricerca è quindi proseguita analizzando, sia *in vivo* che *in vitro*, gli effetti che l'aspirina induce sull'espressione genica nei megacariociti. I nostri studi suggeriscono che le cellule megacariocitarie umane hanno una risposta adattativa al trattamento con aspirina che porta ad un aumento dell'espressione di MRP4 nelle piastrine. Questo risultato rappresenta un approccio innovativo e interessante con implicazioni cliniche sia per l'identificazione di pazienti meno sensibili al trattamento con aspirina sia per migliorare il trattamento stesso nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

I microRNA giocano ruoli chiave in diverse patologie umane e in particolare nelle AML sono riconosciuti come potenziali marker diagnostici e target terapeutici. Nell'ambito del programma Oncotecnologico, è stata analizzata l'espressione del miR-21 e del suo target PDCD4 nel differenziamento granulo-monocitico normale e nelle AML. Come nei tumori solidi, abbiamo evidenziato che anche nei blasti leucemici il miR-21 è fortemente deregolato e che la sua espressione è particolarmente elevata nelle NPM1mut/AML, portando quindi all'identificazione di un sottogruppo di AML con un ben definito immunofenotipo.

Nell'ambito dei progetti riguardanti la caratterizzazione delle *cancer stem cells* (CSC) di colon, i risultati ottenuti dagli studi finora effettuati hanno permesso la validazione delle CSC come modelli predittivi di risposta alla terapia nei pazienti; in particolare, lo studio compiuto durante lo scorso anno ha portato alla caratterizzazione di fattori di modulazione della sensibilità ad anticorpi inibitori di EGFR su alcune linee-pilota. L'analisi di un pannello di linee più esteso è tuttora in corso.

Attività istituzionale

Espletamento di pratiche di comma C e di mutuo riconoscimento concernenti controlli e pareri di competenza sull'immissione in commercio di specialità medicinali e fattori di crescita ricombinanti nonché autorizzazioni alla sperimentazione animale ai sensi degli art. 8-9 del DL.vo 116.

Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche

L'attività di ricerca del Reparto si inquadra nell'ambito dell'oncogenomica e della genetica molecolare, umana e medica. Diverse linee di ricerca sono dirette alla comprensione delle basi molecolari delle RASopatie, un gruppo di malattie dello sviluppo con predisposizione all'insorgenza di neoplasie, e di altre malattie genetiche rare, attraverso l'uso di nuove tecnologie di sequenziamento ad alta processività del genoma e del trascrittoma. Il ruolo patogenetico delle lesioni molecolari sottostanti queste malattie viene caratterizzato utilizzando modelli animali (C. elegans) e sistemi sperimentali *in vitro*. Nell'ambito dell'oncogenomica, l'attività è rivolta all'identificazione di nuovi eventi molecolari implicati nell'oncogenesi. Infine, l'attività di ricerca è volta alla comprensione dei meccanismi molecolari e cellulari alla base della sindrome di Gaucher.

L'attività svolta nel 2014 è stata finalizzata all'identificazione di nuovi geni-malattia implicati nelle RASopatie e in altre malattie dello sviluppo e alla comprensione dei sottostanti meccanismi patogenetici. Tra i diversi risultati ottenuti, l'attività sperimentale ha portato all'identificazione di nuovi geni-malattia implicati in una RASopatia con predisposizione all'insorgenza di leucemie in età pediatrica, nella sindrome di Primrose e nella glomerulosclerosi focale e segmentale. Studi di oncogenomica sono stati diretti alla caratterizzazione dei profili mutazionali delle cellule staminali tumorali. Infine, l'attività di ricerca è stata rivolta allo studio delle varianti della saposina C associate a una forma rara di malattia di Gaucher.

Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate

Come negli anni precedenti l'attività del Reparto ha riguardato principalmente l'oncologia sperimentale e la malattia renale cronica.

Nel corso del 2014 abbiamo ampliato la collezione di linee di cellule staminali tumorali isolate da campioni di pazienti affetti da glioblastoma (GBM). Queste linee (GSC) sono state amplificate e validate per le loro proprietà di cellule staminali tumorali. Abbiamo confermato in una più ampia serie di GBM (139) osservazioni precedenti, ovvero che la generazione di GSC è un significativo predittore negativo di sopravvivenza confermando la nostra convinzione dell'importanza di questa sottopopolazione nello sviluppo e nella progressione tumorale (manoscritto in preparazione). Abbiamo analizzato il profilo di espressione genica di una parte delle linee e abbiamo verificato che il clustering dei campioni effettuato considerando i 1000 geni/trascritti più variabili suddivideva le linee in due gruppi distinti come precedentemente descritto in letteratura. La distribuzione dei nostri campioni è conforme con questa classificazione in due gruppi in particolare il gruppo definito "GSf" (*full stem-like phenotype*) è più simile ai campioni di GBM mentre l'altro "GSr" (*restricted stem-like phenotype*) presenta maggiore affinità con la componente staminale del tumore. In collaborazione con la dr.ssa Antonella Rosi (TESA) abbiamo analizzato il profilo metabolico delle linee GSC mediante 1H-NMR confermando l'esistenza di due sottotipi principali basata sulla presenza/assenza di marcatori spettroscopici. Inoltre, la presenza di un diverso segnale di attivazione di diverse vie

di trasduzione del segnale è stata confermata dalla *Reverse Phase Protein Microarray* (RPPM) nelle due popolazioni GCSs (manoscritto in preparazione). Sempre nel glioblastoma abbiamo anche completato l'analisi funzionale del miR-135b precedentemente caratterizzato come uno dei miRNAs più significativamente down-regolato nelle linee GSC rispetto a linee di staminali neurali normali. La riespressione del miR-135b in 7 linee di GSC, a livelli paragonabili a quelli delle cellule normali, produce una significativa riduzione della proliferazione cellulare, della migrazione e della capacità di formare colonie suggerendo un potenziale ruolo di soppressore tumorale per questo miRNA nel contesto del GBM. Gli esperimenti *in vitro* sono stati confermati *in vivo* in modelli ortotopici (manoscritto in preparazione).
Nella sezione di proteomica in fase inversa (*Reverse Phase Proteomic Array*, RPPA) è proseguita la caratterizzazione dei profili di attivazione di segnali intracellulari in particolare in cellule staminali tumorali di carcinomi del colon-retto e di glioblastomasia in condizioni basali di coltura sia dopo trattamento con farmaci antineoplastici con lo scopo di individuare vie di segnale utilizzabili per disegnare nuovi approcci terapeutici basati su agenti a bersaglio molecolare specifici, i risultati sono oggetto di alcune pubblicazioni in corso di sottomissione. Sono state inoltre svolte attività di collaborazione con gruppi di ricerca esterni ad ISS come l'Istituto Nazionale Tumori di Milano per la valutazione di proteine presenti nel liquido cefalorachidiano.

Lo studio del ruolo dei microRNA nello sviluppo del carcinoma del colon-retto è stato approfondito nel corso del 2014. Lo screening di inibitori (LNA) effettuato su cellule mutanti nel *pathway* di KRAS ha portato alla selezione di 10 LNA in grado di inibire significativamente la vitalità e/o la proliferazione cellulari. L'effetto di tali LNA è stato analizzato in un pannello di linee commerciali di carcinoma del colon-retto e di cellule staminali tumorali isolate da pazienti, anch'esse con mutazioni che attivano costitutivamente il *pathway* di KRAS. La nostra attenzione si è focalizzata su 2 microRNA, il cui ruolo oncogenico è stato caratterizzato con saggi di biologia cellulare *in vitro*, nonché da un punto di vista molecolare, effettuando analisi del trascrittoma al fine di identificare i bersagli di detti microRNA e i *pathway* che vengono da essi regolati. Nell'immediato futuro sarà nostra cura terminare le analisi molecolari e proseguire con la validazione *in vivo* del potenziale terapeutico del nostro approccio. In un esperimento preliminare abbiamo messo a punto un modello di metastasi epatica mediante l'iniezione di cellule staminali tumorali nella milza di topi immunodeficienti. Procederemo con il trattamento sistemico con LNA specificamente modificati per raggiungere elevata stabilità *in vivo*, somministrandoli da soli o accoppiati a sostanze di derivazione liposomiale che possano facilitarne il delivery.

La produzione di anticorpi monoclonali verso cellule staminali di carcinomi del colon-retto (CSC-CR) è proseguita, in un progetto europeo nell'ambito del sesto programma EuroTranBio insieme a due piccole aziende biotecnologiche in Italia e Germania, utilizzando un approccio diverso da quello "classico" descritto in precedenza. Schematicamente il lavoro è consistito nella individuazione dei potenziali bersagli mediante analisi dei geni preferenzialmente espressi dalle CSC-CR rispetto a tessuti sani o cellule di linee cellulari commerciali e nell'utilizzo dei cDNA corrispondenti per immunizzare dei ratti dai quali sono stati ottenuti gli splenociti per la preparazione degli ibridomi. Al termine dello screening condotto mediante citofluorimetria sono stati selezionati anticorpi verso 5 antigeni ed è iniziata la caratterizzazione funzionale di alcuni di essi

Per quanto riguarda lo studio delle malattie renali, nel corso dell'anno 2014 è proseguita l'attività di validazione e analisi dei risultati relativi allo studio clinico longitudinale, multicentrico, mirato a valutare gli effetti a breve e lungo termine dell'utilizzo di membrane dialitiche a diversa porosità nell'ambito di trattamenti di emodiafiltrazione con re-infusione dell'ultrafiltrato (HFR) in pazienti con malattia renale cronica in stadio terminale. Lo studio ha dimostrato che l'utilizzo di membrane a più alto cut-off molecolare si associa ad una migliore depurazione e un più favorevole quadro vitaminico e che la tecnica di re-infusione dell'ultrafiltrato

rispetto alla emodiafiltrazione standard consente di limitare significativamente la perdita intradialitica di vitamina C e di riequilibrare lo stato redox plasmatico. È stato inoltre completato lo studio relativo alla stabilità della vitamina C in campioni di sangue e plasma umani: lo studio ha prodotto la messa a punto di una procedura semplice e affidabile in grado di aumentare significativamente la stabilità dell'analita riducendo al minimo le manipolazioni del campione. Il metodo risulta di particolare utilità nell'ambito di studi clinici ed epidemiologici e ogniqualvolta sia necessaria la conservazione a medio-termine del campione prima dell'analisi.

Nel corso dello stesso anno è stata inoltre avviata una collaborazione con CNR e Università Sapienza di Roma al fine di sviluppare un dispositivo originale in grado di alloggiare colture cellulari e contemporaneamente rilevarne diverse proprietà biofisiche sfruttando tecniche avanzate di acustica di superficie. Detto dispositivo è previsto per condurre indagini di biologia cellulare, farmacologia e tossicologia.

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

In ambito istituzionale, nel corso del 2014 è proseguita la collaborazione con il Servizio di Prevenzione e Protezione, in particolare con la partecipazione a sopralluoghi per l'aggiornamento del DVR, a valutazioni di problematiche relative alla sicurezza dei luoghi di lavoro e alla tutela della salute dei lavoratori e ad attività di informazione e formazione specifica del personale dell' ISS, ai sensi dell'art.37 del DL.vo 81/2008 e accordo Stato-Regioni del 21/12/2011.

Altra attività istituzionale svolta dal Reparto è rappresentata dall'impegno nella valutazione dei protocolli di studio clinico e nella estensione di 28 pareri per la Commissione per la valutazione della sperimentazione clinica di fase I, su quesiti rivolti all'Istituto da altre amministrazioni e in 3 procedure di autorizzazione al commercio di nuovi farmaci con procedura centralizzata europea.

Reparto Immunoregolazione

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

Interazioni precoci HIV-1/cellule dell'immunità innata nella patogenesi dell'AIDS

Sono stati completati gli studi riguardanti:

- la caratterizzazione delle vie di trasduzione del segnale attivate dall'interazione precoce di HIV-1 gp120 con cellule dendritiche (DC), con macrofagi e con cellule stellate epatiche;
- le alterazioni del cross-talk tra DC e linfociti T γδ nell'infezione da HIV-1;
- la definizione del ruolo della CCL2 e dei meccanismi molecolari che regolano l'espressione di fattori di restrizione cellulari (APOBEC3 e SAMHD1) nell'infezione da HIV-1 dei monociti/macrofagi.

Sono stati inoltre condotti studi riguardanti:

- il ruolo di microRNA (miR) nei meccanismi molecolari coinvolti nell'interazione precoce HIV/DC;
- approcci farmacologici per il blocco dell'asse CCL2/CCR2 nel controllo della replicazione di HIV-1.

Approcci molecolari per il potenziamento dell'attività delle DC nell'immunoterapia dei tumori

È stato completato lo studio riguardante le conseguenze funzionali del silenziamento di STAT3 nelle risposte mediate da linfociti T αβ e γδ. È in corso di completamento lo studio sugli effetti di inibitori di STAT3 sul signaling JAK/STAT in DC.

Attività immunomodulatoria della Vitamina D3 e della lattoferrina bovina in DC

I risultati del lavoro riguardante l'analisi e comparazione della risposta alla 1,25(OH)2D3 di DC generate da pazienti con sclerosi multipla (SM) sono stati in parte pubblicati e in parte sono in corso di assemblaggio per la pubblicazione. È stata inoltre conclusa l'analisi dello status della vitD3 nei pazienti affetti da SM. È stato inoltre completato lo studio riguardante il meccanismo e i recettori coinvolti nell'induzione di CCL1 da parte della lattoferrina bovina (bLF).

Tessuto adiposo e dieta nella regolazione dell'infiammazione e della risposta immune.

In collaborazione con il Dipartimento SPVSA è stato completato lo studio sulla capacità di composti polifenolici di prevenire/attenuare alterazioni immunologiche e infiammazione inappropriata in DC.

Sono stati condotti studi atti a definire:

- la "signature" infiammatoria del tessuto adiposo in relazione alla composizione in acidi grassi e presenza di patologie (tumore del colon e obesità);
- le alterazioni sistemiche nell'omeostasi delle cellule T nelle patologie sopra indicate;
- l'influenza del microambiente del tessuto adiposo sul differenziamento/attivazione di DC e sulla fisiologia dell'epitelio intestinale.

Modelli cellulari avanzati per la definizione delle proprietà biologiche dei tumori

In collaborazione con il CNR di Sassari e il Policlinico A. Gemelli di Roma sono continuati gli studi con sferoidi 3D di melanoma mirati a determinare se distinti pattern mutazionali dei melanomi correlano con il loro grado di radiosensibilità e immunogenicità, e con specifiche "signature" metabolomiche.

Recettori degli estrogeni, omeostasi intestinale e sviluppo di malattie infiammatorie croniche

In collaborazione con il Dipartimento BCN sono stati condotti studi atti a definire l'utilizzo del recettore β per gli estrogeni come possibile biomarcatore dell'attività di malattia e risposta alla terapia nelle malattie infiammatorie intestinali (IBD).

Attività di formazione e valutazione

Il Reparto contribuisce alla formazione di studenti delle scuole di dottorato in "Scienze Immunologiche" e "Malattie Infettive, Microbiologia e Sanità Pubblica", e di studenti dei corsi di laurea specialistica in Biotecnologie e in Scienze Biologiche.

Inoltre, il Reparto svolge attività di valutazione di articoli scientifici per diverse riviste internazionali ed ha partecipato all'organizzazione del corso residenziale "Le pandemie del III millennio".

Reparto Immunoterapia sperimentale

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

Sperimentazione su modelli umani e murini relativa a progetti nell'area dell'immunologia e immunoterapia dei tumori finanziati dall'AIRC ("Control of direct and immune-mediated antitumor activities of IRF-8 by epigenetic drugs in colorectal cancer"; "Understanding and exploiting type I IFN antitumor immune mechanisms for development of novel cancer therapies"; "Dissecting IL-33/ST2-dependent pathways in antitumor immune response to melanoma") e dal Ministero della Salute (RF, "Cell-on-chip technology as a novel tool to investigate the crosstalk between cancer and immune cells: role of the transcription factors Interferon Regulatory Factor 1 and 8 (IRF1, IRF8) in melanoma as a model system".

In particolare, sono stati svolti i seguenti studi:

- valutazione dell'attività antitumorale della combinazione di farmaci epigenetici (inibitori di HDAC e azacitidina) e dell'IFN-I su linee cellulari e staminali di CRC e in modelli *in*

vitro e *in vivo* di melanoma murino e umano, in termini di arresto di proliferazione cellulare, modulazione dell'apoptosi e segnali associati, blocco del ciclo cellulare;
- valutazione del ruolo di CXCR4 in cellule tumorali umane nella correlazione tra potenziale metastatico e infezioni virali;
- studio del ruolo di IRF-8 nel crosstalk tra cellule immuni e melanoma, con particolare attenzione al processo autofagico, in modelli murini IRF-8 KO trapiantati con linee di melanoma B16.F10 anche mediante uso di dispositivi microfluidici basati su nanotecnologie e su modelli matematici;
- studio del ruolo del pH extracellulare in cellule tumorali umane e del ruolo di IFN-I/microRNA nel differenziamento di DC;
- studio del ruolo dell'IFN-I nella funzione di DC in pazienti con TB latente e attiva;
- studio dell'over-espressione di IRF-8 e IRF-1 in DC umane;
- studio degli effetti dell'infezione da HIV-1 (X4 e/o R5 strains) in cellule di CRC;
- studi dell'attività antitumorale di IL-33 in modelli di melanoma primario e metastatico murino B16.F10;
- messa a punto di protocolli di trasfezione di cellule di melanoma B16.F10 e A375 con vettori retrovirali e lentivirali overesprimenti i fattori di trascrizione IRF1 e IRF8;
- studi preliminari sul ruolo degli esosomi nel processo metastatico del melanoma;
- studi sugli effetti di mutazioni geniche rilevanti nella risposta clinica alle antracicline in pazienti con carcinoma mammario nel cross-talk tra tumore e cellule immuni mediante dispositivi microfluidici;
- attività di coordinamento per la piattaforma dei Vaccini dell'infrastruttura europea EATRIS e per la rete italiana IATRIS. In tale contesto, il Reparto ha inoltre partecipato a progetti europei, quali il progetto FP7 "European Research Infrastructures for Poverty Related Diseases" (EURIPRED).

Attività di ricerca e sviluppo traslazionale
- Studi per lo sviluppo di un vaccino terapeutico per linfomi non-Hodgkin (NLH) indolenti a cellule B (Collaborazione AO Sant'Andrea, Roma) mediante l'acquisizione di linee continue di linfomi mantellari e follicolari e campioni biologici (linfonodi, sangue periferico e midollare) da pazienti con linfomi indolenti. Gli studi in corso hanno confermato che cellule dendritiche ottenute con metodiche particolari (IFN-DC), ottenute da pazienti con linfoma follicolare, pulsate con corpi apoptotici di linfoma autologo, inducono una potente risposta immune CD4 (Th1), CD8 ed espansione di linfociti NKT.
- Sono proseguiti gli studi per la caratterizzazione della risposta immune cellulare umana verso antigeni di Linfoma Mantellare (Collaborazione Centro di Riferimento Oncologico IRCCS, Aviano) mediante immunizzazione di topi SCID con IFN-DC caricate con lisati ottenuti da linee di linfoma mantellare dopo trattamento con RA (9-cis-retinoic acid) +IFN-alpha. I risultati evidenziano l'induzione di alti livelli di risposta cellulare nei saggi *ex vivo* e riduzione di crescita tumorale *in vivo*.

Attività orientate all'immunoterapia sperimentale clinica mediante l'utilizzo dell'Officina Framaceutica FaBioCell
- È terminato il follow-up dei pazienti arruolati nel protocollo clinico *IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients* (Collaborazione IDI e A. O. Sant'Andrea, Roma).
- È iniziato l'arruolamento dei pazienti nel trial IFN-DC-based immunotherapy in combination with Rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma patients: a phase I clinical trial (NLH-IFNDC-2) (collaborazione AO Sant'Andrea, Roma).

– È stata ottenuta l'autorizzazione alla sperimentazione clinica del trial 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 Università Sapienza di Roma).

Reparto Lipidi e arteriosclerosi

L'attività del Reparto è fortemente incentrata nello studio di alcune specializzazioni delle membrane cellulari in particolare: 1) la caveola, una porzione distinta della plasma membrana in cui è contenuta l'associazione molecolare che organizza il segnale cellulare (questo sub-compartimento cellulare rappresenta anche un sito elettivo per lo studio della formazione neoplastica e del metabolismo lipidico e un possibile bersaglio farmacologico); 2) gli esosomi, organelli di 50-100 nm secreti da tutti i tipi cellulari attraverso un meccanismo di esocitosi, sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Gli esosomi contengono miRNA, mRNA, molecole segnale, fattori di trascrizione ecc. che sono in grado di trasferire con grande efficienza da cellula a cellula conseguendo un effetto fisiologico di omeostasi cellulare. In modo antitetico gli esosomi provenienti da cellule patologiche (tumorali) trasmetteranno molecole in grado di indurre modificazioni epigenetiche. Caveole ed esosomi condividono porzioni di membrana comuni ma formano microdomini funzionalmente distinti secondo un piano cellulare pianificato. Isolati i due domini e analizzati con la proteomica, lipidomica o per gli RNA contenuti (trascritto mica) è possibile ottenere un insieme unico e integrabile di informazioni sugli avvenimenti molecolari che modificano il programma di un tumore primario in un metastatico.

Pur avendo sviluppato molti degli obiettivi delle ricerche che il Reparto si era posto di realizzare sperimentalmente nel 2014 i forti ritardi burocratici nell'erogazione dei fondi hanno precluso il raggiungimento di dati necessari alla produzione di lavori scientifici. I fondi della ricerca finalizzata Biomedical RF-2011-02347300 previsti nel 2014 sono arrivati alla stesura di questa rendicontazione.

Reparto Metodologie trasfusionali

L'attività del Reparto di Metodologie Trasfusionali si svolge nell'ambito di due aree principali, una di ricerca oncologica/ematologica e una di controllo.

I principali progetti di ricerca sono relativi a:

– Studi *in vitro* e *in vivo* sul ruolo delle cellule stromali mesenchimali (MSC) nell'interazione con cellule staminali tumorali di polmone (LCSC). I risultati hanno evidenziato un effetto proliferativo delle MSC derivate dalla gelatina di Wharton del cordone ombelicale (WJ-MSC) sulle LCSC *in vitro*, attraverso un meccanismo paracrino, che determina anche un aumento delle cellule staminali tumorali. L'effetto proliferativo è evidenziato anche *in vivo* mediante esperimenti di xenotrapianto in NOD/SCID inoculati con LCSC o LCSC/WJ-MSC: i tumori indotti da LCSC/WJ-MSC sono significativamente più grandi di quelli indotti da LCSC.
– Studi *in vitro* sulla capacità delle WJ-MSC di differenziare in senso neuronale. Il differenziamento neurale delle WJ-MSC è stato ottenuto in presenza di forskolina, un fattore noto per aumentare il livello intracellulare di adenosin monofosfato ciclico (cAMP). Le WJ-MSC stimolate con forskolina rilasciano il fattore neurotrofico BDNF

che regola il differenziamento neurale, la sopravvivenza e il riparo di specifici sottotipi di neuroni. Studi *in vitro* e *in vivo* sul ruolo delle MSC nell'interazione con cellule staminali/progenitrici ematopoietiche. I risultati ottenuti dimostrano che le WJ-MSC inducono l'amplificazione delle cellule staminali ematopoietiche derivate da sangue di cordone, in un sistema di co-cultura *in vitro*, e che le cellule espanse hanno maggiore capacità di ripopolare il midollo di topi immunodepressi, rispetto alle cellule CD34+ non espanse, dimostrando l'efficacia delle WJ-MSC non solo di preservare ma anche di migliorare le caratteristiche di ripopolamento delle cellule staminali/progenitrici ematopoietiche durante la coltura.

- Studi sugli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle MSC di tessuto sano nell'ambito della problematica degli effetti collaterali della radioterapia in pazienti oncologici. Risultati preliminari su WJ-MSC hanno evidenziato che le radiazioni ionizzanti riducono la percentuale di cellule in fase S, promuovono l'uscita dal ciclo cellulare e inducono la senescenza.
- Produzione di anticorpi monoclonali verso cellule tumorali staminali di adenocarcinoma polmonare. Sono stati purificati due anticorpi monoclonali, 4C5.1 e 13A7.2, in grado di ridurre la vitalità delle LCSC del 30% e 40%, rispettivamente. L'analisi immunoistochimica relativa all'anticorpo 13A7.2 ha mostrato una localizzazione citoplasmatica sulle sezioni di adenocarcinoma polmonare, una localizzazione nucleare sul carcinoma polmonare a cellule squamose e una costante negatività sul tessuto polmonare sano.

Attività di controllo

Si articola su tre aree principali:

- Valutazione di sicurezza e qualità dei dossier dei farmaci emoderivati.
  Il Reparto svolge un'importante attività di valutazione relativa alla qualità dei dossier di farmaci emoderivati, nell'ambito della convenzione ISS/AIFA. La tipologia di pratiche esaminate è la seguente:
  - Procedure europee (mutuo riconoscimento, decentrate e centralizzate)
  - Procedure nazionali, distinte in Nuove AIC, Variazioni all'AIC, rinnovo di AIC.
  - Periodicamente vengono richieste anche a) valutazioni tecnico-scientifiche *ad hoc* di procedure europee (VHP) di dossier di farmaci da utilizzare nella sperimentazione clinica
  - Consulenze scientifiche relative a procedure europee di Scientific Advice
  - valutazioni della documentazione a supporto di domande di richiesta di importazione/esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti (DM 12 aprile 2012)
  - partecipazioni a tavoli istituzionali (Ministero della Salute, AIFA) in cui sono trattati temi relativi alla qualità/sicurezza degli emoderivati e dei farmaci di interesse ematologico.
- Redazione di pareri su farmaci di nuova istituzione. Con i suoi esperti designati il Reparto si occupa di valutare, nell'ambito della sperimentazione clinica di fase I, qualità e protocollo clinico dei dossier di farmaci emoderivati e ricombinanti di nuova istituzione destinati ai pazienti con coagulopatie congenite, alterazioni della componente piastrinica del sangue e con altre patologie del sistema ematopoietico.
- Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC). Il Reparto cura il mantenimento del RNCC che è attivo dal 2006 ed è inserito nel Piano Statistico Nazionale. Oltre alle informazioni sulla prevalenza e sulle complicanze di queste patologie, il monitoraggio dei dati sul trattamento farmacologico dell'emofilia in Italia consente di ottenere informazioni molto utili sui bisogni terapeutici attuali e futuri della

popolazione emofilica, anche in previsione dei cambiamenti correlati ai nuovi farmaci e all'invecchiamento della popolazione.

Reparto Oncologia medica

L'attività di ricerca svolta è stata indirizzata lungo quattro filoni principali: analisi del ruolo svolto da alcuni micro-RNA nel controllo dell'ematopoiesi normale e leucemica; studio delle "cancer stem cells" nel carcinoma dell'ovaio; la deregolazione del fattore trascrizionale HHEX nelle leucemie acute e nei tumori solidi; ruolo dell'ipossia nel controllo dell'espressione e della funzione di micro-RNA nelle cellule tumorali (leucemie e tumori solidi).

Reparto Oncologia molecolare

I principali progetti di ricerca si sono focalizzati su:

- Studi di espressione e funzione di microRNA, *in vitro* e *in vivo*, nel melanoma: ruolo chiave della proteina TFAP2α nel circuito miR-126&126*↔miR-221&222. Valutazione delle potenzialità terapeutiche: abrogazione degli oncomiR-221&222 ed espressione ectopica dei microRNA soppressivi miR-126&126*.
- Ruolo antimetastatico dell'enzima desaturasi SCD5 e del suo prodotto, acido oleico, nel melanoma. La riespressione di SCD5, *in vitro* e *in vivo*, influenza il microambiente tumorale modificando il pH e inibendo la secrezione di fattori pro tumorali.
- Ruolo tumorigenico degli esosomi rilasciati da cellule di melanoma: valutazione dell'espressione di microRNA, delle vie di trasduzione e delle capacità trasformanti.
- Ruolo funzionale degli esosomi nel sarcoma di Ewing; trasferibilità del miR-34 e della proteina CD99;
- Dinamica molecolare dei complessi proteici HLH/CREB.

DIPARTIMENTO DEL FARMACO

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

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

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

Resoconto attività 2014

Numerose sono state nel corso del 2014 le attività del Dipartimento del Farmaco, sia quelle istituzionali che quelle di controllo e consulenza per diverse istituzioni del Paese, primi fra tutti il Ministero della Salute, l'AIFA, i NAS e l'Autorità Giudiziaria:

Attività di controllo e consulenza

La valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici; il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con prodotti di nuova istituzione; la farmacovigilanza; la farmacosorveglianza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio; gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazione avverse; gli accertamenti ispettivi sull'osservanza delle GLP e delle GMP; la consulenza tecnico-scientifica per il Ministero della Salute, l'AIFA e per

l'Agenzia europea di registrazione dei farmaci (EMEA); la valutazione di dossier registrativi per quanto attiene alla qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e alle norme di mutuo riconoscimento; l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione (fase I) e terapie innovative.

In aggiunta a queste attività, si segnalano: lo studio sulla sicurezza e la qualità dei prodotti cosmetici in commercio mediante attività di valutazione e controllo, sia a livello Nazionale che Europeo; il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga e attività di rilevazione e di informazione ai cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze; l'informazione ed educazione ai cittadini sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili; le attività di formazione degli operatori sanitari sul corretto impiego di farmaci e terapie; la messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici; gli studi sull'appropriatezza terapeutica, sulla qualità della vita e di farmaco-economia; la partecipazione attiva di esperti del Dipartimento ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani di intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei Paesi del sud del mondo.

Attività di ricerca

Il Dipartimento del Farmaco ha integrato queste attività, che si rinforzano vicendevolmente, all'interno dei 14 reparti nel quale è suddiviso, che hanno realizzato ricerche di alto livello nei seguenti settori:

- Costruzione di anticorpi monoclonali umani in forma di *single chain fragment variable* (scFv) da librerie fagiche come piattaforma biotecnologica per l'isolamento e la produzione di anticorpi neutralizzanti da utilizzare in terapie passive verso patologie infettive conosciute ed emergenti.
- Delucidazione dei processi molecolari che sono alla base del meccanismo d'azione dei farmaci cardiovascolari.
- Identificazione di nuovi target terapeutici e nuove strategie antitumorali basato sullo studio del del micro-ambiente tumorale.
- Studio del potenziale patogenetico e del valore diagnostico degli esosomi tumorali.
- Studio e identificazione strutturale di sostanze naturali di origine vegetale, in particolare di metaboliti secondari da piante utilizzate nelle medicine tradizionali, per trovare una rispondenza tra i principi attivi isolati e il "tradizionale uso medicinale" e per lo sviluppo di nuovi farmaci.
- Caratterizzazione chimica quali-quantitativa dei componenti noti e non-noti delle droghe vegetali per delineare una "impronta digitale" (*fingerprint*) della specie botanica allo studio in relazione a prodotti a base di erbe presenti sul mercato.
- Studio e applicazione dei principi delle medicine tradizionali nello sviluppo di terapie personalizzate.
- Definizione dei meccanismi molecolari e cellulari di prodotti naturali di origine microbica, in particolare tossine batteriche, allo scopo di individuare potenziali nuovi farmaci per patologie legate a processi neurodegenerativi e al cancro.
- Ottimizzazione di strategie preventive e terapeutiche per le infezioni virali, con particolare riferimento all'infezione da HIV, nel nostro Paese e nei Paesi con risorse limitate.
- Conduzione di studi clinici controllati e di coorte, di progetti di farmacosorveglianza e di studi immuno-virologici.
- Studio dei meccanismi patogenetici delle malattie nell'età evolutiva.

- Identificazione di nuovi sistemi ligando/recettore coinvolti nel controllo del dolore/infiammazione, in malattie del Sistema Nervoso Centrale (epilessia, disturbi psichiatrici) e in patologie degenerative dell'età pediatrica. Definire nuove metodologie per le sperimentazioni cliniche in età evolutiva.
- Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di farmaci psicoattivi utilizzati in età evolutiva finalizzata all'ottimizzazione dei dosaggi e delle indicazioni terapeutiche.

Descrizione dei Reparti

Reparto Farmaci antitumorali

Missione

Gli studi seguenti hanno come obiettivo principale l'identificazione di nuovi target terapeutici e nuove strategie antitumorali:

- Studio dei meccanismi alla base delle alterazioni del traffico vescicolare e del pH intracellulare dei tumori.
- Studio del processo di acidificazione del micro-ambiente tumorale.
- Studio del potenziale patogenetico e del valore diagnostico degli esosomi tumorali.

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

- Valutazione di dossier di prodotti medicinali per la prima esposizione sull'uomo di terapie anti tumorali e anti infiammatorie.
- Sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di farmaci anti-tumorali di varia origine.
- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali per la sperimentazione di vari presidi farmacologici.
- Partecipazione a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci anti-tumorali.

Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping

Missione

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

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

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

Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali

Missione

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

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

- Valutazione di dossier nell'ambito dell'attività di esperto sulla qualità di prodotti biologici e biotecnologici prima della fase sperimentale sull'uomo (Fase I).
- Collaborazioni alle ispezioni di siti destinati allo sviluppo di farmaci biotecnologici.
- Sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di prodotti di derivazione biotecnologica/cellulare somatica/genica.
- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali.
- Attività brevettuale con particolare riferimento alla identificazione di anticorpi monoclonali che includono frammenti anticorpali in forrma di scFv.

Reparto Farmacologia cardiovascolare

Missione

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

Attività di ricerca

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

Progetti di ricerca

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

Attività di controllo e valutazione

- Valutazione dei dossier di medicinali da ammettere alla sperimentazione clinica di fase 1 (comma c DPR 439/2001, DL.vo 211/2003, DL.vo 200/2007).
- Valutazione delle richieste di autorizzazioni in deroga alla sperimentazione animale.

Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale

Missione

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

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

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

Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus

Missione

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

Attività di ricerca

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

Attività istituzionale

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

Reparto Farmacologia molecolare e cellulare

Missione

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

Obiettivi e attività di ricerca

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

effetti fisiopatologici e attivano due recettori capaci di stabilire multiple interazioni con diversi tipi di G proteine e arrestine.

Attività scientifica

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

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

Missione

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

Attività di ricerca

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

Attività istituzionale

- Cosmetici
  - Analisi di revisione di seconda istanza relative a prodotti cosmetici come da Legge 713, 11 ottobre 1986.
  - Indagini analitiche correlate a fenomeni di contraffazione cosmetica.
  - Parere, su richiesta del Ministero della Salute, relativamente agli elenchi delle sostanze e dei prodotti impiegati nella preparazione dei cosmetici.
  - Valutazioni tecniche, su richiesta del Ministero della Salute, per l'adozione di metodi di analisi necessari per controllare la composizione chimica dei prodotti cosmetici e, se del caso, sulle particolari prescrizioni per la loro conservazione.
  - Partecipazione ai lavori della Commissione PEMSAC a Bruxelles (Piattaforma delle autorità preposte alla sorveglianza del mercato dei prodotti cosmetici negli stati dell'Unione Europea) relativamente a nuove metodiche analitiche da applicare ai prodotti cosmetici.
- Farmacopea
  - Attività di Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana: riferimento nazionale per i rapporti con il Segretariato della Farmacopea Europea e per tutte le attività inerenti la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana.
- Farmaci
  - Attività di valutazione e controllo connessa alla presenza di corpi estranei nelle specialità medicinali in conformità al Decreto del Ministero della Salute del 27/febbraio /2001 pubblicato su *Gazzetta Ufficiale* n. 55 del 7/3/2001.
  - Attività ispettiva GMP presso aziende produttrici di sostanze farmacologicamente attive (*Active Pharmaceutical Ingredients*, API) e/o specialità medicinali, nell'ambito dell'accordo di Collaborazione AIFA-ISS.
  - Attività ispettiva BPL, in accordo con il Ministero della Salute, per la verifica della conformità dei Centri di Saggio al DL.vo 50/2007 (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 86 del 13 aprile 2007).

Reparto Malattie degenerative, Invecchiamento e Medicina di genere

Missione

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

Attività istituzionale e di controllo:

- Approccio Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali.
- Partecipazione come esperti ai lavori di organismi nazionali e internazionali (EMA).
- Procedure delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e con terapie innovative (DPR 754/1994 - comma C).
- Autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale (in deroga agli articoli 8-9 del DL 116 del 21.01.92).
- Commissione Terapia cellulare e somatica.
- Sede di Master in Medicina di Genere.

Convenzioni:

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

Reparto Qualità dei farmaci chimici: controllo e valutazione

Missione

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

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

- Partecipazione partecipazione ai Gruppi 10B e 10C di Esperti della Farmacopea Europea ed elaborazione di monografie connesse all'attività dei Gruppi stessi.

- Partecipazione a studi collaborativi per la definizione di materiali di riferimento della Farmacopea Europea, nell'ambito dell'EDQM.
- Coordinamento dell'attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacosorveglianza.
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla presenza di difetti nelle specialità medicinali.
- Valutazione di dossier per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I;
- Coordinamento dell'attività di valutazione di dossier di registrazione per medicinali in fase di autorizzazione sia nazionale sia europea.
- Attività di controllo connesse alla Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali (EDQM-OMCL) relativamente ai farmaci chimici per uso umano.
- Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali.

Reparto Qualità dei farmaci chimici. Unità anticontraffazione

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

Missione

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

Attività di ricerca

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

Attività di valutazione e di controllo

- Attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacosorveglianza.
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla contraffazione farmaceutica.
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità dei medicinali e alle reazioni avverse.

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

Reparto Ricerca per la salute del bambino

Il Reparto si occupa di:

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

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

- Analisi del rapporto rischio/beneficio in farmacologia.

- Linee guida per registrazioni multistato.
- Assessment reports.
- Comma C.
- Autorizzazioni per la sperimentazione animale.
- Studio di effetti avversi di farmaci.

Reparto Sostanze naturali, medicine tradizionali

Missione

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

Attività di ricerca

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

Attività istituzionale e di controllo

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

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

Missione

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

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

- Fase I
  - Segreteria scientifica e amministrativa della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione Clinica di Fase I (DPR 439/2001, D.L.vi 211/2003 e 200/2007).
  - Audizioni pre-submission.
  - Docenza a corsi e master in discipline regolatorie e formazione e aggiornamento esperti ISS.
  - Coordinamento dell'attività relativa alla Banca Dati per il monitoraggio dei pazienti trattati in Italia con prodotti per terapia genica e cellulare somatica (DM del 2 marzo 2004).
  - Coordinamento dell'attività relativa al Sito web sulla Sperimentazione Clinica di Fase I e delle interazioni con il sito dell'Osservatorio Nazionale della Sperimentazione Clinica dei medicinali.

Attività ispettive

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

Attività di valutazione/controllo

- Valutazione del modulo IV (Non Clinica) del *Common Technical Document* (CTD) di prodotti medicinali nell'ambito della registrazione europea dei farmaci (EMA).
- Valutazione del modulo IV (Non Clinica) di prodotti in registrazione nazionale per l'immissione in commercio (AIC) inclusi eventualmente quelli di natura vegetale (AIN).
- Stesura del rapporti di valutazione per sperimentazioni cliniche di fase I (DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e DL.vo 200/2007).
- Partecipazione ai lavori dei gruppi tecnici dell'EMA (*Safety Working Party*, SWP) dell' OECD *Test Guideline Program* e del Centro Europeo per la Convalida dei Metodi Alternativi (ECVAM).
- Programma ISS Alleanza contro il cancro, sviluppo di documenti *Consensus*, di linee guida e documenti divulgativi sugli aspetti regolatori relativi a studi clinici di Fase I - *First-in-Man*.

- Pareri su richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale (DL.vo 116/1992).
- Pareri in merito agli aspetti farmaco-tossicologici e alla classificazione di campioni di derivazione vegetale in ambito nazionale (per il Ministero della Salute e per le Autorità giudiziarie) e internazionale (EMA).
- Attività di Controllo sperimentale, secondo procedure di qualità, delle reazioni avverse ai farmaci e della tossicità di preparazioni che hanno provocato effetti tossici di incerta eziologia.

DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE E IMMUNOMEDIATE

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

Resoconto attività 2014

Nel 2014, sono proseguite tutte le attività di ricerca e di controllo già programmate dai vari reparti del MIPI, nonché dai Centri di riferimento diagnostico e dalle reti di sorveglianza microbiologica:

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

Nel corso del 2014 si è fatto fronte ad emergenze relative a focolai epidemici causati da virus esotici (es. il virus *West Nile*), che hanno richiesto attività di tipo diagnostico e di controllo, nonché la messa a punto di reti di sorveglianza eziologica ed entomologica. Durante il 2014 sono andate rafforzandosi le attività di sorveglianza nei confronti di una serie di infezioni virali,

batteriche e protozoarie. A questo proposito, è da sottolineare come il MIPI abbia occupato un posto di particolare rilievo nel contrasto alle epidemie dovute a malattie infettive emergenti e riemergenti affrontando diversi focolai epidemici, quali quelli dovuti al virus influenzale A/H7N7 e MERS-COV. In particolare, le attività dipartimentali includono l'esecuzione di test di conferma diagnostica, il coordinamento dei laboratori regionali, il monitoraggio delle resistenze ai farmaci antimicrobici e delle mutazioni di significato clinico o epidemiologico, nonché la partecipazione alle decisioni di sanità pubblica nell'ambito dell'unità di crisi del Ministero della Salute. Un compito importante viene svolto dai Centri di Riferimento Nazionali, in gran parte finanziati da CCM, attivi nella sorveglianza di MIB, antibiotico resistenza, TBC, legionella, arbovirus, morbillo, influenza, HIV, MST, ecc.

Attività di ricerca di base e traslazionale

Durante il 2014 sono proseguiti gli studi e le ricerche sul fenomeno della virulenza batterica, virale e parassitaria; i risultati di queste ricerche possono contribuire sia al controllo delle malattie infettive umane, che alla loro diagnosi e terapia. Lo stesso dicasi per le ricerche sull'immunità antimicrobica, i vaccini e gli adiuvanti vaccinali, nonché sui fenomeni della disregolazione della risposta immunitaria.

Tra i progetti maggiormente innovativi occorre menzionare quelli relativi a studi sul plasmodio della malaria, finanziati dalla Gates Foundation, progetti sui farmaci antivirali, progetti relativi all'identificazione di fattori di resistenza agli antibiotici e ricerca su vaccini (es. vaccino anti-influenzale universale e adiuvanti vaccinali). Sono stati inoltre finanziati diversi progetti di ricerca sul fondo 1% del Ministero della Salute.

Attività internazionali e relative alle fasce di popolazione 'deboli'

Sempre nel corso dell'ultimo anno, sono stati eseguiti interventi e studi in Paesi in via di sviluppo, in particolare nell'area sub-Sahariana, e sono state mantenute numerose relazioni e rapporti di ricerca e consulenza con questi e altri Paesi poveri di risorse. In particolare, esiste un'attività di supporto all'MRI di Alessandria, Egitto, con il quale è in corso un progetto operativo finanziato con la riduzione del debito nei confronti del nostro Paese che prevede la messa in funzione di un laboratorio BSL-3. Inoltre, sono proseguite le attività nei Paesi balcanici ed è stato stipulato un accordo con l'Istituto Nazionale di Epidemiologia di Mosca.

Sulla politica sanitaria per i migranti, l'U.O. Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione nell'ambito delle Malattie Infettive, ha svolto un'intensa attività di ricerca principalmente attraverso l'Italian National Focal Point "Infectious Diseases and Migrant" gruppo di esperti, costituitosi nel 1997 all'interno del progetto AIDS & Mobility, impegnati nell'ambito della prevenzione, diagnosi, cura e assistenza delle malattie infettive nelle popolazioni migranti.

Altre attività di ricerca e istituzionali

È continuata l'attività di ricerca sui Progetti speciali e sono stati ottenuti successi nelle applications per i nuovi Progetti Europei del VII Programma Quadro. A tale proposito il MIPI coordina un progetto EFSA e uno europeo FP7 sull'echinococcosi. Altri progetti a carattere nazionale sono stati finanziati dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Università e della Ricerca (MIUR). Spiccano in questo contesto le attività di ricerca e sorveglianza virologica e batteriologica finanziate dal Centro di Controllo delle Malattie presso il Ministero della Salute. In particolare, le attività finanziate riguardano le grandi reti (es. "Influnet", "Arbonet", "Enternet", ecc.) e una serie di attività di sorveglianza (es. menengiti e altre malattie batteriche invasive, malattie infettive da importazione, ecc.) attraverso le quali il MIPI coordina i laboratori regionali, al fine di migliorare la qualità diagnostica e le attività di sorveglianza microbiologica.

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

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

Attività dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF)

L'UO RCF, costituitasi nell'ottobre dell'anno 2011 (già denominata Telefono Verde AIDS dal 1987), integra l'attività di *counselling* telefonico sull'infezione da HIV/AIDS e sulle IST, con l'attività di ricerca scientifica in campo psico-socio-comportamentale. Significative sono anche le attività di formazione *intra* ed *extra* murale, di consulenza scientifica e di coordinamento di Reti nazionali.

Nell'anno 2014, le diverse attività dell'UO RCF sono state finalizzate a:

- Integrare l'approccio psico-sociale con quello biomedico al fine di cogliere i bisogni di salute della popolazione e fornire risposte adeguate in merito alle malattie infettive. In quest'area si collocano alcuni progetti di ricerca promossi e finanziati dal Ministero della Salute e dal Dipartimento Politiche Antidroga tra i quali:
  - Valutazione dell'efficacia di un Modello comunicativo-relazionale per la prevenzione dell'HIV nella popolazione migrante presente in alcune aree regionali italiane;
  - Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili;
  - Rilevazione delle pratiche in uso in materia di gestione dei dati sanitari relativi all'HIV/AIDS, con particolare riguardo alla registrazione dei codici di esenzione per patologia e alla gestione dei dati confluenti nel Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE);
  - Progetto per la creazione di un coordinamento nazionale sulla riduzione dei rischi e dei danni per la prevenzione delle patologie correlate all'uso di sostanze stupefacenti - PPC 2 LEARNING.
- Trasformare i risultati di studi e ricerche sulle malattie infettive, con particolare riferimento all'infezione da HIV e alle IST, in messaggi efficaci in grado di attivare nelle persone, comportamenti e stili di vita funzionali alla promozione della salute e al miglioramento della qualità di vita. Nel 2014 l'UO RCF ha continuato a gestire il Sito Web 2.0 "www.uniticontrolaids.it" mirato a soddisfare il bisogno di salute del cittadino e, al contempo, motivare più persone possibili ad assumere comportamenti responsabili.
- Erogare un'informazione scientifica e personalizzata sull'infezione da HIV e su altre IST, tenendo conto della complessità delle variabili psicologiche, sociali e culturali dei singoli individui. In tale ambito si colloca il Servizio Nazionale Telefono Verde AIDS e IST – 800 861061, che nel 2014 ha ricevuto 13.771 telefonate, rispondendo a 47.605 quesiti. Inoltre è stata offerta consulenza al Ministero della Salute su un Telefono Verde per Ebola.
- Promuovere e divulgare conoscenze e competenze su tematiche inerenti le malattie infettive e gli aspetti comunicativo-relazionali ad esse collegati (modelli operativi e i procedure efficaci). Ciò attraverso percorsi formativi intra ed extra murali rivolti ad operatori dell'SSN, di Organizzazioni non Governative (ONG), di Associazioni di Volontariato (AV) a Mediatori Linguistico-Culturali e a referenti di Comunità di Stranieri presenti in Italia (CS).

È stato inoltre predisposto l'aggiornamento della Guida "L'accesso alle cure della persona straniera: indicazioni operative", stampata nel 2013. Tale manuale è rivolto agli operatori socio-sanitari, coinvolti nel processo di cura delle persone migranti.

Nel 2014 l'UO RCF, ha proseguito l'attività di coordinamento di due Reti nazionali e ha attivato una nuova Rete:

- L'*Italian National Focal Point - Infectious Diseases and Migrant*, network di esperti di Istituzioni Pubbliche, ONG, Associazioni di Volontariato, Mediatori Linguistico-Culturali e Rappresentanti di Comunità di Stranieri presenti sul territorio nazionale, che si occupano, dal 1997, del fenomeno migratorio e delle esigenze di salute ad esso collegate.
- La ReTe AIDS, attiva dal 2008, che coinvolge 19 Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico appartenenti ad ASL e ad Associazioni di volontariato impegnati in interventi di prevenzione dell'HIV e di altre IST.
- La Rete Odontoiatria pubblica e HIV, attiva da maggio 2014, network di odontoiatri operanti all'interno di strutture pubbliche presenti in diverse Regioni italiane, che accolgono persone con patologie infettive le quali necessitano di cure dentali.

Descrizione dei Reparti

Reparto Epatiti virali

Attività di ricerca

Il Reparto ha svolto nel 2014 attività di ricerca nell'ambito della diagnosi, caratterizzazione molecolare, epidemiologia e patogenesi delle infezioni da Virus dell'Epatite.

La caratterizzazione biologica e molecolare dei differenti agenti virali è stata effettuata nell'ambito di specifiche indagini, sia su scala nazionale sia, in collaborazione, in Paesi in via di sviluppo.

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

- Epidemiologia molecolare delle infezioni da virus dell'epatite A (HAV), B (HBV), C (HCV) ed E (HEV): circolazione di genotipi nei Paesi del Mediterraneo, Europa dell'Est e Balcani e in popolazioni a rischio infettivo (migranti, tossicodipendenti e detenuti).
- Profili di microRNA (miR) nelle infezioni da virus dell'epatite: applicazioni nella diagnostica (infezioni HBV occulte e linfomi HCV-associati) e nella prognosi della terapia antivirale dell'infezione da HCV.
- Sorveglianza e tipizzazione dell'epatite A in Italia nel corso dell'epidemia europea di HAV da consumo di frutti di bosco del 2013 (su incarico del Ministero della Salute-Dipartimento della Prevenzione).
- Sorveglianza virologica dell'epatite E in Italia. Accordo ISS-Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT).
- Diagnostici innovativi: validità analitica e accuratezza nella diagnosi di infezioni virali rilevanti per la salute pubblica.

Attività istituzionali

Le attività istituzionali svolte nel Reparto sono relative a:

- Laboratorio di Riferimento Nazionale per la sorveglianza epidemiologica e virologica delle epatiti virali. Trasmissione dei dati al Ministero della Salute e all'ECDC/Tessy nell'ambito dell'attività di sorveglianza europea sulle epatiti. Circolari del Ministero della Salute del 23-5-2013 (001949-P-23/5/2013 DGPRE) e del 16/12/2014 (0032982-16/12/2014-DGPRE-COD_UO-P) e Circolare della Regione Toscana dell' 8/10/2013.

- Sezione IVD dell'Organismo Notificato 0373: controllo e certificazione dei Dispositivi Medico Diagnostici *in vitro* in base alla Direttiva 98/79/CE e al DL.vo 332/2000 e alle CTS 2009/565/EC del 3/2/2009.
- Determinazioni diagnostiche particolari richieste da strutture dell'SSN: rilevamento di marcatori di infezione e tipizzazione molecolare dei virus dell'epatite A, B, C ed E in pazienti con infezione virale.
- Studi nazionali di valutazione esterna di qualità di diagnostici per le epatiti virali.
- Partecipazione a commissioni/gruppi di lavoro in qualità di esperti.
- Pareri
- Controllo post-marketing dei vaccini anti-epatite A e anti-epatite B afferente al programma di controllo annuale della composizione dei medicinali; DL.vo 44/1977 (Accordo di collaborazione MIPI-CRIVIB 2009).

Le attività istituzionali protocollate sono di seguito documentate:

- Task force costituita per epatite A correlata al consumo dei frutti di bosco e altre matrici alimentari. Decreto Dirigenziale 06/8/2013. Analisi campioni casi di epatite A segnalati dalle ASL toscane Dr.ssa Pierozzi - Pistoia. Protocollo archivio 1294 del 14/1/2014 (protocollo MIPI 50 del 16/1/2014).
- Task force costituita per epatite A correlata al consumo dei frutti di bosco e altre matrici alimentari. Decreto Dirigenziale 06/8/2013. Analisi campioni casi di epatite A segnalati dalle ASL toscane Dr.ssa Gangemi - Livorno. Protocollo archivio 6844 del 25/2/2014 (protocollo MIPI 240 del 26/2/2014).
- Richiesta comunicazione esito tipizzazione ceppo virale HAV e riconducibilità del medesimo all'assunzione frutti di bosco surgelati della Ditta Green Ice SpA Privato Protocollo archivio 33666 del 16/10/2014 (protocollo MIPI 1354 del 17/10/2014).
- Ricerca virologica HAV su campioni biologici. Università degli Studi di Napoli "Federico II".
- Protocollo archivio 39170 del 26/11/2014 (protocollo MIPI 1553 del 27/11/2014).
- Task force costituita per epatite A correlata al consumo dei frutti di bosco e altre matrici alimentari. Decreto Dirigenziale 06/8/2013.Richiesta esito esami Federica Belotti. Protocollo archivio 39735 del 1/12/2014 (protocollo MIPI 1560 del 2/12/2014).
- Task force costituita per epatite A correlata al consumo dei frutti di bosco e altre matrici alimentari. Decreto Dirigenziale 06/8/2013. Analisi campioni casi di epatite A segnalati dalle Asl toscane Dr.ssa Gangemi - Livorno. Protocollo archivio 39892 del 2/12/2014 (protocollo MIPI 1567 del 3/12/2014).
- Certificazione IVD kit identificazione predisposizione genetica alla celiachia.
- Protocollo archivio 7508 del 3/3/2014 (protocollo MIPI 270 del 5/3/2014).
- Richiesta informazioni commercio parallelo delle strisce reattive per diabete. D.F. Parafarmaceutici S.A.S. - Protocollo archivio 9231 del 14/3/2014 (protocollo MIPI 336 del 14/3/2014).
- Richiesta informazioni per marcatura CE di contenitori sterili per la raccolta di urine e feci. Rays Health&Safety - Protocollo archivio 9873 del 19/3/2014 (protocollo MIPI 367 del 19/3/2014).
- Richiesta informazioni dispositivi medici diagnostici *in vitro* (test di gravidanza e di ovulazione). Rays Health&Safety Protocollo archivio 15012 del 6/5/2014 (protocollo MIPI 554 del 6/5/2014).
- Richiesta info su EU regulation per IVD. AST - R&D Biomedical System Engeneer - Protocollo archivio 16773 del 19/5/2014 (protocollo MIPI 623 del 20/5/2014).

- Domanda di dichiarazione CE di conformità inoltrata ai sensi del DL.vo 332/2000. Dispositivo medico diagnostico *in vitro*: Rely- AMPChlamidia Trachomatis. NUREX srl - Protocollo archivio 26502 del 4/8/2014 (protocollo MIPI 1082 del 20/8/2014).
- Domanda di esame del progetto del dispositivo per test autodiagnostici (All. III, comma 6) inoltrata ai sensi del DL.vo 332/2000 (attuazione della Direttiva 98/79/CE relativa ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro*). ASI srl - Protocollo archivio 28634 del 2/9/2014 (protocollo MIPI 1127 del 3/9/2014).
- Domanda di dichiarazione CE di conformità inoltrata ai sensi del DL.vo 332/2000. DIATHEVA Protocollo archivio 31943 del 1/10/2014 (protocollo MIPI 1278 del 2/10/2014).
- Richiesta chiarimenti e acquisizione di specifica documentazione sull'attività svolta. Protocollo archivio 32623 del 7/10/2014.
- Richiesta di Rinnovo dell'autorizzazione dell'ON 0373 ISS Sezione DMDV Dip. MIPI. Protocollo archivio 39733/MIPI.ON.01 del 1/12/2014.
- Richiesta test per la ricerca dei genotipi di epatite A effettuati nell'anno 2013 e 2014. Azienda Ospedaliera Universitaria Senese. Protocollo archivio 10350 del 24/3/2014 (protocollo MIPI 430 del 2/4/2014).
- Richiesta test per la ricerca degli anticorpi IgG anti-virus epatite E effettuati nell'anno 2013 e 2014. Protocollo archivio 11380 del 1/4/2014 (protocollo MIPI 431 del 2/4/2014).
- Richiesta risultati test per la ricerca degli anticorpi IgG anti virus epatite E effettuati negli anni 2013-2014. Ospedale "San Salvatore". Protocollo archivio 32327 del 6/10/2014 (protocollo MIPI 1314 del 9/10/2014).
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Policlinico Umberto I, Dip. Medicina molecolare, UOC Virologia, Roma. Certificato N. EPA/110 del 7/3/2014, allegato alla lettera 007306/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di HCV-RNA e tipizzazione genotipo virale su campione di siero umano inviato da UO Microbiologia e Virologia, Ospedale San Bartolo, Vicenza. Certificato N. EPA/111 del 18/4/2014, allegato alla lettera 0010728/MIPI-DIA1.
- Tipizzazione genotipo virale di HCV su campione di siero umano inviato da UO Microbiologia e Virologia, Ospedale San Bartolo, Vicenza. Certificato N. EPA/112 del 5/6/2014, allegato alla lettera 0013811/MIPI-DIA1.
- Tipizzazione genotipo virale di HCV su campione di siero umano inviato da UO Microbiologia e Virologia, Ospedale San Bartolo, Vicenza. Certificato N. EPA/113 del 5/6/2014, allegato alla lettera 0013811/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Policlinico UmbertoI, Malattie infettive A, Roma. Certificato N. EPA/114 del 16/7/2014, allegato alla lettera 0022188/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Ospedale di Narni, Chirurgia Generale, Narni(Terni). Certificato N. EPA/115 del 2/9/2014, allegato alla lettera 0025878/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da SC Malattie Infettive, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia. Certificato N. EPA/116 del 25/9/2014, allegato alla lettera 0030693/MIPI-DIA1.
- "Confronto Inter-Laboratorio" Saggio NAT Quantitativo HCV RNA - Studio MIPI_CRIVIB 01/13. Spedizione campioni. Protocollo archivio 23085 del 13/6/2013 (protocollo MIPI 429 del 2/4/2014).

- "Confronto Inter-Laboratorio" "Saggio ImmunometricoHBsAg Quantitativo Studio MIPI_CRIVIB 02/13. Spedizione campioni. Protocollo archivio 23086 del 13/6/2014 (protocollo MIPI 579 del 8/5/2014).
- Richiesta patrocinio e concessione del logo dell'ISS per il Primo Congresso Internazionale "ICE Insieme Contro l'Epatite" Milano, 9-10 maggio 2014. Protocollo archivio 804PRE del 17/2/2014 (protocollo MIPI 320 del 12/3/2014).
- Richiesta patrocinio Workshop Internazionale "Innovation in HIV and ViralHepatitis - Beyond viral undetectability: new frontiers and strategies" Milano 26-27 gennaio 2015. Protocollo archivio 4379PRE del 22/10/2014 (protocollo MIPI 1402 del 22/10/2014).

Rapporti dell'ISS inviati al Ministero della Salute
(attività del Gruppo di lavoro ISS in sinergia con le Regioni e con la Task Force del Ministero della Salute e del Centro Nazionale di referenza per i Rischi Emergenti in Sicurezza Alimentare dell'IZSLER)

- Epidemia di Epatite A: situazione epidemiologica in Italia, aggiornamento al 28 febbraio 2014. Caterina Rizzo, Valeria Alfonsi, Lara Ricotta, Maria Elena Tosti, Anna Rita Ciccaglione, Roberto Bruni, Stefania Taffon Luca Busani, Dario De Medici, Simona di Pasquale, Martina Escher, Gaia Scavia. Report ISS per il Ministero della Salute del 24/3/2014.
- Epidemia di Epatite A: situazione epidemiologica in Italia, aggiornamento al 31 maggio 2014. Caterina Rizzo, Valeria Alfonsi, Lara Ricotta, Maria Elena Tosti, Anna Rita Ciccaglione, Roberto Bruni, Stefania Taffon, Luca Busani, Dario De Medici, Simona di Pasquale, Martina Escher, Gaia Scavia. Report ISS per il Ministero della Salute dell'8/7/2014.

Partecipazione a commissioni/gruppi di lavoro in qualità di esperti

- Riunione presso il Ministero della Salute per indagini su epidemia di epatite virale A Partecipazione di due Esperti del Reparto Epatiti Virali MIPI-ISS (Ciccaglione Anna Rita e Bruni Roberto) nell'ambito del "Gruppo di Lavoro per indagini su focolai epidemici di Epatite Virale A" (PRE 309/13 del 4/6/2013 e Prot. ISS 16/10/2013-0038692) Riunione del 25/6/2014.
- Partecipazione in qualità di esperto del Reparto Epatiti Virali MIPI-ISS (Ciccaglione Anna Rita) nell'ambito dell' "Expert consultation meeting on molecular characterization of hepatitis A virus for outbreak detection and response"; European Center for Diseases Control (ECDC) Stoccolma, 23-24 ottobre 2014.
- Partecipazione in qualità di esperto del Reparto Epatiti Virali MIPI-ISS (Ciccaglione Anna Rita) nell'ambito dell' Workshop on Viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to hepatitis E virus"; EMA, Londra, 28-29 ottobre 2014.
- Convocazione in qualità di "Short Term Expert" nell' ambito del Progetto Twinning Turchia TR 09 IB FI 01., IPA decentralised National programmes CRIS Number: TR2009/0301.01. Quality Control Tests for Human Vaccines and Sera; Ankara, 4-7 maggio 2014
- Convocazione in qualità di "Short Term Expert" nell' ambito del Progetto Twinning Turchia TR 09 IB FI 01., IPA decentralised National programmes CRIS Number: TR2009/0301.01. Quality Control Tests for Human Vaccines and Sera; Ankara, 9-12 giugno 2014.

Reparto Epidemiologia

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

Reparto Immunità antinfettiva

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi immunologici alla base della suscettibilità/protezione dalle malattie infettive, con particolare riguardo ai meccanismi di immunoevasione evoluti dai patogeni e all'identificazione e generazione di nuovi approcci per la prevenzione e la cura delle malattie infettive attraverso strumenti immunologici. Il Reparto studia la risposta immunitaria naturale e specifica in corso di infezioni microbiche con gli strumenti della ricerca di base e applicata. In particolare, viene studiata la risposta immunitaria nell'ambito di infezioni da *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), *Bordetella pertussis*, *Neisseria species*, *Clostridium tetani*, *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Chlamydia pneumoniae*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Epstein Barr virus*, HIV, HBV, HPV, *Influenza virus*, RSV, *Chikungunya virus*, HHV2 e *Coronavirus*. Inoltre vengono sviluppate strategie vaccinali preventive e terapeutiche in modelli preclinici, valutando approcci basati sull'utilizzo di diversi antigeni, *delivery system* e adiuvanti.

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

In dettaglio le attività possono essere così riassunte:

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

Per il conseguimento degli obiettivi sopra elencati nel Reparto vengono messi a punto:

- vaccini, nuovi adiuvanti e sistemi di delivery di antigeni;
- test per la valutazione dell'immunogenicità dei vaccini nell'uomo e topo (mucosale e sistemica);
- piattaforme per la predizione dell'immunogenicità di nuovi candidati vaccinali;
- biomarcatori per la diagnosi e follow-up di malattie infettive;
- monitoraggio immunologico e molecolare di efficacia terapeutica e vaccinale nelle malattie infettive;
- nuovi target terapeutici mediante l'analisi dell'interazione ospite-parassita anche attraverso l'utilizzo di Omics.

Progetti

- Ministero della Salute 2012-2014 - RF-2010–2305199; "Autophagy in the immune response against Mycobacterium tuberculosis: identification of novel rapamycin-regulated host targets to improve BCG vaccine immunogenicity". L'ipotesi centrale di questa proposta consiste nella dimostrazione che il blocco del flusso autofagico esercitato da *Mycobacterium tuberculosis*(Mtb) rappresenti una fase critica attraverso la quale il batterio limita le funzioni immunologiche delle DC.A tale scopo sono stati disegnati due obiettivi principali per comprendere da un lato come Mtb regoli il flusso autofagico e la produzione di citochine regolatorie in DC e dall'altro per decifrare attraverso l'analisi del translatoma gli effetti indotti dalla rapamicina in DC infettate al fine di migliorare la vaccinazione contro la TB e le strategie terapeutiche.
- *HIV Vaccine Research and Design* (HIVRAD) Program (P01-PAR-14-206), Progetto finanziato da NIH (2015-2020). Title: "Integrase Defective Lentiviral Vector (IDLV)-ENV Immunogen Strategy for an HIV Vaccine". Questo Program Project Grant combina le caratteristiche uniche di IDLV con le recenti strategie di immunogen design volte a promuovere la maturazione di una risposta immunitaria efficace nel tempo. IDLV sarà progettato per esprimere una serie di *HIV-Envelopes* in base al recentemente descritto CH505 *transmitted/founder Envelope* e una serie di successive varianti derivate da un individuo che ha sviluppato anticorpi neutralizzanti ad ampio spettro (*broadly neutralizing antibodies, bnAbs*) diretti contro il sito di legame del CD4. In particolare, nell'ambito del Progetto 1 supervisionerò gli esperimenti volti a definire i meccanismi che determinano la persistenza dell'immunità indotta da IDLV.
- FP 7 European Project 2011-2016. Project code: 280873. "Advanced Immunization Technologies (ADITEC) High Impact project". Title: "Optimization of vaccine strategies by using a novel and safe delivery system in a prime-boost combination with adjuvanted protein". Il progetto prevede lo sviluppo e la valutazione dell'efficacia di un nuovo sistema di veicolazione dell'antigene basato su un vettore lentiviraleintegrasi-difettivo (IDLV) esprimente l'antigene H56 (proteine di fusione di Mtb), HA (Influenza) o MOMP (Clamidia). In un modello preclinico, confronteremo protocolli di immunizzazione basati sull'uso di IDLV da solo o seguito da "boost" con proteina e adiuvante, analizzando la qualità e la persistenza della risposta immunitaria antigene-specifica nei diversi distretti sistemici e mucosali.
- NIH-SVEU pilot project (2012-2015). Title: "Long-term persistence of IDLV vectored HIV-Env for induction of protective antiviral antibodies". Lo scopo del progetto è quello divalutare la qualità degli anticorpi prodotti in seguito ad immunizzazione di primati non umani con un IDLV esprimente la proteina Envelope (Env) di HIV-1 gp140 1086.C, derivante dal ceppo "founder" del clade C di HIV-1. In seguito al priming dei macachi con IDLV esprimente 1086.C Env, verrà effettuato un boost proteico con la stessa proteina Env, in presenza di un adiuvante. Risultati preliminari indicano che un unico

inoculo di IDLV esprimente Env induce una risposta umorale e cellulare polifunzionale e duratura a 9 mesi dal priming.

- FP 7 European Project 2011-2016. Project code: 280873. "Advanced Immunization Technologies (ADITEC) High Impact project". Title: "Achieving mucosal and systemic immunity by exploiting all-trans-retinoic acid as vaccine adjuvants". L'obiettivo del progetto è di indurre un'immunità mucosalee sistemica attraverso l'utilizzo di adiuvanti in combinazione con sostanze capaci di indirizzare e promuovere delle risposte a livello mucosale. In particolare, saranno utilizzati adiuvanti sistemici di prima e seconda generazione selezionati nell'ambito del progetto (ad esempio analoghi e derivati della vitamina A) e come antigene la proteina di fusione H56 di Mtb. Saranno valutate in modelli preclinici la qualità e la persistenza delle risposte immunitarie specifiche per H56 nei distretti mucosali e sistemici.
- Research Grant from Sigma-tau S.p.A, Italy 2013-2015. Project code: DR&S 11/CR n°10. Titolo: "Vaccinazione mucosale contro il tumore metastatizzante B16". L'obiettivo del progetto è di valutare se le risposte immunitarie indotte in seguito a vaccinazione mucosale con particelle ricombinanti che esprimono un antigene modello sono efficaci utilizzando come challenge un modello tumorale che esprime lo stesso antigene.
- PRIN 2011 "Pestivirus: virus emergenti, aspetti diagnostici e profilattici" 2013-2016 project 2010LLXR94. Gli obiettivi del progetto sono i seguenti: a) sviluppare tecniche innovative di diagnostica molecolare per i pestivirus emergenti; b) studiare le risposte immunitarie innate e acquisite nei confronti dei pestivirus; c) sviluppare vaccini innovativi per la profilassi dell'infezione da pestivirus.
- Ministero della Salute 2010-2014, Italian Young Researchers GR-2008-1138053 "Identification of novel prognostic factors and therapeutic targets for Richter's syndrome". Nell'ambito del progetto viene studiata la funzionalità della risposta linfocitaria T in pazienti affetti da leucemia linfoide cronica a cellule B (B-CLL), con particolare riguardo alla transizione che porta alla Sindrome di Richter, una trasformazione clinico-patologica della B-CLL caratterizzata da prognosi altamente infausta.
- ECDC Call for Tender "Coordination of activities for laboratori surveillance of whooping cough in Member States and EEA countries" 2011-2014 OJ/26/05/2011-PROC/2011/037 "Eupert-labnet WP6: Studio di Sieroprevalenza per la pertosse". - L'aumento nel numero di casi di pertosse in USA e in Europea proponela pertosse come una malattia ri-emergente. Questo dato è ancora più critico alla lucedella possibilità di una forte sotto-notifica dei casi. Infatti i numeri d'incidenza per la pertosse non sono confrontabili fra loro in quanto i criteri di notifica differiscono tra i diversi Paesi europei e i metodi di laboratorio impiegati per la conferma della malattia sono poco armonizzati fra loro. Date queste premesse, questo studio si propone di analizzare la siero-prevalenza della pertosse in europaper una migliore stima dell'incidenza nei diversi Paesi.
- ECDC Call for Tender "Coordination of activities for laboratory surveillance of whooping cough in Member States and EEA countries" Publication Reference: OJ05/06/201 4-PROC/2015/2019 037. Prosecuzione del progetto precedente. È previsto un nuovo studio di siero-prevalenza per la pertosse, difterite e nuovi EQA per la diagnosi molecolare e sierologica della pertosse.
- FP7- CAPACITIES-INFRA-2012 - Project full title "European Research Infrastructures for Poverty Related Diseases Acronym: EURIPRED". Partecipazione alla standardizzazione e qualificazione a livello regololatoria/cGMP di saggi specifici per Malaria, HIV e Tubercolosi che utilizzino tecniche di citofluorimetria multiparametrica.

- Ministero della Salute 2012-2014: RF-2010-2317709. "Improving strategies for preventing pertussis in infants". Le recenti epidemie di pertosse nei Paesi industrializzati, in cui la copertura vaccinale per la pertosse è elevata, indicano che le attuali strategie di prevenzione sono insufficienti per controllare la diffusione della malattia. Il progetto prevede la messa a punto di strategie di prevenzione che possano essere integrate negli attuali programmi di controllo della pertosse. In particolare l'obiettivo dello studio riguarda lo studio del profilo immunologico dei contatti familiari per individuare soggetti suscettibili all'infezione e/o possibile sorgente di infezione per il paziente.
- Ministero della Salute - CCM azioni centrale di sorveglianza 2014-2015 (5M12) "Sorveglianza di laboratorio di infezioni batteriche da patogeni sottoposti a sorveglianza europea o da agenti di bioterrorismo." In ottemperanza alla normativa europea sulla diagnosi clinica di pertosse che necessita la conferma con test di laboratorio, è necessaria una ricognizione dei laboratori in grado di effettuare diagnosi di pertosse e la creazione di una rete nazionale di laboratori capaci di implementare e monitorare l'isolamento colturale di B. pertussis, di effettuare la diagnostica sierologica e molecolare.
- Ministero della Salute 2012-2014 Project code: RF–2010–2318269, "Exploiting immune cross-reactivity to influenza viral antigens for successful pre-pandemic vaccines". Il progetto prevede lo studio dei criteri e metodi di valutazione delle proprietà antigeniche e immunogeniche associate a candidati vaccini antinfluenzali. Verrà inoltre valutata l'efficacia di MVA ricombinanti codificanti proteine di virus influenzali nella stimolazione di immunità cross-protettiva verso virus di origine aviaria. I risultati ottenuti contribuiranno a definirei correlati di protezione da infezione con virus influenzali di diversa origine e quindi utili per strategie mirate a contrastare l'emergenza di potenziali ceppi pandemici.
- Progetto ISS Fasc. 3C19PI EM. Titolo: Timosina a1, TLR e cellule presentanti l'antigene (APC): un "Menage à trois" di cui avvalersi per la messa a punto di nuovi adiuvanti e agenti immunoterapeutici". La Timosina a1 è una molecola ad azione immunomodulante attualmente utilizzata in diversi trials per il trattamento di malattie infettive e cancro. La nostra linea di ricerca si propone di valutare l'azione della Timosina a1 come adiuvante vaccinale al fine di potenziare una risposta Th1 attraverso la stimolazione di cellule dendritiche mieloidi e plasmacitoidi con agonisti del TLR.
- Fondazione Italiana Sclerosi Multipla 2014-2016 Titolo: Analisi dell'INTERFEROME nella SM: alla ricerca di vie di segnale alterate. Lo studio prevede l'analisi di meccanismi relati all'Interferone, un'importante citochina con funzioni soprattutto antivirali, che rappresenta anche una delle principali terapie della Sclerosi Multipla. Intendiamo analizzare possibili alterazioni geniche coinvolte nella risposta ai virus nei pazienti con Sclerosi Multipla.
- Ministero della Salute PE-2011-02346849. Titolo "Nanotechnology for the multiplex diagnosis of infectious diseases". Identificazione di biomarkers microbici e dell'ospite per la diagnosi di malattie infettive.
- HORIZON2020 Single stage Grant TBVI2020 approved: "Selection of Antigens in the Outermost Surface of M. Tuberculosis to Induce a Cellular and Humoral Lung Immune Response for the Protection from Primary Tuberculosis". Produzione di anticorpi monoclonali e messa a punto di un vaccino innovativo contro la prima infezione tubercolare attraverso l'immunizzazione con componenti della superficie più esterna del micobatterio tubercolare noti per la loro funzione immunosoppressiva sulla risposta immunitaria adattativa e innata.

- Research Grant from Novartis, Italy 2014-2015. "Host-pathogen interactions, mechanisms of attenuation and immunogenicity of Staphylococcus aureus recombinant strains in human dendritic cells".

Attività di controllo, valutazione e parere

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

Il Reparto risponde a problematiche di sanità pubblica relative a:

- studi di valutazione dello stato immunitario e correlata suscettibilità della popolazione generale o di categorie a rischio per infezioni batteriche o virali in corso di emergenze infettivologiche.
- Studi di diagnostica immunologica di malattie emergenti e/o riemergenti per le quali non siano disponibili o siano obsoleti kit diagnostici specifici.
- Studi di valutazione di efficacia/sicurezza di vaccini o farmaci/terapie immunomodulanti o che interferiscano sulla risposta immunitaria antinfettiva.

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

- efficacia, attività e sicurezza di Vaccini antinfettivi, Adiuvanti, Farmaci ad azione immunomodulante e interferoni.
- immunità sistemica e mucosale.
- problematiche connesse all'utilizzo di vettori virali per l'induzione di risposte immunologiche.

Attività di sorveglianza

- Attività di sorveglianza per la pertosse coordinata dal Ministero della Salute CCM in ottemperanza alle richieste dell'ECDC. Identificazione di una rete di laboratorio per la diagnosi pertossee dei metodi utilizzati per la conferma di laboratorio della diagnosi pertosse nei laboratori che operano all'interno del sistema sanitario nazionale. In particolare, il Reparto è attivamente coinvolto in uno studio di siero-prevalenza in un campione di popolazione europea adulta in età riproduttiva.
- Standardizzazione e valutazione EQA dei metodi di laboratorio utilizzati per la diagnosi della pertosse in ISS. Nel Reparto è stato messo a punto un test ELISA IgG-PT su siero, che periodicamente viene sottoposto a controllo EQA.

Brevetti

- Domanda di Brevetto Europeo No. 13722577.7 – Fase Regionale Europea della domanda di Brevetto Internazionale PCT/IT2013/000070 avente titolo: "Uso di modulatori dei recettori della sfingosina 1 fosfato per migliorare le immunizzazioni vaccinali", 30 settembre 2014.

Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche

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

Il Reparto svolge:

- Attività di laboratorio di riferimento nazionale per l'SSN ed europeo per l'ECDC di Stoccolma e per l'EFSA su:

- Sorveglianza delle malattie batteriche invasive da *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*. Questa attività, mediante l'implementazione di un network con tutte le Regioni e PA, sin dal 1994 permette di conoscere le caratteristiche fenotipiche e genotipiche dei ceppi responsabili di meningiti e malattie batteriche invasive riferite ai due principali patogeni al fine di una corretta profilassi vaccinale nel Paese e per un appropriato uso di terapie antibiotiche mirate. La partecipazione attiva nella Sorveglianza Europea, coordinata dall'ECDC, permette di condividere metodi, risultati e azioni da intraprendere per la corretta prevenzione di malattie così altamente diffusibili.
- Sorveglianza di laboratorio dei patogeni enterici trasmessi da acqua e alimenti con l'obiettivo di seguire la prevalenza delle infezioni da Salmonella, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Shigella*, e *Vibrio* in Italia, di monitorare l'emergenza di particolari sierotipi e/o "cloni" responsabili di infezioni umane, di seguire il fenomeno dell'antibiotico-resistenza nei ceppi di origine umana, animale, alimentare e ambientale, di partecipare attivamente ad un sistema di allerta nazionale e internazionale degli episodi epidemici.
- Sorveglianza dei gonococchi multiresistenti, tipizzazione molecolare, allerta per *outbreak* transnazionali. La partecipazione attiva nella Sorveglianza Europea, coordinata dall'ECDC, permette di condividere metodi, risultati e protocolli terapeutici.
- Network europeo per *laboratory-based surveillance activities for pertussis* nell'ambito del progetto *Surveillance of Vaccine Preventable Diseases at the EU level* – EUVAC.NET *activities*, finanziato dall'ECDC: sono in corso di valutazione i protocolli migliori per la diagnosi molecolare della pertosse e di standardizzazione dei metodi per la tipizzazione molecolare dei ceppi isolati con particolare riguardo alle varianti geniche codificanti per la tossina pertussica e la pertactina.
- Partecipazione al progetto del CCM, coordinato dal Ministero della Salute e la regione Emilia-Romagna,"Sorveglianza delle infezioni da *Clostridium difficile*: aspetti epidemiologici e microbiologici", allo scopo di definire gli aspetti concettuali e operativi di un sistema di sorveglianza delle infezioni da *C. difficile* relativamente agli aspetti epidemiologici e microbiologici.
- ECDC *Project* per migliorare la capacità di sorveglianza delle infezioni da *Clostridium* difficile dei laboratori europei. Il lavoro svolto dai laboratori nazionali di riferimento è volto a migliorare le capacità diagnostiche dei laboratori ospedalieri di microbiologia per l'identificazione di *C. difficile* e delle sue tossine; distribuire il know-how per una tipizzazione dei ceppi attraverso tecniche condivise di PCR-ribotipizzazione; produrre un protocollo avanzato per la sorveglianza delle infezioni da *C.difficile*.
- Network Europeo QUANDHIP – Quality Assurance Exercises and Networking on the Detection of Highly Infectious Pathogens Executive Agency for Health and Consumers (EAHC; Agreement QUANDHIP no. 2010 21 02) per la preparazione agli attacchi bioterroristici. Partecipa a proficiency tests legati alla identificazione e alla tipizzazione dei batteri patogeni di classe A: *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Brucella melitensis*, *Brucella abortus, Coxiella burnetii*, *Burkolderia pseudomallei* e *Burkolderia mallei*.

– Attività di ricerca sia in ambito nazionale che internazionale sviluppando le seguenti tematiche:
  - studi di tipizzazione molecolare dei ceppi di *Neisseria meningitidis* da portatori e da malattia invasiva; messa a punto di metodiche rapide, quali *RealTime* PCR, per l'identificazione molecolare rapida da campione clinico. I ceppi vengono caratterizzati utilizzando saggi molecolari quali MLST, e analisi di sequenza di targets specifici al fine di evidenziare la presenza di cloni e/o lineages ipervirulenti. Per quanto riguarda i ceppi di meningococco B vengono analizzate la conservazione genica e il livello di

espressione di antigeni vaccinali, attraverso analisi di sequenza e MATS-ELISA per valutazioni inerenti alle nuove formulazioni vaccinali anti meningococco B.

- Studi sulle caratteristiche di ceppi di *Neisseria gonorrhoea* multi resistenti agli antibiotici, diversità biomolecolare dei ceppi isolati, in termini di fenotipi o genotipi prevalenti, ma anche di diversi quadri clinici e terapeutici del paziente, valutazione della sensibilità agli antibiotici evidenziando le modifiche molecolari responsabili della resistenza. Dal 2004 uno studio di sorveglianza in collaborazione con diversi Centri clinico/universitari permette di raccogliere i ceppi di gonococco di isolamento clinico per lo studio della resistenza o multi resistenza agli antibiotici e sui geni coinvolti nel meccanismo di resistenza.
- Studio sulle caratteristiche fenotipiche e genotipiche dei ceppi invasivi di *Haemophilus influenzae* in epoca post-vaccinale, con riguardo sia ai ceppi non capsulati e/o capsulati diversi dal b (non prevenibili mediante vaccinazione), al fine d'identificare caratteristiche di virulenza associate alle loro capacità invasive, sia ai ceppi di tipo b al fine di investigare il ruolo svolto dalla presenza di copie multiple del *locus cap b* (locus contenente i geni codificanti il polisaccaride capsulare PRP) nell'accrescere la resistenza del microrganismo ai meccanismi di difesa dell'ospite. Studio dei principali genotipi /cloni (caratterizzati mediante MLST) circolanti in soggetti con malattia invasiva e in bambini portatori sani al fine d'identificare genotipi emergenti in entrambi i gruppi analizzati.
- Studio del fenomeno della multiresistenza e della base molecolare della resistenza agli antibiotici di Salmonella ed *Escherichia coli* causa d'infezioni extraintestinali, delle caratteristiche di virulenza associate ai sierotipi maggiormente responsabili di infezioni nell'uomo (*virulotyping*).
- Studio delle caratteristiche di patogenicità di *C. jejuni* al fine di identificare i genomotipi circolanti nei serbatoi animali o negli alimenti di origine animale rispetto a quelli che causano infezioni nell'uomo. Studio delle caratteristiche genotipiche di ceppi di *E.coli* causa d'infezioni extraintestinali e resistenti ai fluorochinoloni, ai fini di valutare una possibile origine zoonosica di definiti cloni. Un'accurata identificazione di questi cloni o genomotipi consentirebbe di effettuare una mirata valutazione del rischio (*risk assessment*) e di ottimizzare le reti di sorveglianza animale per la ricerca di determinati genomotipi negli animali da reddito e negli alimenti destinati all'alimentazione umana.
- Studio fenotipico e genotipico dei fattori coinvolti nella virulenza di *Clostridium difficile*, tipizzazione dei ceppi, valutazione della sensibilità agli antibiotici e analisi dei relativi meccanismi di resistenza, al fine di identificare e caratterizzare i principali cloni circolanti in ambito nosocomiale e, in particolare, quelli riconosciuti come particolarmente virulenti, o "ipervirulenti", causa di infezioni gravi, con una più elevata mortalità, maggiori complicanze e recidive. Questi studi permettono di identificare il PCR-*ribotype* di centinaia di ceppi ricevuti da strutture dell'SSN disperse su tutto il territorio nazionale, determinare la loro resistenza agli antibiotici maggiormente associati alle infezioni da *C. difficile* (es. fluorochinoloni e macrolidi), individuare i ceppi multi-resistenti e investigare i principali fattori di virulenza (es. proteine di superficie e tossine).
- Studio della genomica di batteri Gram negativi di origine nosocomiale e comunitaria per analizzare i meccanismi di resistenza intrinseca e acquisita e per valutare i fattori di patogenicità di cloni batterici gram-negativi prevalenti in ambito nosocomiale e comunitario. L'incidenza e la prevalenza di ceppi batterici resistenti a tutti gli antibiotici è causa di alti tassi di morbilità e mortalità nel nostro Paese. Tra i ceppi più rilevanti da un punto di vista clinico Enterobacteriaceae producenti beta-lattamasi a spettro esteso

e/o resistenti ai fluoroquinoloni, carbapenemeci e patogeni opportunisti multi-resistenti come *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*. Questo progetto applica gli approcci tecnologici più innovativi tra quelli disponibili per la diagnosi delle malattie infettive inclusa l'applicazione di analisi genomica e meta-genomica. Lo scopo finale è l'identificazione nella cellula batterica di bersagli molecolari da utilizzare per screening diagnostici rapidi e altamente specifici (es. al letto del paziente), identificazione di nuovi bersagli per la progettazione di farmaci antibatterici di nuova generazione da utilizzare contro i batteri multi-resistenti alle terapie convenzionali, identificazione dei veicoli che disseminano resistenza multipla agli antibiotici e dei pattern di virulenza e patogenicità dei cloni epidemici più importanti.

Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche

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

Le attività principali sono indicate di seguito:

- Diagnostica delle infezioni, basata su tecniche tradizionali (colturali e/o sierologiche) e molecolari (PCR e *Real-Time* PCR), inclusi sistemi tecnologicamente innovativi per la diagnostica molecolare e sierologica per patogeni incoltivabili, difficilmente coltivabili, potenziali agenti di bioterrorismo e microrganismi implicati nelle emergenze infettivologiche (es. *Corynebacterium diphteriae*).
- Tipizzazione degli organismi patogeni, basata su tecniche sierologiche e, soprattutto, tecniche molecolari (*Pulsed Field Gel Electrophoresis*, *multiplex* PCR, MLST e altri metodi basati sul sequenziamento).
- Sorveglianza a livello nazionale di alcune infezioni batteriche di interesse del Reparto, in particolare: sorveglianza della tubercolosi MDR, sorveglianza dell'antibiotico-resistenza, sorveglianza della legionellosi, sorveglianza delle infezioni invasive neonatali da streptococco di Gruppo B, sorveglianza delle infezioni invasive da pneumococco. I dati raccolti a livello nazionale confluiscono nelle reti di sorveglianza europee, coordinate dall'ECDC.
- Studio dei meccanismi di antibiotico-resistenza, dei loro determinanti e definizione degli elementi genetici, in ceppi di streptococchi, enterococchi e stafilococchi. Determinazione della resistenza di *M. tuberculosis* ai farmaci antitubercolari di prima e seconda linea. Ricerca di combinazioni di farmaci inibenti/sterilizzanti colture dormienti di M. tuberculosis in modelli di infezione *in vitro* ed *ex vivo*.
- Studio dei determinanti di virulenza (produzione di tossine, formazione di biofilm, ecc.) che contribuiscono all'insorgenza e gravità della malattia nei patogeni oggetto di sorveglianza. Studio di candidati vaccinali, immunoterapici e/o biomarcatori per *M. tuberculosis*.
- Ampliamento e mantenimento di una ceppoteca di stipiti batterici di pertinenza del Reparto inclusa una ceppoteca nazionale con ceppi antibiotico-resistenti caratterizzati geneticamente, inclusi stipiti farmaco-resistenti di *M. tuberculosis* e una ampia ceppoteca di ceppi del genere Leptospira.
- Valutazione di prodotti biocidi, nell'ambito del gruppo di lavoro sui biocidi dell'ISS, e studio dell'impatto dell'uso dei biocidi sull'emergenza di antibiotico-resistenze clinicamente rilevanti. Studio *in vitro* dell'attività di disinfettanti di origine naturale contro Legionella.

Reparto Malattie immunomediate

Il Reparto immunità anti-infettiva cura lo studio dei meccanismi immunologici alla base della suscettibilità/protezione dalle malattie infettive, con particolare riguardo ai meccanismi di immunoevasione evoluti dai patogeni e all'identificazione e generazione di nuovi approcci per la prevenzione e la cura delle malattie infettive attraverso strumenti immunologici. Il Reparto studia la risposta immunitaria naturale e specifica in corso di infezioni microbiche con gli strumenti della ricerca di base e applicata. In particolare, viene studiata la risposta immunitaria in corso di infezioni da *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), *Bordetella pertussis*, *Neisseria species*, *Clostridium tetani*, *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, Epstein Barr virus, HIV, HBV, HPV, Influenza virus, RSV, Chikungunya virus, HHV2, Mycoplasma, Pestivirus e Coronavirus. Inoltre vengonosviluppate strategie vaccinali preventive e terapeutiche in modelli preclinici, valutando approcci basati sull'utilizzo di diversi antigeni, delivery system e adiuvanti.

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

In dettaglio le attività possono essere così riassunte:

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

Per il conseguimento degli obiettivi sopra elencati nel Reparto vengono messi a punto:

- Vaccini, nuovi adiuvanti e sistemi di delivery di antigeni;
- Test per la valutazione dell'immunogenicità dei vaccini nell'uomo e topo (mucosale e sistemica) e in altri modelli animali di interesse veterinario;
- Piattaforme per la predizione dell'immunogenicità di nuovi candidati vaccinali;
- Biomarcatori per la diagnosi e follow-up di malattie infettive;
- Monitoraggio immunologico e molecolare di efficacia terapeutica e vaccinale nelle malattie infettive;
- Nuovi target terapeutici mediante l'analisi dell'interazione ospite-parassita anche attraverso l'utilizzo di Omics.

Attività di controllo, valutazione e parere

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

Il Reparto risponde a problematiche di sanità pubblica relative a:

- Studi di valutazione dello stato immunitario e correlata suscettibilità della popolazione generale o di categorie a rischio per infezioni batteriche o virali in corso di emergenze infettivologiche;
- Studi di diagnostica immunologica di malattie emergenti e/o riemergenti per le quali non siano disponibili o siano obsoleti kit diagnostici specifici;
- Studi di valutazione di efficacia/sicurezza di vaccini o farmaci/terapie immunomodulanti o che interferiscano sulla risposta immunitaria antinfettiva.

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

- Efficacia, attività e sicurezza di Vaccini antinfettivi, Adiuvanti, Farmaci ad azione immunomodulante e interferoni;
- Immunità sistemica e mucosale;
- Problematiche connesse all'utilizzo di vettori virali per l'induzione di risposte immunologiche.

Attività di sorveglianza

- Attività di sorveglianza per la pertosse coordinata dal Ministero della Salute CCM in ottemperanza alle richieste dell'ECDC. Identificazione di una rete di laboratorio per la diagnosi pertossee dei metodi utilizzati per la conferma di laboratorio della diagnosi pertosse nei laboratori che operano all'interno del sistema sanitario nazionale. In particolare, il Reparto è attivamente coinvolto in uno studio di siero-prevalenza in un campione di popolazione europea adulta in età riproduttiva.
- Standardizzazione e valutazione EQA dei metodi di laboratorio utilizzati per la diagnosi della pertosse in ISS. Nel Reparto è stato messo a punto un test ELISA IgG-PT su siero, che periodicamente viene sottoposto a controllo EQA.

Brevetti

- Domanda di Brevetto Europeo No. 13722577.7 – Fase Regionale Europea della domanda di Brevetto Internazionale PCT/IT2013/000070 avente titolo: "Uso di modulatori dei recettori della sfingosina 1 fosfato per migliorare le immunizzazioni vaccinali", 30 settembre 2014.

Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali

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

/index.asp) dell'*International Commission for Trichinellosis*. Il personale del Reparto si dedica ad attività di formazione nel campo specifico delle zoonosi parassitarie trasmesse con gli alimenti per il personale dell'SSN, degli stati membri dell'Unione Europea e dei Paesi in via di sviluppo. Il Reparto produce e vende, in Italia e all'estero, antigeni e acidi nucleici parassitari, ceppi di parassiti e campioni per *proficiency test*. Dal 2006, il Reparto è accreditato secondo la norma ISO 17025:2005. Inoltre dal 2014, il Reparto è accreditato secondo la norma ISO 17043:2010 come provider di *proficiency testing*.

Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale

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

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

Reparto Malattie virali e vaccini attenuati

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

Attività di sorveglianza (CCM/Azioni Centrali Ministero Salute)

In qualità di Laboratorio Nazionale di Riferimento per il Morbillo e la Rosolia fa parte della rete dei Laboratori Nazionali di Riferimento per il Morbillo e la Rosolia della WHO (*LabNet*).

In questo contesto conduce annualmente attività finalizzate alla:

- Conferma diagnostica dei casi di Morbillo e di Rosolia verificatisi in Italia
- Conferma diagnostica dei casi di Parotite verificatisi in Italia
- Caratterizzazione molecolare dei ceppi di virus morbillo e rosolia circolanti
- Caratterizzazione molecolare dei ceppi di virus parotitici circolanti
- Aggiornamento periodico della piattaforma di notifica "Sistema di Sorveglianza Integrato del Morbillo e della Rosolia" e inserimento delle sequenze nella banca dati della WHO (*MeaNs*).

Le competenze tecnico/scientifiche del Laboratorio, relative alla diagnosi di virus morbillo e rosolia vengono annualmente verificate dalla WHO, attraverso la partecipazione obbligatoria

a due *External Quality Assessment Programme*, uno ricevendo campioni da saggiare in cieco e uno inviando i propri campioni al Laboratorio di Riferimento Europeo.

Attività di valutazione e parere per problematiche relative morbillo e alla rosolia

Supporto al MoH per l'elaborazione delle strategie necessarie all'attuazione del "Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015"

Nell'ambito degli Accordi di collaborazione MIPI-CRIVIB effettua:

- *Batch release* dei vaccini antivaricella
- Controllo post-marketing dei vaccini anti-morbillo parotite-rosolia e antivaricella afferente al programma di controllo annuale della composizione dei medicinali; DL.vo 44/1977 (2014)
- Valutazione della documentazione relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio o alle variazioni dei processi produttivi di vaccini antimorbillo-parotite rosolia, antivaricella, anti febbre gialla e anti Japanese B.

Attività di ricerca

- Valutazione della circolazione del parvovirus B19 come diagnosi differenziale nei casi sospetti di morbillo e rosolia ma negativi a tali virus.
- Valutazione della circolazione del virus Epstein Barr come diagnosi differenziale nei casi sospetti di parotite ma negativi a tale virus.

Reparto Malattie virali e vaccini inattivati

Le principali attività, istituzionali di sorveglianza e di ricerca, svolte da Reparto, riguardano le infezioni virali dell'apparato respiratorio, con particolare riferimento allo studio dei virus influenzali circolanti nella popolazione umana, nei loro aspetti eziologici, evolutivi, patogenetici e di virulenza.

Un ulteriore campo di intervento riguarda lo studio di altri virus respiratori emergenti, trasmessi all'uomo da specie animali (Novel Coronavirus). Rispetto a questo ultimo punto, il Reparto ha svolto attività di messa a punto e trasferimento ai laboratori periferici di reagenti e nuovi protocolli diagnostici, secondo le raccomandazione della WHO.

Il Reparto funge quindi da unità tecnica di riferimento nazionale e internazionale per tutte le suddette tematiche.

Visto il carattere fortemente zoonosico dell'influenza e le complesse interrelazioni esistenti tra influenza umana e animale, vengono inoltre svolti studi sui virus influenzali circolanti in ospiti animali: particolare attenzione viene rivolta alle specie coinvolte nell'emergenza di pandemie nell'uomo (specie aviarie domestiche e selvatiche, specie suina).

In questo ultimo settore di interesse, il Reparto collabora da molti anni con il *WHO-CC for Influenza Ecology in animals (St. Jude Childrens' Hospital,Memphis)*, nonché con Laboratori veterinari nazionali (IIZZSS e Università). Sono state avviate collaborazioni con *Novosibirsk State University (Russian Federation)*, per la ricerca di virus in aree Siberiane dell'Asia Centrale, che rappresentano importanti siti riproduttivi di uccelli acquatici e crocevia di rotte migratorie da Asia Meridionale, Europa, Africa.

Attività di sorveglianza (CCM- Azioni Centrali)

In qualità di *National Influenza Centre*/NIC fa parte della rete internazionale dei 142 laboratori della WHO per lo svolgimento del *Global Influenza Programme*/GIP. Il NIC è anche Organismo notificato e registrato presso l'ECDC.

In questo contesto conduce annualmente attività finalizzate a:

- caratterizzazione dei virus influenzali circolanti nella popolazione e aggiornamento annuale del vaccino
- valutazione della suscettibilità virale ai farmaci antinfluenzali e identificazione di varianti resistenti
- aggiornamento settimanale dei siti web nazionali (MoH) e internazionali (WHO/ECDC)

Le competenze tecnico/scientifiche del NIC, relative alla diagnosi di virus influenzali umani, aviari e suini vengono annualmente verificate dalla WHO, attraverso la partecipazione obbligatoria al *External Quality Assessment Programme*/EQAP.

A livello nazionale il NIC coordina una rete di 22 laboratori regionali, accreditati e periodicamente valutati dal NIC.

È Centro di Riferimento Nazionale, notificato e registrato alla WHO e all'ECDC, per la diagnostica di nuovo Coronavirus/MERSCoV.

Attività di controllo, valutazione e parere

Il Reparto svolge attività di parere e consulenza, relativamente a tutte le problematiche che riguardano l'influenza e la sua prevenzione. In sintesi:

- supporto al MoH per l'elaborazione di:
  - Circolare annuale relativa alla campagna di immuno-profilassi vaccinale in ambito nazionale
  - Protocollo Tecnico Influnet per le Regioni e i laboratori periferici
  - Piano Pandemico Nazionale/PPN
- partecipazione all'aggiornamento delle linee guida per la gestione della sindrome influenzale nell'ambito del Programma Nazionale Linee Guida.

Attività di formazione

Formazione teorico/pratica, svolte annualmente, per operatori afferenti all'SSN e periodicamente, in collaborazione con l'URE, per Paesi terzi.

Attività diagnostica

Rappresenta un'attività consistente a cui, pur con differenziazioni metodologiche, partecipano quasi tutte le persone del Reparto. Si svolge nell'ambito della sorveglianza dell'influenza. Analisi: isolamento virale, tipizzazione, sottotipizzazione, sequenziamento HA/NA, markers molecolari (NA,M2) di farmaco-resistenza. Di seguito una sintesi.

Attività di sorveglianza

- Sorveglianza della farmaco-resistenza ai farmaci anti-influenzali
  Dal 2001, su richiesta del WHO/ECDC, il Reparto svolge attività di monitoraggio della suscettibilità degli isolati flu agli adamantani e agli inibitori della NA, secondo protocolli molecolari e fenotipici (Munana test), recentemente introdotti e trasferiti in periferia.
- Sorveglianza di altri virus respiratori
- RSV: non esiste una attività di sorveglianza sistematica, ma il Reparto viene periodicamente validato per le sue competenze diagnostiche relative a questi virus.
- Novel Coronavirus/NovCov: il Reparto ha recentemente partecipato ad una survey ricognitiva (WHO, ECDC) sulle capacità diagnostiche della rete dei NICs ed ha organizzato analoga ricognizione nei confronti della Rete Influnet. Ha inoltre messo a punto il protocollo diagnostico di RTimePCR/ NCov2012, della WHO ed ha distribuito ai laboratori Influnet materiali di riferimento, ottenuti, in qualità di NIC, dall'*Institute of Virology*, Bonn University.

Attività di ricerca (finanziamenti nazionali e europei)

- studi collaborativi internazionali per la standardizzazione di metodiche diagnostiche e siero-epidemiologiche per influenza e altri virus respiratori emergenti;

- studio dei determinanti molecolari di virulenza, associati a forme influenzali gravi;
- studio dell'efficacia dei vaccini influenzali in soggetti sani e in particolari categorie a rischio;
- studio dell'immunogenicità di candidati vaccini in modelli di infezione murini;
- studi di farmaci antivirali innovativi;
- studio di virus influenzali di origine animale e dei meccanismi di trasmissione interspecie per la prevenzione di emergenze pandemiche nell'uomo (pandemic preparedness);
- studio delle infezioni da MERS-CoV all'interfaccia uomo-animale.

Altre attività

- Ricerche non finanziate

  Da molti anni il Reparto svolge, in collaborazione con Strutture esterne, attività di ricerca non finanziate, su diverse tematiche. In particolare, studi sull'efficacia dei vaccini influenzali (subunità, adiuvati, intradermici), in particolari categorie di soggetti a rischio. Queste attività rappresentano un completamento delle attività di sorveglianza e al contempo costituiscono una verifica dell'efficacia delle misure di prevenzione dell'influenza epidemica e pandemica, adottati sulla base dei risultati della sorveglianza.
- Studi internazionali collaborativi (CONCISE)

  Dopo la pandemia del 2009 è emersa la necessità di procedere ad una standardizzazione delle metodiche per la siero-epidemiologia dell'influenza, vista la scarsa comparabilità dei due saggi (HI e MN) utilizzati per la valutazione dell'immunità conseguente a infezione naturale e/o vaccinazione e la conseguente difficoltà di interpretazione dei risultati. Anche su richiesta delle Ditte produttrici di vaccino, è stato creato il CONCISE (*Global Consortium for the Standardization of Influenza Seroepidemiology*) a cui il Reparto partecipa da diversi anni. Queste attività sono state oggetto di un progetto europeo, recentemente finanziato nell'ambito della call IMI 1. Il Reparto partecipa a tale progetto come partner italiano.

Reparto Micosi superficiali e sistemiche

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

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

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

Progetti di ricerca approvati e finanziati

- Progetto ISHAM (*Int.l Society Human Animal Mycology*) sulle vaginiti da Candida in collaborazione con i seguenti gruppi:
  - Stavroula Antonopoulou, Greece, Research Fellow, Mycology Laboratory, Microbiology Dept. Medical School, University of Athens.
  - Aristea Velegraki, Greece, Mycology Laboratory, Microbiology Dept. Medical School, University of Athens.
  - Jose Pontón and Guillermo Quindos, Spain, Universidad Pais Vasco, Bilbao.

- Daniel Poulain, France, Physiopathologie des Candidoses, Facultè de Medecine, Pole Recherche1, Place de Verdun, 59045 Lille.
- Jack Sobel, USA, Division of Infectious Diseases, Wayne State University School of Medicine, 3990 John R st., Detroit, MI 48201.

– Sperimentazione clinica in collaborazione con la Pevion Biotech AG Switzerland, del vaccino terapeutico anti-Candida PEV7 per il trattamento delle candidosi vulvovaginali ricorrenti (CVVR) nelle donne.
– Progetto ISS "Preclinica development of therapeutic anti-beta-glucan antibodies..." CAP 189, EF 2012. Terminato dicembre 2013.
– Premio *Fellowship Program Gilead* "Immunoterapia con anticorpi antifungini..." – Scadenza aprile 2014.

Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica)

Il Reparto di Patogenesi Molecolare svolge attività istituzionale e di ricerca nel campo di alcune infezioni da virus e dal parassita malarico, *Plasmodium*, con riferimento alle interazioni molecolari tra organismi patogeni e ospite e relativi meccanismi della trasmissione e patogenetici inclusa l'evasione dalla risposta immune. Accanto ai tradizionali approcci di biologia cellulare e molecolare vengono messi a punto e utilizzati i nuovi approcci di genomica e proteomica. Questo allo scopo di individuare bersagli terapeutici, sviluppare saggi biologici per lo screening di molecole farmacologicamente attive, utilizzare target molecolari per la modulazione della risposta immune e lo sviluppo di immunoterapie e adiuvanti genetici.

Specifiche aree di ricerca sono:

– Studio dei determinanti di patogenesi in alcune malattie virali e parassitarie.
Lo studio dei meccanismi che sottendono alle interazioni patogeno/ospite e che portano allo sviluppo di malattia dovuta all'incapacità dell'ospite di controllare e/o eliminare il patogeno costituisce la base di conoscenza indispensabile allo sviluppo di strategie terapeutiche.
Nell'ambito di tale tematica le attività svolte hanno riguardato:
  - lo studio dei meccanismi di sviluppo, patogenesi e trasmissione del parassita murino P. berghei e del parassita umano *P. falciparum*, in particolare: i) la caratterizzazione delle componenti proteiche e lipidiche dei microdomini di membrana ricchi in colesterolo presenti sia nell'eritrocita ospite che negli stadi asessuati e sessuati del parassita; ii) la definizione del loro ruolo nei meccanismi di invasione e fuoriuscita del parassita dalla cellula ospite e nella generazione di nuove vie di *trafficking* cellulare operate da Plasmodio nel corso del suo sviluppo eritrocitario;
  - lo studio dei meccanismi della formazione e maturazione dei gametociti di *P. falciparum*, delle loro interazioni con le cellule umane durante la loro maturazione nell'ospite, e della loro uscita dall'eritrocita durante la gametogenesi nello stomaco della zanzara;
  - lo studio dei genomi e dei proteomi dei parassiti malarici attraverso lo sviluppo e l'utilizzo di strumenti di biologia computazionale;
  - lo studio dei determinanti di patogenicità in alcune infezioni virali quali quelle da HIV, HPV, HCV, virus Dengue, virus Ebola, virus influenzali in riferimento alla stimolazione/inibizione dell'immunità innata e del sistema Interferon; in particolare l'interazione tra proteine virali e cellulari coinvolte in tali meccanismi;
  - lo studio della regolazione dell'espressione genica di citochine e "Pattern Recognition Receptors" coinvolti nelle infezioni virali suindicate allo scopo di identificare bersagli terapeutici in grado di potenziare la risposta immune dell'ospite;

- lo studio della la regolazione dell'espressione genica mediata dai fattori trascrizionali del signaling degli Interferoni nello sviluppo e funzioni delle cellule del sistema immune con riferimento alle cellule dendritiche, T regolatorie e T CD4+ memory, allo scopo di: i) di indirizzare ildifferenziamento di specifici subsets di tali cellule mediante la modulazione dell'espressione (overespressione o inibizione specifica) di regolatori dei geni master nello sviluppo di ogni specifico subset, ii) promuovere l'eliminazione selettiva delle cellule T CD4+ memory che costituiscono il maggior reservoir cellulare nell'infezione latente da HIV;
- lo studio dell' attività antiproliferativa degli Interferoni di tipo I in cellule trasformate da HPV e l'analisi del profilo di espressione di microRNA come markers di tumorigenesi indotta da HPV;
- la promozione e partecipazione nella Rete nazionale di coordinamento della ricerca malariologica tra ISS e 8 Università "Italian Malaria Network".

– Lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici.
Questa area di ricerca ha riguardato:
- lo sviluppo e la caratterizzazione di anticorpi in formato a singola catena (single-chain) specifici per le oncoproteine di papilloma virus umano (HPV) da utilizzare come anticorpi intracellulari (intrabodies) contro le oncoproteine E6 ed E7 di HPV16 nella terapia delle lesioni pre-tumorali e tumorali virus-associate. Si studiano *in vitro* e in modelli preclinici l'effetto antiproliferativo/antitumorale, il meccanismo di azione e l'ottimizzazione del sistema di somministrazione di tali anticorpi;
- lo studio di vaccini terapeutici innovativi basati sugli antigeni tumorali ricombinanti E7 ed E6 di HPV16 e lo sviluppo di sistemi per il delivery di tali antigeni basati su esosomi, vettori a DNA e vettori lentivirali integrasi-difettivi, micro e nanoparticelle biodegradabili;
- lo sviluppo di immunoterapie per la cura di lesioni precancerose e cancerose causate dai papillomavirus (HPV) e la loro sperimentazione in modelli preclinici;
- l'identificazione di molecole farmacologicamente attive in grado di agire sulle cellule T della memoria centrale, principale "reservoir" cellulare del virus HIV-1, e provocarne il blocco della proliferazione omeostatica allo scopo di determinare la loro progressiva eliminazione in assenza di riattivazione della replicazione virale;
- l'identificazione di composti bifunzionali in grado di agire da mimetici della proteina Tat di HIV-1 per la loro capacità di legare simultaneamente una proteina cellulare (la ciclina T1) e un acido nucleico virale (la sequenza TAR presente nell'RNA genomico di HIV-1), allo scopo di riattivare la replicazione del virus HIV dallo stato di latenza per l'eliminazione dei reservoir virali.

– Lo sviluppo di piattaforme biotecnologiche per *high throughput screening* (HTS) di molecole farmacologicamente attive contro malattie infettive emergenti.
Le conoscenze ad oggi accumulate sulla biologia e patogenesi degli agenti infettivi emergenti o riemergenti, responsabili della malaria o di malattie di origine virale come ad es. la febbre emorragica da Dengue virus, o da Ebola virus, permettono di fissare dei punti di partenza in un programma di *drug discovery*, nel quale un target molecolare di patogenesi già identificato, diviene oggetto della costruzione di strumenti biotecnologici per lo screening di piccole molecole, in grado di essere in questo modo identificate come potenziali nuovi farmaci.
Nell'ambito di tale tematica sono stati messi a punto:
- saggi innovativi (*imaging, dual luciferase assays*) per lo screening di composti capaci di bloccare la trasmissione di *P. falciparum*;

- saggi cellulari innovativi in grado di misurare l'attività delle proteine a funzione anti interferone NS1 del virus dell'influenza, NS5 del virus Dengue, Vp24 e Vp35 del virus Ebola, essenziali per la loro replicazione; tali saggi verranno impiegati per lo screening in modalità *highthroughput* (HTS) di piccole molecole farmacologicamente attive nel: i) ripristino di una risposta immune innata mediante l'inibizione della funzione delle proteine a funzione anti-interferone sopraindicate; ii) riattivare la replicazione del virus HIV dallo stato di latenza per l'eliminazione dei reservoir virali;
- si stanno inoltre sviluppando metodi computazionali e proteomici per l'identificazione di nuovi potenziali target farmacologici e/o molecole di interesse diagnostico/prognostico per le infezioni da *P. falciparum*. Più di recente sono state messe a punto nuove metodologie di systems biology per lo studio di sistemi complessi ospite/parassita e per l'individuazione di target molecolari. Tali metodi potranno essere estesi ad altre malattie infettive.

Rapporti internazionali

- Promozione e partecipazione in: Rete di eccellenza europea "European Virtual Institute for Malaria Research".
- Rete di collaborazione Europa-Australia "OZMalNet".
- Rete di collaborazione tra Italian Malaria Network e Network di 5 Centri di Ricerca malariologica del Burkina Faso.

Attività istituzionale

- Valutazione delle autorizzazioni in deroga per sperimentazione animale.
- Sviluppo e standardizzazione, secondo le linee guida della WHO, di saggi immunologici per l'analisi della risposta umorale e cellulo-mediata dopo vaccinazione contro HPV.
- Studi di popolazione sull'efficacia del vaccino HPV dopo l'offerta gratuita della vaccinazione.
- Monitoraggio ambientale e clinico dei *Papillomavirus* e dei *Poliomavirus* umani a rischio oncogeno.

DIPARTIMENTO DI SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA E SICUREZZA ALIMENTARE

Il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA) si articola su tre aree tematiche: sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e sicurezza nutrizionale.

L'SPVSA ha come missione principale la tutela e la promozione della salute della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza e qualità delle produzioni agroalimentari, alla lotta contro le zoonosi e alla prevenzione delle patologie su base nutrizionale.

L'SPVSA è sede di laboratori e centri di riferimento nazionali e internazionali. I laboratori nominati in base al Regolamento CE882/2004 comprendono: il Laboratorio Comunitario di Riferimento (*Community Reference Laboratory,* CRL) per l'*Escherichia coli* produttore di verocitotossina (VTEC) e otto Laboratori Nazionali di Riferimento (LNR): quattro per i fattori di rischio biologici (Qualità e Sicurezza del latte, Contaminazioni virali dei molluschi, *Escherichia coli* VTEC, OGM) e quattro per i fattori di rischio chimici (Micotossine, Metalli, Residui di farmaci negli alimenti di origine animale e Idrocarburi policiclici aromatici). Il Ministero della Salute ha inoltre designato il Dipartimento SPVSA quale sede dei Laboratori di Riferimento per il Botulismo, la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di prioni, le indagini per la diagnostica e la tipizzazione dei Norovirus in caso di episodi epidemici.

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

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

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

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

- partecipa al coordinamento del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, in collaborazione con il Dipartimento MIPI;
- partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della CE per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti;
- esegue revisioni di analisi, ripetizioni di analisi, analisi di consulenza per l'SSN, su richiesta della magistratura e di altri Enti pubblici;
- esercita attività ispettiva presso allevamenti, aziende alimentari, laboratori pubblici e privati coinvolti nel controllo ufficiale e nell'autocontrollo dei prodotti alimentari o che eseguono studi per prove non cliniche volte a valutare gli effetti sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente dei prodotti chimici;
- realizza programmi specifici di sorveglianza e monitoraggio sui livelli di additivi e contaminanti chimici e microbiologici;
- è sede del Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica;
- partecipa alle attività dell'EMEA e della Farmacopea Europea per ciò che attiene ai farmaci ad uso veterinario;
- partecipa alle attività delle Commissioni nazionali e comunitarie per la definizione delle normative, per stabilire i parametri di valutazione della qualità igienico-nutrizionale e sicurezza alimentare e per definire i metodi di analisi da utilizzare nel controllo ufficiale degli alimenti;
- svolge attività di formazione rivolta a operatori dell'SSN, anche in ottemperanza a quanto previsto dal DL.vo 267/1993, art. 2,i e DPR 70/2001, art. 2,1.

Resoconto attività 2014

Nel corso dell'anno 2014, il Dipartimento SPVSA ha svolto attività di ricerca, controllo, consulenza, intervento e formazione nei seguenti settori:

Sanità pubblica veterinaria

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

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

Nel corso del 2014, è stata condotta una intensa attività di studio e di supporto all'SSN in diversi focolai di malattie a trasmissione alimentare quali salmonella, *E.coli* VTEC ed epatite. In quest'ultimo caso, in particolare, il Dipartimento ha contribuito, attraverso la partecipazione al gruppo di lavoro istituito dalla Presidenza dell'ISS e alla *task force* voluta dal Ministero della Salute, allo sviluppo dei metodi diagnostici, agli studi epidemiologici, all'identificazione delle

cause dell'epidemia nei frutti di bosco e, attualmente, in collaborazione con l'EFSA, alle analisi di trace-back per definire l'origine degli alimenti contaminati.

Sicurezza degli alimenti

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

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

L'attività di consulenza e controllo ha incluso la partecipazione ad attività regolatorie a livello nazionale e internazionale.

Nel campo della informazione e formazione, è stata svolta intensa attività formativa sugli strumenti previsti dai regolamenti del "Pacchetto Igiene".

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

Patologie nutrizionali

Sono state realizzate ricerche mirate all'identificazione dei meccanismi tossici della gliadina nella malattia celiaca, all'identificazione di peptidi protettivi presenti nei cereali e all'analisi dei fattori ambientali di rischio.

Si è studiato il rapporto fra dieta e insorgenza/prevenzione di patologie cronico-degenerative legate ad obesità, come diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari, dimostrando: i) il ruolo di lipidi ossidati nello sviluppo di insulino-resistenza e nella degenerazione della placca aterosclerotica; e ii) il ruolo antagonista dei polifenoli, suggerendo un loro possibile uso preventivo/terapeutico.

Sistema di Gestione della Qualità (SGQ)

È stato confermato l'accreditamento secondo norma UNI EN ISO 17025, anche per scopo flessibile. Inoltre è stato ulteriormente incrementato il numero delle prove accreditate. È proseguito in collaborazione con il SIDBAE il processo di informatizzazione e di miglioramento degli applicativi attualmente in uso. Sono stati organizzati corsi di formazione interni per l'aggiornamento del personale inserito nel Sistema di Gestione della Qualità (SGQ). Al fine di migliorare l'efficienza e l'efficacia dell'SGQ, è stato avviato un importante processo di riorganizzazione dell'SGQ che in futuro non sarà più basato sui Reparti, ma su due aree, microbiolgia/biologia molecolare e chimica.

Descrizione dei Reparti

Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica

Il Reparto svolge attività di formazione, ricerca, prevenzione e sorveglianza sulle contaminazioni da virus enterici, tossine algali, batteri patogeni, quali salmonella, vibrioni e

altri in prodotti della pesca o da clostridi neurotossigeni in vari alimenti. Collabora con il Sistema Rapido di Allerta del Ministero della Salute.

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

- Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Contaminazioni Virali dei Molluschi Bivalvi, che fornisce, in collaborazione con il Laboratorio Comunitario di Riferimento (CEFAS), supporto tecnico scientifico alle strutture periferiche dell'SSN, mediante lo sviluppo e la distribuzione di protocolli innovativi (inclusa la *Real time* PCR) per la determinazione sia di virus enterici (Norovirus, virus dell'epatite A, enterovirus, adenovirus, ecc.) che di batteri emergenti, quali i vibrioni patogeni. Effettua studi di caratterizzazione genetica e filogenetica di batteri e virus isolati dai prodotti della pesca. Mediante l'apporto delle strutture periferiche raccoglie dati sulla circolazione dei virus enterici nei prodotti della pesca per la valutazione del rischio legato al loro consumo.
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) (circolare Ministero Sanità n. 9 del 1/7/1996). Il Centro, attivo 24h/24h, collabora con il CNESP dell'ISS e con le strutture periferiche dell'SSN (ASL, IZS) fornendo un supporto tecnico scientifico sui diversi aspetti del botulismo sia umano che animale.In particolare il CNRB effettua la diagnosi di laboratorio dei casi di sospetto botulismo che si verificano sul territorio nazionale. Raccoglie dati di natura microbiologica, clinica ed epidemiologica sui casi di botulismo studiati ed effettua ricerche sui ceppi di clostridi neurotossigeni isolati e sulle diverse forme di botulismo umano e animale, sia di natura tossica che infettiva (botulismo infantile, intestinale dell'adulto e da ferita). Sviluppa e divulga metodi alternativi molecolari per la ricerca e tipizzazione di clostridi neurotossigeni.
- c) Laboratorio Nazionale di Riferimento per il latte e i prodotti a base di latte che afferisce inoltre al LNR per i residui di antibiotici (B1) e collabora con i laboratori comunitari di riferimento per le materie di pertinenza.

Nel corso del 2014, il Reparto ha svolto attività istituzionale e di ricerca nell'ambito delle competenze specifiche del Centro Nazionale di Riferimento (CNR) per il Botulismo, del Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per il controllo contaminazioni virali dei molluschi, e del LNR per il latte e i prodotti a base di latte, incardinati nella struttura. Contestualmente alle attività istituzionali (revisioni e pareri su campioni per prodotti a base di latte e per molluschi, sorveglianza dei casi e focolai di botulismo umano e animale, ecc.), sono state condotte le funzioni proprie dei suddetti LNR/CNR (coordinamento e supporto tecnico dei laboratori di controllo ufficiale, formazione del personale dell'SSN, organizzazione di circuiti interlaboratorio, partecipazione ai workshop annuali e ai diversi trial organizzati dai rispettivi EURL, ecc.). Sono state inoltre condotte attività di supporto alle Autorità Competenti quali la partecipazione a gruppi tecnici del Ministero della Salute (coordinamento delle attività in materia di BPL DL.vo 50/2007, valutazione dei Piani di Monitoraggio delle aree di produzione dei Molluschi bivalvi, gruppo di lavoro Commissione funghi), riunioni di esperti presso il MAE (network dei laboratori qualificati per assistere il Segretario Generale ONU in indagini relative al presunto uso di armi chimiche, tossiniche o batteriologiche) e attività ispettive e analitiche richieste dal Tribunale di Arezzo sulla tematica biogas. Le attività di ricerca si sono sviluppate attraverso la partecipazione a progetti di ricerca internazionali (Cooperazione Scientifica e Tecnologica Italia-Vietnam del Ministero Affari Esteri) e nazionali (progetto su nuovi inibitori del botulismo finanziato dal Ministero della Difesa, Convenzione Camera dei Deputati-ISS finalizzata alla valutazione della qualità degli alimenti, due progetti di Ricerca Corrente). Sono state complessivamente prodotte 9 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali e 4 su riviste nazionali. Il CNR del Botulino ha pubblicato le "Linee guida per la corretta preparazione delle conserve alimentari in ambito domestico", presentate ad un Convegno presso il Ministero della Salute.

A decorrere dal 2015 il personale e le attività del Reparto sono confluite nel Reparto Pericoli Microbiologici connessi agli Alimenti, alla cui programmazione si rimanda.

Reparto Alimentazione

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

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

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

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

Attività di ricerca

Acidi grassi e polifenoli contenuti nella dieta abituale possono modulare l'espressione genica e specifici *pathway* infiammatori e di regolazione metabolica, esercitando un'azione preventiva/terapeutica contro l'obesità e le patologie cronico-degenerative ad essa associate. Il Reparto Alimentazione ha studiato e continuerà ad approfondire gli studi su adipociti e macrofagi del tessuto adiposo viscerale umano nonché su cellule mononucleate circolanti, per identificare i meccanismi molecolari con i quali acidi grassi e polifenoli modulano processi infiammatori e dismetabolici alterati nel cancro e nella sindrome metabolica.

I programmi di educazione alimentare, attualmente diffusi nelle scuole per contrastare l'insorgenza di obesità, in genere non misurano i risultati ottenuti e coinvolgono scarsamente le famiglie. Il Reparto Alimentazione implementerà il progetto SperimentareSalute, già avviato in 5 Regioni nel 2014, per misurare l'efficacia del metodo didattico "MaestraNatura" nel raggiungimento e consolidamento di conoscenze scientifiche utili a favorire stili di vita salutari nei bambini e nelle loro famiglie e definire nuovi protocolli didattici di educazione alimentare.

Reparto Alimentazione, nutrizione e salute

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

L'attività 2014-2015 del Reparto è incentrata sullo studio degli effetti della nutrizione sulla salute umana. Più nel dettaglio, nel 2014, mediante studi *in vitro* con co-culture cellulari, è

proseguita l'attività riguardante lo studio del meccanismo d'azione 1) degli acidi grassi n-3, e in particolare dell'acido eicosapentenoico (EPA), come inibitore dell'infiammazione e modulatore della risposta immune, e 2) dei peptidi del glutine sull'infiammazione mucosale intestinale nella malattia celiaca. Per il 2015 si prevede i) l'avvio del trial clinico finanziato dal ministero della Salute e finalizzato allo studio dell'effetto dell'EPA in pazienti con sclerosi multipla e ii) lo studio dei fattori scatenanti la malattia celiaca in soggetti predisposti che consumano glutine: composizione del microbioma intestinale e infezioni virali.

Reparto Contaminanti chimici negli alimenti

Il Reparto svolge attività istituzionale sui contaminanti ambientali, da trattamento e da processo negli alimenti. Promuove ricerche inerenti la presenza di tali sostanze lungo tutta la filiera alimentare e sviluppa metodi analitici per la loro determinazione. Studia le interazioni tra matrici alimentari e sostanze utilizzate a fini tecnologici in relazione al possibile ruolo di queste ultime quali precursori nella formazione di sostanze tossiche. Mette a punto modelli sperimentali per la valutazione della sicurezza d'uso di prodotti alimentari relativamente alla presenza di contaminanti e di residui potenzialmente dannosi per la salute umana. Stima il rischio mediante la verifica dei meccanismi di trasferimento dei contaminanti dall'ambiente ai prodotti alimentari, la valutazione dell'influenza delle pratiche agrarie, dei trattamenti veterinari e dei processi tecnologici di produzione sui residui di contaminanti o sulla neoformazione di sostanze tossiche. Valuta l'esposizione a tali agenti conseguente l'ingestione di prodotti alimentari contaminati. Assolve compiti di formazione per il personale delle strutture dell'SSN e di informazione per i consumatori. Svolge attività di controllo e consulenza per le autorità sanitarie nazionali e collabora con i Laboratori di riferimento nazionale e comunitario per i residui e i contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale. Al Reparto fa capo l'LNR per gli Idrocarburi Policiclici Aromatici.

Attività di ricerca

- Sviluppo di sistemi integrati per la ricerca e la determinazione di residui di farmaci ad azione antibatterica nei prodotti alimentari di origine animale;
- messa a punto e validazione di metodologie analitiche per la determinazione di acrilammide, di IPA, esteri dell'acido ftalico, PFOS e PFOA in alimenti e acque minerali;
- individuazione di modelli per la valutazione dell'esposizione al rischio derivante da:
  - residui di antibatterici in prodotti alimentari di origine animale (specie minori);
  - acrilammide in alimenti a base amidacea cotti ad elevata temperatura. Studi di biodisponibilità dell'acrilammide neoformata negli alimenti mediante modelli animali e *in vitro*;
  - studi di caratterizzazione geografica di mieli nazionali relativamente al contenuto di IPA.

Reparto Dietetica

Il Reparto svolge attività di ricerca e controllo sui prodotti destinati ad un'alimentazione particolare e sugli integratori alimentari. Svolge attività di ricerca sull'alimentazione valutando l'apporto di nutrienti e antinutrienti degli alimenti e delle diete correlato al beneficio e/o rischio per l'uomo. Valuta la bio-disponibilità e il potenziale ruolo funzionale delle sostanze di origine vegetale. Studia le modificazioni indotte dalle nuove tecnologie sulla composizione degli alimenti e la relativa valenza nutrizionale. Svolge attività di monitoraggio, raccolta e analisi di dati sull'assunzione di alimenti, sulle abitudini dietetiche e sullo stato nutrizionale della

popolazione per valutare un eventuale rischio nutrizionale. Sviluppa metodi analitici innovativi per la ricerca e la determinazione di fattori nutrizionali e antinutrizionali. Svolge attività di formazione delle strutture dell'SSN e informazione dei consumatori, svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie.

Nel 2014 è stato portato a termine il progetto europeo PLANTLIBRA. Il Reparto ha contribuito attraverso la creazione di un network di laboratori internazionale e fornendo metodi analitici validati per la determinazione di composti bioattivi caratterizzanti alcune piante utilizzate negli integratori.

È stata svolta inoltre attività di ricerca nell'ambito di due progetti di ricerca finalizzata del Ministero della Salute. Il primo per rilevare la presenza di allergeni nei prodotti alimentari, attraverso la messa a punto di metodiche analitiche ELISA applicate al pistacchio e il secondo per valutare la qualità e l'applicabilità dei metodi di identificazione degli alimenti di origine vegetale trattati con radiazioni ionizzanti.

Reparto Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio

Il Reparto svolge attività nell'ambito dell'epidemiologia veterinaria, mirate alla prevenzione e controllo delle zoonosi e dei rischi di salute derivanti dall'interazione tra uomo e animali, al fine di ridurre l'impatto delle malattie di origine animale sulla sanità pubblica.

Il Reparto fornisce supporto tecnico e scientifico alle attività istituzionali e di ricerca del Dipartimento, in particolar modo per quanto riguarda la valutazione dei rischi sanitari biologici e chimici legati agli alimenti.

Promuove, inoltre, iniziative di formazione e divulgazione nell'ambito dell'epidemiologia veterinaria e della valutazione del rischio in sanità pubblica veterinaria e sicurezza degli alimenti, collaborando con altre strutture dell'Istituto, il Ministero della Salute, le Regioni e gli IZS.

Nel 2014 il Reparto ha svolto attività su quattro tematiche:

- rapporto con organismi internazionali (EFSA ed ECDC) sia come focal point sia in qualità di esperti per attività tecniche scientifiche e per emergenze epidemiche;
- intervento a supporto di istituzioni centrali e territoriali per emergenze connesse alla sicurezza degli alimenti, e metodi innovativi di epidemiosorveglianza nel settore delle zoonosi a trasmissione alimentare;
- ricerca su rischio di contaminazione della filiera di produzione agro-zootecnica con patogeni enterici circolanti nell'ambiente, sviluppo di strumenti e strategie per la lotta alle zoonosi, studio di modelli di esposizione dell'uomo a composti chimici presenti negli alimenti;
- formazione del personale interno su approcci metodologici alla stima dell'esposizione a composti chimici/contaminanti ambientali negli alimenti, (in collaborazione con l'ANSES) e partecipazione in qualità di docenti a corsi sul rischio zoonotico, sicurezza alimentare e antibioticoresistenza.

Reparto Invecchiamento legato all'alimentazione

Il Reparto svolge attività di ricerca sul ruolo della nutrizione e dell'esercizio fisico nel modulare i processi d'invecchiamento e le patologie croniche degenerative associate all'invecchiamento (malattie tumorali e cardiovascolari, diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa, obesità addominale). In particolare, studia i meccanismi biologici e molecolari attraverso cui diverse combinazioni di macro- e micro-nutrienti rallentano i processi d'invecchiamento primario e secondario e promuovono longevità. Svolge inoltre ricerca sui

meccanismi fisiologici e molecolari che stanno alla base della prevenzione e/o della riduzione dell'accumulo di grasso addominale indotti dall'esercizio fisico e/o dalla restrizione calorica. Svolge infine attività di educazione e promozione alla salute, di formazione di personale dell'SSN e di nuove figure professionali con conoscenze specialistiche in ambito preventivo, e di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e internazionali.

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

I compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche sulle EST e su altre malattie infettive emergenti e riemergenti degli animali, con l'obiettivo di studiarne l'eziopatogenesi, sviluppare strumenti diagnostici, elaborare possibili strategie di gestione e identificare i rischi per l'uomo. Il Reparto inoltre mette a punto metodi diagnostici per l'identificazione e la caratterizzazione dei diversi agenti eziologici e sviluppa modelli animali per la valutazione dei possibili interventi profilattici e terapeutici, anche in riferimento alle eventuali patologie umane.

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

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

Presso il Reparto operano:
- LNR per i metalli pesanti;
- EURL per gli elementi chimici in alimenti di origine animale

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

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

Nel 2014 il Reparto ha svolto attività istituzionale come EURL (elementi inorganici in alimenti di OA), come LNR (Metalli in alimenti – Residui di farmaci Veterinari - Additivi in mangimi) come coordinatore nazionale del settore degli additivi alimentari. Ha effettuato analisi di revisione in alimenti e mangimi. Ha espresso pareri tecnico-scientifici. Ha partecipato ai lavori di commissioni e gruppi di lavoro istituzionali. Ha svolto formazione a livello nazionale e regionale nel contesto dei sistemi di controllo degli alimenti. Ha proseguito le attività di ricerca nel contesto di progetti e collaborazioni con Enti nazionali e internazionali in merito a tematiche di competenza.

Reparto Microrganismi e tecnologie alimentari

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

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

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

Nel corso dell'anno 2014, il Reparto Microrganismi e Tecnologie Alimentari ha svolto attività di ricerca di base e applicata. Nel primo ambito, sono state eseguite analisi molecolari e funzionali dei plasmidi di *Clostridium botulinum* e altri clostridi neurotossigeni in relazione alla crescita e alla produzione di tossina botulinica. È stato inoltre avviato un progetto di sequenziamento genomico di alcuni ceppi di clostridi in collaborazione con l'Accademia di Scienze Mediche di Pechino. Un progetto di ricerca applicata, svolto insieme all'Università Sapienza di Roma, ha riguardato la valutazione dell'efficacia della tecnologia ultrasonica, singolarmente o in combinazione con altri fattori chimico-fisici, per l'inattivazione di clostridi patogeni per l'uomo e dannosi per le produzioni alimentari. Sono stati infine elaborati modelli *in vitro* e *in vivo* alternativi al topo per lo studio dell'attività antimicrobica esercitata da microrganismi probiotici verso patogeni alimentari.

Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina

Il Reparto svolge attività di ricerca e controllo delle micotossine e degli OGM in alimenti e mangimi. Relativamente alle micotossine effettua la valutazione del rischio da micotossine note ed emergenti; studia i sistemi di prevenzione della contaminazione e le problematiche legate alla diagnostica tramite sistemi tradizionali e innovativi. Studia inoltre modelli di campionamento e valida metodi di analisi per le micotossine (anche multianalita e/o multimatrice) nei prodotti agro-alimentari. Assolve compiti di formazione delle strutture dell'SSN e svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie. Il Reparto è sede dell'LNR per le micotossine e opera, in ottemperanza all'art. 33 del Regolamento (CE) 882/2004.

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

Nel 2014, il Reparto OGM e Xenobiotici di origine fungina, oltre alle attività istituzionali di controllo, ha svolto attività di ricerca sul tema della presenza delle micotossine in fluidi biologici di bambini autistici e di lavoratori che operano in impianti industriali a rischio, nei

prodotti alimentari destinati ai soggetti celiaci, ai prodotti alimentari destinati all'infanzia, e nella granella di mais ricercando una associazione con le difettosità.

Relativamente agli OGM, nel 2014, ha svolto una attività di ricerca finalizzata alla valutazione della sicurezza d'uso e della tracciabilità dei prodotti alimentari e dei mangimi attraverso studi di sorveglianza post-marketing e monitoring delle attività di autocontrollo aziendale, alla definizione di piani di campionamento *ad hoc* e alla messa a punto di metodologie analitiche innovative per la determinazione quali/quantitativa degli organismi geneticamente modificati presenti nei prodotti alimentari e nei mangimi.

Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti

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

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

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

Nel corso del 2014, il Reparto Pericoli Microbiologici connessi agli Alimenti ha svolto attività istituzionale e di ricerca nell'ambito delle tematiche di competenza. In particolare l'attività istituzionale ha riguardato analisi di revisione, pareri richiesti dal Ministero della Salute e da strutture dell'SSN, partecipazione a commissioni del Ministero della Salute e a gruppi di lavoro del Comitato Nazionale per il *Codex Alimentarius*. Ha proseguito l'attività di sorveglianza della listeriosi umana in risposta alle richieste dell'ECDC. Ha coordinato, su richiesta del Ministero della Salute, un gruppo di lavoro formato da esperti di tutti gli IZS per l'elaborazione di un "Protocollo tecnico per l'effettuazione dei controlli microbiologici sugli alimenti e l'interpretazione e gestione degli esiti analitici". Ha partecipato, con altri esperti dell'ISS, alla task force istituita dal Ministero della Salute per la gestione dell'emergenza dovuta ai casi di Epatite A trasmessa con i frutti di bosco in Italia. Ha partecipato al gruppo di lavoro interdipartimentale sulla problematica delle acque irrigue. Per quanto riguarda il lavoro di ricerca ha pubblicato 9 lavori su riviste internazionali.

Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche

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

La missione del Reparto è contribuire alla conoscenza scientifica per sviluppare nuovi strumenti di sorveglianza e profilassi per ridurre il rischio e l'impatto delle zoonosi batteriche sulla salute pubblica. In particolare, le attività di ricerca sono state finalizzate alla caratterizzazione dell'interazione patogeno-ospite, con particolare riferimento alla valutazione dei caratteri di virulenza del primo e della risposta immunitaria del secondo. Questo approccio, che sarà continuato anche nel 2015, costituisce le basi culturali per definire nuovi o più efficaci strumenti nel campo della diagnosi e della profilassi delle zoonosi batteriche oggetto d'interesse (brucellosi, carbonchio ematico, salmonellosi e tubercolosi) e fornisce i risultati che costituiscono il prodotto del reparto attraverso il quale si concretizza la sua vocazione traslazionale.

Reparto Tossicologia alimentare e veterinaria

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

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

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

Attività di valutazione del rischio tossicologico

- EFSA: Panel Pesticidi-PPR, Network for Risk Assessment of Nanotechnologies, Working Groups: Vitamins and Trace Elements in Feeds, Emerging Risks.
- OECD: aggiornamento delle linee guida per i test tossicologici, in con particolare per gli interferenti endocrini.
- ECHA: tossicità riproduttiva di borati e metanolo.

Attività di ricerca (riferimento a pubblicazioni del 2014)

- interferenti endocrini: studi integrati tossicologici-epidemiologici (Caserta *et al.*, Fucic & Mantovani, La Rocca *et al.*); sostanze naturali (Lorenzetti *et al.*, Smeriglio *et al.*)

- nuove strategie di sicurezza alimentare: Paesi europei (Frazzoli et al., Taruscio *et al.*, Vin *et al.*); Paesi in via di sviluppo (Proietti *et al.*, Pouokam *et al.*); interazioni contaminanti-nutrienti (La Rocca *et al.*, Rachid *et al.*).
- nanotossicologia: caratterizzazione della tossicocinetica e degli effetti (Gonzalez *et al.*, Rossi *et al.*, Tassinari et al., van Kesteren *et al.*)

Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti

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

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

L'attività nel 2014 è stata in gran parte finalizzata ai compiti di Laboratorio Europeo e Nazionale di Riferimento per *Escherichia coli*: coordinamento dei LNR degli Stati Membri UE e, a livello nazionale, dei laboratori responsabili del controllo ufficiale degli alimenti, organizzazione di test analitici comparativi tra questi laboratori, supporto tecnico-scientifico alla CE e al Ministero della Salute, indagini diagnostiche su pazienti con sospetta infezione da VTEC, in particolare casi di sindrome emolitico uremica. Sono state inoltre condotte ricerche sui meccanismi di virulenza delle infezioni da VTEC e sull'evoluzione dei principali cloni circolanti in Italia.

Reparto Zoonosi virali

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

Attività di ricerca

- Studio di virus dell'epatite E (HEV) e rotavirus:
  - Allestimento di ELISA per anticorpi anti-HEV umani e animali, utilizzando antigene capsidico ORF2 ricombinante clonato da un HEV suino di genotipo 3.

- Determinazione del rilascio di HEV g3 (RT-PCR) e di siero-prevalenza anticorpale anti-HEV in >10% di cervi selvatici Italiani.
- Determinazione di bassa sieroprevalenza anti-HEV in conigli allevati e da compagnia.
- Identificazione di RNA genomico di HEV g3 in salsicce di suino al consumo (>10%).
- Conferma di correlazione genetica tra HEV da suino (campioni clinici e salsicce) e cervo con isolati umani Europei.
- Sorveglianza molecolare e genotipizzazione di rotavirus da casi pediatrici Italiani (collaborazione con RIVIB), confermando la preponderante circolazione di genotipi virali "classici".
- Filogenesi di ceppi classici e non-comuni di rotavirus, da casi pediatrici, adulti e ambiente, dimostrando evoluzione per mutazione, riassortimento genico e trasmissione zoonotica, e importazione di ceppi da Paesi Europei ed extra-UE.

DIPARTIMENTO DI TECNOLOGIE E SALUTE

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

Ricerca e sperimentazione

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

Controllo, consulenza e formazione

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

Resoconto attività 2014

Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti

Attività di ricerca, istituzionale e di controllo

- Radioprotezione:
  - partecipazione come referente per l'ISS in qualità di partner, membro del Bureau e tesoriere dalla piattaforma europea MELODI (*Multidisciplinary Europen Low Dose Initiative*, http://www.melodi-online.eu/) per: la realizzazione della Strategic Reseach Agenda (SRA), l'organizzazione di Workshop dedicati e per attività di coordinamento con altre piattaforme europee (ALLIANCE, NERIS; EURADOS).
  - partecipazione al *Working Group Infrastructure* di MELODI per individuare le necessità e i criteri di selezione di infrastrutture (*facility* di irradiazione, bio-banche, coorti, piattaforme per analisi genomica, proteomica,...) di interesse per la ricerca europea in radioprotezione.

- partecipazione al *Network di Eccellenza* (NoE) europeo DoReMi (*Low Dose Research towards Multidisciplinary Integration*, http://www.doremi-noe.net/about_doremi.html/): in particolare partecipazione a *Workshop* programmatici e realizzazione tramite il progetto LIBIS, in collaborazione con il Reparto MSC, di una facility per esposizioni protratte a basse dosi di raggi gamma di cellule in coltura.
- partecipazione alle attività del Progetto Europeo OPERRA (*Open Project for the European Radiation Research Area*) nell'ambito del Programma EURATOM "*Nuclear Fission, Safety and Radiation Protection*". In particolare, partecipazione al task Group 4.3.2 che ha lo scopo di elaborare un questionario rivolto ai possibili *stakeholder* attivi nel settore della radioprotezione per la raccolta di indicazioni utili ad identificare le priorità di ricerca; partecipazione al processo di elaborazione della seconda OPERRA call (dicembre 2014).
- a seguito del mandato all'ISS di *Program Manager* da parte del Ministero della Salute, partecipazione all'*European Joint Programme* (EJP) "CONCERT" (*Concerted Program for Integration of Radiation Protection Research*), sottomesso a ottobre 2014 e attualmente in fase di valutazione da parte della EC-EURATOM.
- progetto Silenzio Cosmico (finanziato dal Centro Fermi e dall'INFN) finalizzato allo studio degli effetti delle condizioni di fondo ambientale di radiazioni ionizzanti sul metabolismo e sulla risposta biologica ad agenti genotossici in sistemi sperimentali *in vitro*; il progetto è svolto nell'ambito di una collaborazione con i LNGS-INFN, l'Università de L'Aquila, il Centro Fermi e la *Flinders University*, Adelaide, Australia;
- partecipazione al panel di esperti per il recepimento della nuova "Direttiva europea (*Basic Safety Standards Directive*, BSS) sulle norme fondamentali di sicurezza per la protezione dalle radiazioni ionizzanti" (coinvolgimento del Reparto nel Gruppo di Lavoro relativo agli aspetti medici).

– Ottimizzazione dell'impiego delle radiazioni in campo medico:
  - studio dei meccanismi di risposta radiobiologica a fotoni e a particelle cariche di linee di cellule staminali tumorali (derivate da biopsie di pazienti con glioblastoma multiforme) e da tessuto sano nell'ambito dell'esperimento RADIOSTEM finanziato dall'INFN, svolto in collaborazione con il Dipartimento di EOMM. Gli esperimenti sono condotti con fasci di protoni e ioni carbonio presso i Laboratori Nazionali del Sud-INFN e con fasci terapeutici presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO, http://www.cnao.it/index.php/it/);
  - collaborazione con l'IFO-IRE per la caratterizzazione radiobiologica in funzione del rateo di dose dell'acceleratore lineare per radioterapia TrueBeam, per l'ottimizzazione dei piani di trattamento oncologico con il sistema *standard flattened filtered beams and flattening filter-free* (FFF) *beam*; esperimenti effettuati utilizzando come riferimento la linea cellulare murina V79 e cellule staminali da glioblastoma multiforme;
  - partecipazione al progetto TOP-IMPLART, finanziato dalla Regione Lazio, per la realizzazione di un acceleratore per terapia con protoni: attività mirata alla progettazione e realizzazione della linea di fascio per radiobiologia e alla caratterizzazione del fascio nelle diverse condizioni sperimentali;
  - completamento dello studio relativo all'individuazione di biomarcatori di esposizione e di radiosensibilità ematologica in pazienti trattati con terapia radio metabolica per cancro alla tiroide in collaborazione con i colleghi del Policlinico Gemelli.

Reparto Bioingegneria cardiovascolare

Nel Reparto di Bioingegneria cardiovascolare viene portata avanti una campagna di misure in laboratorio tendente a valutare i rischi per il paziente portatore di dispositivi medici impiantabili attivi (pacemaker, defibrillatori, neuro stimolatori, elettrocateteri ecc.) derivanti

dall'ambiente elettromagnetico caratteristico di una struttura sanitaria (sorgenti RFID, WIFI, RMN ecc.), è ripreso lo studio della funzione del sistema nervoso autonomo con metodo non invasivo attraverso l'analisi delle fluttuazioni spontanee di alcune grandezze cardiovascolari e *imaging* fMRI; è continuata, per conto del Ministero della Salute, una attività ispettiva di sorveglianza e vigilanza sul mercato, dei fabbricanti di dispositivi medici. Il Reparto è inoltre coinvolto nell'attività di certificazione CE, nell'ambito dell'organismo notificato 0373 sezione TESA, per pacemaker, neurostimolatori, programmatori.

Reparto Biomateriali e materiali contaminanti

- Nel 2014 il Reparto di BMC ha proseguito la collaborazione con l'Università Sapienza di Roma, Facoltà Medicina e Ingegneria, con l'Università TorVergata di Roma, Facoltà Ing. Medica e Medicina, con l'Università Cattolica S. Cuore, Facoltà Medicina e con l'Università Trieste, Facoltà Medicina, nell'ambito delle attività degli Accordi di Ricerca. In particolare, è stato pubblicato un articolo in un libro, in collaborazione con la Facoltà di Ingegneria della Sapienza per la caratterizzazione morfologica tridimensionale di osso sano e patologico in comparazione con metodiche ad Elementi Finiti.
- Sono terminati i lavori di tesi in collaborazione con la Facoltà di Medicina dell'Università TorVergata e anche i lavori della tesi in collaborazione con l'Università Cattolica S. Cuore. Tali ricerche sono state eseguite anche con la collaborazione della Fac. di Medicina dell'Università di Trieste.
- È proseguita l'attività di ricerca in collaborazione con la Fac. di Medicina Veterinaria dell'Università di Teramo per la valutazione della rigenerazione ossea di scaffold innovativi drogati con cellule staminali di origine animale, inseriti in modello animale ovino.
- Si è conclusa la collaborazione con il Dipartimento di Scienze, Università degli Studi "Roma Tre" sulla definizione e sull'analisi microtomografica 3D dell'anatomia delle strutture ossee dell'apparato di riproduzione dei primati.
- È iniziato lo studio sulla caratterizzazione microtomografica di elettrocateteri per pacemakers nell'ambito di un progetto di Ricerca Finalizzata 2012, giovani ricercatori, del Ministero della Salute.
- È proseguita la collaborazione con il Dipartimento EOMM, Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche, per lo studio degli effetti delle terapie oncogeniche su animale e sull'utilizzo di strumentazione microCT per prove *in vivo* e *in vitro*.
- Sono iniziati i lavori nell'ambito del progetto di Ricerca Finalizzata 2012 con il Dipartimento SPVSA, sugli aspetti etici e screening della popolazione affetta da sclerosi multipla.
- Nel 2014 si è svolta l'attività programmata nell'ambito della Certificazione Europea e dei compiti ispettivi nell'ambito della sorveglianza per l'approvazione del Sistema di Garanzia della Qualità della produzione di DMIA.
- In questo anno è stata svolta, con il Dipartimento Farmaco e l'AIFA, l'attività di controllo per la contaminazione da corpi estranei dei farmaci tramite microscopia elettronica a scansione (SEM). Mentre con il Dipartimento AMPP è stata svolta l'attività di sorveglianza del mercato riguardante giocattoli e prodotti di consumo nell'ambito della valutazione di prodotti prelevati dal mercato e dalle dogane.
- Sono stati emessi diversi pareri, di competenza, sulla sperimentazione animale in base all'art. 31 del DL.vo 26/2014.

Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative

- Nel campo della bioingegneria cardiovascolare, la collaborazione con la cardiochirurgia dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma nello studio della connessione cavopolmonare

totale (circolazione Fontan) nei pazienti univentricolari ha permesso l'uso di pompe assiali per sostenere la circolazione sistemica e polmonare mediante studi *in vivo* su animale e in silico. In particolare tre pazienti (2 sindromi di Duchenne e una sindrome da piccoli vasi) hanno poi usufruito dei risultati della ricerca avendone la vita salva.

- Caratterizzazione fluidodinamica, sia sperimentale che computazionale, dei dispositivi impiantabili per il sistema cardiovascolare. Tali dispositivi, essendo sempre a contatto con il sangue, richiedono un'accurata caratterizzazione delle loro proprietà di biocompatibilità, fra le quali una grande rilevanza hanno trombogenicità ed emolisi, strettamente associate alla fluidodinamica del dispositivo; il parametro studiato stato il tensore di Reynolds degli stress (*Shear Stress*).
- Sempre in linea con la tradizione del Reparto, si intende continuare la valutazione dell'uso di protesi e ortesi per l'assistenza sanitaria, anche tramite l'uso di dispositivi indossabili (wireless) sensorizzati, anche sviluppati presso il Reparto. È stata messa a punto una valigetta, kit di analisi delle prestazioni nel passo su superfici varie
- Studio del telemonitoraggio di pazienti con varie morbilità (scompenso cardiaco, BPCO, Alzheimer) con applicazioni alla ASL Roma D. Sono stati seguiti dopo organizzazione congiunta con la Raider onlus e il CAD della ASL Roma D 33 pazienti riducendo gli accessi al pronto soccorso.
- Continuazione delle attività nel campo dell'ingegneria dei tessuti e nanotecnologie con la messa a punto di nuova strumentazione.
- Continuazione delle attività nel campo della bioinformatica, in collaborazione con Dipartimento MIPI e Centro CNAIDS.

Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti

Missione

- Valutazione e ottimizzazione della dose di radiazioni ionizzanti (RI), attraverso sviluppo e utilizzo di metodi sperimentali, in ambienti di vita, di cura e di lavoro: radioprotezione del paziente in radioterapia e radiologia interventistica; ottimizzazione delle terapie con RI; studi epidemiologici per la stima del rischio da RI; risposta sanitaria all'uso accidentale o ostile delle RI; ottimizzazione dei trattamenti industriali con RI di alimenti, farmaci e presidi biomedici; esposizioni di *imaging* a scopo non medico.

Attività di ricerca

- Sviluppo, caratterizzazione e uso di sistemi e metodi dosimetrici per: tecniche avanzate di radioterapia, quali IMRT e adroterapia (TOP/IMPLART); studi epidemiologici in popolazioni esposte a basse dosi (EU-SOLO, EURADOS-WG10); risposta all'uso accidentale o ostile delle RI (EU-RENEB, EURADOS-WG10; grants dell'NIH–EPR Pilot Center; WHO-BIODOSNET); effetti delle basse dosi di RI (EU-OPERRA, Platform MELODI); dose ambientale negli esperimenti di radiobiologia presso la Major Research Infrastructure-LN-INFN Gran Sasso (INFN "Silenzio Cosmico").
- Implicazioni radio protezionistiche per: pazienti e operatori nella radiologia interventistica (EURADOS WG12); esposizioni di *imaging* a scopo non medico; impianti dedicati al trattamento radiogeno di farmaci, alimenti e dispositivi biomedici.
- Coordinamento GS Assicurazione di Qualità in Radioterapia. Revisione ISTISAN 02/20.
- Collaborazione con strutture sanitarie e Protezione Civile per la risposta sanitaria a emergenze radiologiche.
- Estensione dei protocolli operativi per controlli ufficiali di identificazione di alimenti irradiati (Ricerca finalizzata, Ministero Salute).

- Progetto per la realizzazione presso l'IRCCS di Candiolo di un CRN di Termoterapia Oncologica ("Il cancro e il calore").
- Spettroscopia EPR: Stress ossidativo in sistemi cellulari a basse dosi RI. Metallo proteine. Sviluppo di marker di melanoma.
- Partecipazione al GL ISS per la taratura della sorgente Cs-137.
- Supporto ad attività del dipartimento per misure di dosimetria.
- Partecipazione a comitati editoriali degli Annali ISS e di riviste internazionali.
- Coordinamento gruppo ISO SC2/TC85 Biodosimetry.
- Attività di controllo
- GL (Ministero Salute, IZS Puglia e Basilicata, ISS) per la "Pianificazione dei controlli ufficiali di alimenti e loro ingredienti trattati con RI".
- Gruppo di esperti per il recepimento della Direttiva 2013/59/Euratom sulle norme fondamentali per la protezione dalle RI.
- Consulenza/Pareri: autorizzazione in deroga all'art.4, comma 3 (art. 9, comma 1, del DL.vo 116 del 27/1/1992); domande di conferimento della qualifica di "sorgente riconosciuta" (art. 26 del DL.vo 230/1995 e s.m.i.); richieste di enti locali preposti al controllo degli alimenti irradiati.

Attività di docenza

- Scuola Specializzazione Fisica Medica (Università Sapienza, Roma); Master II livello "Protezione da Eventi CBRN" (Tor Vergata, Roma); revisione tesi di dottorato, master e scuole di specializzazione nazionali e internazionali.

Reparto Fisica e tecnologie nucleari per la salute

- È proseguita, nell'ambito del progetto TOP-IMPLART in collaborazione con ENEA e ospedale Regina Elena (IFO), l'attività di sviluppo e implementazione del primo acceleratore lineare di protoni e sue componenti per uso in radioterapia oncologica e radiobiologia.
- Continuazione del progetto MBI (*Molecular Breast Imaging*) per la messa a punto di un sistema di *imaging* molecolare per scintimammografia con brevetto ISS, per diagnosi precoce di tumori alla mammella.
- Prime misure di fotoni di radiazione di frenamento per *imaging* quantitativo nell'ambito del progetto MetroMRT per la determinazione accurata della dose (SPECT quantitativa, progetto MetroMRT) rilasciata in brachiterapia.
- Caratterizzazione di camere in tecnologia GEM per tracciatore di particelle cariche in esperimenti dedicati allo studio dei componenti dei nuclei atomici, con interessanti prospettive di applicazioni mediche.
- Partecipazione alla Commissione esame Esperto Qualificato e al *Committee on Radiation Protection and Public Health* del OECD/NEA. Supporto alle attività di certificazione del Centro Nazionale di Adronterapia Oncologica (CNAO) di Pavia.

Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali

Attività di ricerca

- Applicazione delle nanotecnologie per il delivery di agenti con potenziale attività terapeutica e per lo studio di nanomateriali impiegati in campo biomedico mediante studi ultrastrutturali, *in vitro*, ed *ex vivo* (in collaborazione con Istituto di Metodologie Chimiche del CNR di Roma; Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell'Università di Tor Vergata, Roma).

- Messa a punto di procedure standardizzate per la valutazione *in vitro* della tossicità di nanomateriali su colture cellulari (nell'ambito dell'Accordo di Collaborazione tra il Ministero della Salute e l'ISS avente per oggetto lo sviluppo e l'applicazione di metodi di protocolli di prova a supporto dell'attività di vigilanza dei dispositivi medici portatori di nanostrutture e del Progetto Europeo Q-Nano Infrastructures).
- Valutazione della nanotossicità e del destino intracellulare mediante analisi ultrastrutturale di nanostrutture a base di grafene, micro/nanostrutture a base di lisozima, polimeri biocompatibili, nanoparticelle di ossido di zinco, nanoparticelle di oro e nanotubi di carbonio. [In collaborazione con: Dipartimento di AMPP (ISS); *Joint Research Centre* (Ispra); Centro di Ricerca sulle Nanotecnologie applicate all'Ingegneria (CNIS) e Laboratorio di Nanotecnologie e Nanoscienze – (SSNlab) dell'Università Sapienza di Roma; Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell' Università di Tor Vergata, Roma].
- Messa a punto di nanodispositivi per la rigenerazione tissutale su modelli *in vitro* ed *ex vivo*: studi di caratterizzazione al microscopio elettronico a trasmissione di nanostrutture di titanio e silicio (In collaborazione con il Dipartimento di Fisica, Università di Trento)
- Analisi degli effetti di agenti xenobiotici e/o sostanze naturali (liberi e/o veicolati da nanocarriers) su colture 3D di carcinoma mammario mediante indagini ultrastrutturali e biochimiche. [In collaborazione con: Istituto de Investigaciones Biomedicas-Universidad Autonoma di Madrid; Centro di Ricerca sulle Nanotecnologie applicate all'Ingegneria (CNIS) e Laboratorio di Nanotecnologie e Nanoscienze – (SSNlab) dell' Università Sapienza di Roma; Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell' Università di Tor Vergata, Roma]
- Studio del meccanismo di azione e dell'attività farmacologica di sostanze di origine naturale, animale e vegetale, su modelli *in vitro* ed *ex vivo* mediante indagini ultrastrutturali e biochimiche. [In collaborazione con: Dipartimento MIPI (ISS); Dipartimento di Scienze Biochimiche dell'Università Sapienza; Istituto di Metodologie Chimiche del CNR di Roma; Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive dell'Università Sapienza di Roma; Istituto di Microbiologia Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma; Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare (Università Cattolica di Roma); Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell'Università di Tor Vergata, Roma; Centro di Ricerca per la frutticoltura; Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute di Università di Camerino; Dipartimento del Farmaco (ISS)].
- Studio della biologia delle cellule tumorali staminali di glioblastoma [In collaborazione con: Dipartimento Ematologia, oncologia e medicina molecolare (ISS); Biologia delle Cellule Staminali Neurali, Fondazione San Raffaele del Monte Tabor, Milano].
- Indagini funzionali e ultrastrutturali su cellule eucariotiche e procariotiche, agenti patogeni, e campioni *ex vivo* provenienti da donatori sani e/o pazienti affetti da patologie a varia eziologia [In collaborazione con Istituto di metodologie chimiche del CNR di Roma; Dipartimento di EOMM (ISS); SBGSA (ISS); Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive dell' Università Sapienza di Roma].

Reparto Modelli sistemi complessi e applicazione alla stima dei rischi

Missione

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Valutazione di tecniche speciali per Radioterapia (IMRT, Tomoterapia) attraverso la realizzazione di modelli computazionali (tecniche di simulazione Monte Carlo).

- Attività di consulenza per la tutela della salute pubblica anche in collaborazione con altri enti che si occupano di radiazioni a fini medici e ambientali.
- Aspetti fisico-computazionali legati all'uso delle radiazioni non ionizzanti in campo medico (*High-intensity focused ultrasound*, HIFU).
- Dosimetria computazionale per valutazioni radioprotezionistiche delle radiazioni.
- Sviluppo di modelli matematici e tecniche di simulazione per studi radiobiologici legati agli effetti delle basse dosi di radiazione.
- Progettazione e realizzazione di sistemi elettronici digitali di controllo, di chip elettronici (VLSI), chip neuromorfi e realizzazione di sistemi di calcolo *ad hoc* per applicazioni con necessità computazionali elevate.
- Sviluppo di modelli matematici e computazionali per lo studio dei sistemi neuronali *in vivo* e *in vitro*.
- Tecniche, algoritmi e modelli per l'analisi dei dati sperimentali in elettrofisiologia.
- Studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA.

Attività di ricerca

- Dosimetria computazionale e sviluppo di metodi di calcolo per applicazioni sanitarie:
  - Progetto Monte Carlo-INFN e Progetto *Eurados-Computational Dosimetry*: responsabilità Task LINAC (*LINear Accelerator simulation*).
- Modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane:
  - Responsabilità Task LIBIS (Low dose/dose rate gamma Irradiation facility for *In vitro* BIological Systems) nell'ambito del Network of Excellence DoReMi (Low Dose Research for Multidisciplinary Integration).
- Studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi:
  - Progetto EU CORONET; realizzazione e test di sistemi di registrazione-stimolazione (*closed-loop*);
  - Progetto EU CORTICONIC e Progetto DYNAMOCORTEX II: Dynamic and Modulation of Cortical Network Rhythms in different brain states;
  - Progetto Italia-USA BRUCOS sviluppo di griglie per registrazione e stimolazione in superficie corticale.
- Studi di modelli teorici di sistemi complessi:
  - Iniziative specifiche DISCOSYNP (Disorder and Complex Systems and Nonequilibrium Phenomena) e MI41dell'INFN.

Attività istituzionale, di controllo e formazione

- Partecipazione alla istruttoria per il recepimento della direttiva 2013/59/EURATOM sulle norme fondamentali di sicurezza per la protezione contro i pericoli derivanti dalle esposizioni alle radiazioni ionizzanti (BSS).
- Sono state seguite tesi di laurea specialistica, di dottorato di ricerca e tesi/tirocinii di specializzazione post-laurea.
- È stata svolta attività didattica in modo continuativo presso:
  - la Scuola di Specializzazione in Fisica Medica dell'Università Sapienza di Roma (Tecniche computazionali di simulazione Monte Carlo per applicazioni mediche);
  - il Dipartimento di Fisica dell'Università Sapienza di Roma (Corso Reti Neurali per laurea magistrale).

Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale

- Analisi tramite approcci multidisciplinari (microbiologici, biochimici, molecolari eultrastrutturali) dell'attività antivirale della lattoferrina bovina e di peptidi da essa derivati su diversi sistemi virus-cellula.

- Progetto finanziato Peptides from lactoferrin as new therapeutic agents against influenza virus infection.
- Registrazione Brevetto Italiano No. 0001408732 "Peptidi della Lattoferrina per l'uso come inibitori ad ampio spettro dell'infezione da virus dell'influenza" (3 luglio 2014).
- Valutazione degli effetti della lattoferrina bovina sulle proprietà patogene (adesione, invasione, traslocazione, sopravvivenza nei macrofagi, produzione di biofilm) di ceppi di *E. coli* appartenenti al pathovar AIEC (*Adhesive Invasive E. coli*) isolati da pazienti pediatrici affetti da Crohn o colite ulcerosa. Analisi della modulazione della risposta infiammatoria da parte della lattoferrina bovina in presenza o assenza di batteri.
- Progetto finanziato "Lattoferrina bovina e malattie infiammatorie croniche intestinali".
- Ricerche volte all'ottimizzazione della biocompatibilità di materiali nanostrutturati costituenti i dispositivi medici.
- Progetto finanziato "Novel nanostructured coating for dental implants and prostheses with high osseointegration efficiency".
- Studi sugli effetti dell'interazione di nanoparticelle ingegnerizzate con proteine dell'immunità naturale e con sistemi *in vitro*. Valutazione degli effetti dell'esposizione a nanoparticelle ingegnerizzate sulla suscettibilità alle infezioni batteriche e virali.
- Caratterizzazione e identificazione di agenti patogeni e di fattori di virulenza tramite immunoelettromicroscopia anche in collaborazione con altri Dipartimenti dell'ISS e con altre Istituzioni.
- Valutazione di pratiche di autorizzazione in deroga per l'uso di modelli animali riguardanti tematiche di competenza del Reparto e verifiche CE di dispositivi medici non attivi.

Reparto Radiazioni non ionizzanti

Sono proseguite le attività di valutazione dei rischi connessi alle esposizioni di popolazione e lavoratori alle radiazioni non ionizzanti negli ambienti di vita e di lavoro, con particolare riferimento alle esposizioni ai campi elettromagnetici nelle strutture sanitarie, alle esposizioni a luce blu emessa da sistemi di illuminazione pubblica a LED, alle esposizioni alle radiazioni non ionizzanti nell'ambito di trattamenti estetici.

Conclusi due studi epidemiologici sui rischi per la salute connessi alle esposizioni residenziali ai campi magnetici a bassa frequenza.

Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute

Attività di ricerca

- Valutazione dello stato di salute delle popolazioni dei Comuni sedi di impianti nucleari italiani: analisi dati di mortalità, stima dei casi attesi per diverse ipotesi di esposizione e confronto con gli altri studi epidemiologici (progetto co-finanziato dal CCM; 2 rapporti scientifici inviati al Ministero della Salute).
- Piano Nazionale Radon per la riduzione del rischio di tumore polmonare in Italia, seconda fase di attuazione: attività di ricerca varie, tra cui: 1) stima della mortalità per tumore polmonare attribuibile all'esposizione al radon nelle Regioni italiane; 2) coordinamento e supporto alle attività svolte dalle Regioni (progetto co-finanziato da Ministero Salute; 2 rapporti scientifici inviati al Ministero della Salute, 2 rapporti inviati alle Regioni).
- Valutazione dell'esposizione complessiva professionale e non professionale dei lavoratori alla radioattività naturale sul territorio italiano: coordinamento seconda indagine nazionale sull'esposizione al radon nelle abitazioni e inizio analisi dati (progetto co-finanziato da Telecom).

- Esposizione a radon e radiazione gamma in alcuni Paesi europei (Serbia, Kossovo, Macedonia): collaborazione alla pianificazione, realizzazione e analisi dati di alcune survey (4 pubblicazioni su riviste internazionali).
- Protezione dal radon nei Paesi Europei: 1) valutazioni unbiased delle esposizioni e stima della mortalità per tumore polmonare attribuibile all'esposizione al radon per fumatori e non fumatori; 2) sviluppo e valutazione critica di policy (2 pubblicazioni su riviste internazionali).
- Collaborazione a studio epidemiologico italiano sui fattori di rischio per leucemie infantili e neuroblastomi (2 pubblicazioni su rivista internazionali).
- Partecipazione al progetto IAEA-MODARIA relativamente ai NORM (Naturally Occurring Radioactive Materials).
- Valutazione dell'impatto radiologico dei residui industriali usati nei materiali da costruzione anche nell'ambito della EU COST Action NORM4Building (1 pubblicazione su rivista internazionali).
- Partecipazione al progetto INFN "Silenzio cosmico".
- Sviluppo di modelli per la stima dellla dose da radiazione gamma emessa da materiali da costruzione (1 pubblicazione su rivista internazionali).

Attività internazionali

- Consulenza in radioprotezione: partecipazione al gruppo di esperti (due per ogni Stato) previsto dall'art.31 del Trattato Euratom (due riunioni a Lussemburgo).
- Consulenza per normative internazionali: contributo all'elaborazione del regolamento europeo su livelli massimi di radioattività in alimenti in caso di incidenti nucleari.
- Consulenza su radioprotezione e ricerca: deputy del rappresentante italiano al Comitato di programma di Horizon 2020, sezione Euratom/Fission (2 riunioni a Brussels e 1 in Italia).
- Formazione e consulenza in radioprotezione: 1) partecipazione al progetto europeo *Training Schemes on Nuclear Safety Culture* (TRASNUSAFE)", 2) partecipazione al network IAEA-ENVIRONET-In Situ, al network EAN-NORM e al Working Group ALARA Culture; 3) collaborazione con il CEN/TC 351/WG3 *Dose assessment of emitted gamma radiation* (varie riunioni).
- Radioprotezione (radon): consulenza per l'IAEA e la WHO sulle *radon survey* e sulla protezione dai rischi sanitari da esposizione al radon (due workshop in Europa e uno in Sud America; una guida tecnica IAEA).

Attività nazionali

- Coordinamento del Piano Nazionale Radon (dal 2005): 1) gestione dell'Archivio Nazionale Radon, 2) attivazione del sito web www.iss.it/radon, 3) elaborazione di schede tecniche per sistemi di prevenzione dell'ingresso del radon nei nuovi edifici, 4) elaborazione di linea guida per indagini sulla distribuzione territoriale del radon indoor (diversi rapporti inviati al Ministero Salute e alle Regioni).
- Consulenza su normative in radioprotezione: 1) collaborazione al recepimento interministeriale della Direttiva 2013/59/Euratom sulla radioprotezione, tramite: partecipazione al gruppo redazionale, coordinamento dei GdL sul radon e sui NORM, partecipazione al GdL su protezione dei lavoratori, al GdL su protezione della popolazione, al GdL su emergenze radiologiche e nucleari (14 riunioni); 2) collaborazione col Ministero della Salute al recepimento della Direttiva 2013/51/Euratom su radioattività in acque destinate al consumo umano (11 riunioni).
- Monitoraggio della radioattività in Italia: collaborazione con ISPRA e varie ARPA per l'elaborazione di linee guida in materia, tramite coordinamento della task su valutazione

delle dosi, partecipazione alle task su acque potabili, NORM, radon (elaborazione linee guida per ognuna delle task.
- Consulenza (alla Protezione Civile) su emergenze radiologiche e nucleari: partecipazione a esercitazione di incidente simulato, come componenti del CEVaD (Centro di Elaborazione e Valutazione Dati nelle emergenze radiologiche e nucleari).
- Formazione su radon: organizzazione corso nazionale (di 2 giorni) sulla protezione dai rischi da esposizione al radon alla luce della nuova direttiva europea, rivolto al personale ASL.
- Consulenza (alle Regioni e al Ministero Salute) su: problematiche di radioprotezione connesse ai poligoni militari.
- Consulenza (alle Regioni e al Ministero Interno) su: problematiche di radioprotezione connesse a depositi di materiale NORM (fosfogessi).
- Consulenza (ai NAS) su: problematiche di radioprotezione connesse a discariche.
- Consulenza a Ministero Salute per elementi di risposta a interrogazioni parlamentari su: esposizione al radon.
- Pareri alle Regioni su: radioattività in acque potabili, proposta di legge regionale sul radon nelle abitazioni.
- Pareri all'autorità giudiziaria su: esposizione di lavoratori a radon.
- Consulenza (al Ministero Salute) su: "Rapporto 2012-2013 sullo Stato Sanitario del Paese", capitolo "Radiazioni".
- Consulenza (a ISPRA) su: 1) criteri per la localizzazione di un deposito superficiale di smaltimento dei rifiuti radioattivi a bassa e media attività; 2) Annuario 2013 dati ambientali; 3) X Rapporto sulla Qualità dell'ambiente urbano.

Reparto Tecnologie fisiche in biomedicina

Nell'ambito della missione del Dipartimento di TES, il Reparto svolge attività di ricerca, istituzionale e di controllo nei seguenti ambiti:

- Metabolomica con spettroscopia 1H NMR di sistemi modello *in vitro* (cellule staminali normali e tumorali) per un approccio innovativo nella comprensione del metabolismo delle cellule staminali che permetta, stabilendo una correlazione tra parametri biologici e dati clinici, una migliore previsione del livello di aggressività del tumore e nuove opportunità per terapie modellate sul paziente:
  - Identificazione e caratterizzazione di cluster metabolici per 47 linee di cellule staminali tumorali da reperti chirurgici di Glioblastoma multiforme (*Glioblastoma Stem cells*, GSC). Collaborazione con EOMM.
  - Identificazione e prima assegnazione in spettri NMR dell'alfa-aminoadipato e correlazione dei dati NMR con *Overall Survival e Progression Free Survival*. Collaborazione con EOMM.
  - Studio dell'organizzazione e risposta bioenergetica di cellule GSCs (selezionate sulla base della loro appartenenza ai cluster metabolici) e relativi mezzi di coltura dopo stimolo con modulatori della fosforilazione ossidativa e della glicolisi anaerobica (oligomicina e desossiglucosio). Collaborazione con EOMM.
  - Analisi ultrastrutturali delle GSCs dopo stimolo con oligomicina e desossiglucosio per monitorare alterazioni della attività e della struttura mitocondriale in collaborazione con il Reparto MUTIA (TES) e con EOMM.
- Studio degli effetti di radiazioni ionizzanti di diversa qualità (raggi X, fasci di protoni e di adroni) su pathways metabolici di cellule (tumorali; staminali normali e staminali tumorali) e relativi mezzi di cultura con particolare riferimento al metabolismo energetico:

- Studio dei meccanismi di risposta metabolica a fotoni e a particelle cariche, di linee di cellule staminali tumorali (derivate da biopsie di pazienti con glioblastoma multiforme) e da tessuto sano, nell'ambito dell'esperimento RADIOSTEM finanziato dall'INFN, svolto in collaborazione con il Dipartimento EOMM e con il Reparto BRI (TES). Gli esperimenti sono condotti con fasci di protoni e ioni carbonio presso i Laboratori Nazionali del Sud-INFN e con fasci terapeutici presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO).

– Radioprotezione in campo medico e assicurazione di qualità nell'uso di tecniche radiologiche (radioterapia e radiologia interventistica) attraverso il coordinamento di Gruppi di studio per elaborazione di linee guida, organizzazione di corsi, dibattiti e convegni:
  - Conclusione delle attività relative al Progetto del Ministero della Salute "Problematiche connesse alle esposizioni da radiazioni ionizzanti di operatori e pazienti in Radiologia Interventistica"- facente parte del Programma Strategico "Sicurezza e Tecnologie Sanitarie"; stesura di testi e presentazione dei risultati ottenuti a convegni.
  - Progetto Europeo OPERRA (*Open Project for the European Radiation Research Area*) nell'ambito del Programma EURATOM "Nuclear Fission, Safety and Radiation Protection". Partecipazione al task Group 4.3.2, con lo scopo di elaborare un questionario rivolto ai possibili Stakeholder attivi nel settore della radioprotezione per la raccolta di indicazioni utili ad identificare le priorità di ricerca; partecipazione al processo di elaborazione della seconda OPERRA call (dicembre 2014); Analisi dati e criticità.
  - Seguito del mandato all'ISS di *Program Manager* da parte del Ministero della Salute, partecipazione all'*European Joint Programme* (EJP) "CONCERT" (*Concerted Program for Integration of Radiation Protection Research*), sottomesso a ottobre 2014 e attualmente in fase di valutazione da parte della EC-EURATOM.

– Altro
  - Sono proseguite, fino a marzo 2014, le attività connesse alla partecipazione in qualità di membro del Comitato Nazionale di Bioetica (CNB) di un componente del Reparto.

Reparto Tecnologie per la biologia dei sistemi

– È stato realizzato il nucleo di un sistema software di supporto alla diagnosi medica basato su tecniche di intelligenza artificiale. La base di conoscenza e il motore inferenziale si basano su una rete cosiddetta Naive Bayes. Si è cominciato a popolare il database sintomi/patologie e se ne è progettatta una versione che ottimizza la diagnosi in termini di appropriatezza. Quest'ultima versione è stata oggetto di una domanda di deposito di brevetto in Italia.
– Per quanto riguarda il settore della biofisica, delle neuroscienze e della psicologia cognitiva l'attività di ricerca è stata orientata alla valutazione comparativa di diversi metodi computazionali per la quantificazione della connettività tra aree cerebrali coinvolte in un compito motorio di *finger tapping*. Inoltre è stata finalmente individuata e caratterizzata da un punto di vista strutturale, la specie neurotossica coinvolta nei meccanismi d'azione di proteine amiloidi coinvolte in importanti malattie neurodegenerative, quali il morbo di Alzheimer o di Parkinson. Questa specie è costituita da oligomeri instabili di basso peso molecolare: dimeri, trimeri e tetrameri.
– È stato potenziato il cluster di calcolo parallelo espandendo un nodo biprocessore della capacità di calcolo di 32 cores HT dotandolo di due moduli GPGPU tesla k40 della capacità di 2880 cores di calcolo ciascuna.

Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche

Attività di ricerca

- Rendicontazione finale del programma strategico RF2008 "Sicurezza e Tecnologie Sanitarie" (Programma complessivo, Progetto Capofila e unità Operativa).
- Impiego della tecnica di valutazione integrata cinematica-pressione di contatto su pazienti con piede piatto e con paralisi cerebrale infantile.
- Valutazione biomeccanica della funzione e del danno motorio in pazienti diabetici a rischio di ulcera plantare.
- Applicazione di metodi statistici avanzati nella valutazione di segnali ERG sub-microvolt ottenuti in studi clinici finalizzati alla cura di patologie della retina.
- Uso di stimoli luminosi cromatici e tecniche ERG nello studio dell'emicrania.
- Partecipazione al progetto Health Governance Unit, ISS-MAE-Egitto (laboratorio BSL3).
- Partecipazione al progetto ALERT 2015. (Sistema integrato di biosensori).
- Formulazione di proposte progettuali (H2020-PHC MOCAN, NET-2013-02355234).
- Attività istituzionale di controllo e formazione
- Valutazione tecnica di Centri Trapianto in collaborazione con il CNT.
- Certificazione CE di protesi articolari, revisione generale delle procedure di prova, gruppo di lavoro ON.
- Pareri per autorizzazioni in deroga, procedimenti TAR e laboratori di biosicurezza BSL4.
- Partecipazione a comitati CEI, con emissione di nuova norma CEI 62-236 (dispositivi di misura della pressione plantare) e progetto di guida CEI (software in contesto sanitario).
- Corso residenziale per operatori sanitari: "La misura delle pressioni di contatto nella valutazione del gesto motorio: elaborazione dei segnali acquisiti".
- Corso esterno per operatori sanitari (Pisa): "Lavorare in sicurezza, Requisiti strutturali, tecnologici e gestionali del Centro Trapianti".
- Docenza universitaria (bioingegneria) e tesi di laurea.

Descrizione dei Reparti

Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Studi di base sugli effetti biologici a livello cellulare e molecolare (danno e riparazione del DNA) di fotoni e particelle cariche, individuazione dei meccanismi ed elaborazione di modelli di azione, in relazione a radioprotezione e radioterapia.
- Individuazione delle caratteristiche biofisiche e radiobiologiche di fasci di radiazioni rilevanti allo sviluppo di radioterapie innovative (in particolare, adroterapia).
- Studio di effetti biologici di rilievo per la valutazione del rischio da esposizioni protratte a radiazioni, sia sparsamente che densamente ionizzanti (in particolare nelle condizioni normalmente associate alle condizioni lavorative, mediche e ambientali).
- Studi di effetti biologici rilevanti alla valutazione del rischio associato alla radiazione spaziale in voli ad alta quota.
- Sviluppo e impiego di modelli cellulari sperimentali e di metodologie analitiche per la valutazione di danni cellulari radioindotti.
- Sviluppi di nuove tecnologie fisiche nell'uso delle radiazioni in campo medico.

- Studi di RMN volti alle applicazioni in radioterapia anche tramite l'individuazione di indicatori predittivi della risposta cellulare al trattamento.
- Sviluppo di metodologie per il miglioramento di qualità nelle tecnologie che applicano radiazioni ionizzanti in medicina.
- Studio di problematiche etiche relative alla sperimentazione clinica che fa uso di radiazioni ionizzanti.

Reparto Bioingegneria cardiovascolare

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- Sviluppo di algoritmi di analisi di segnali cardiaci di superficie ed endocavitari.
- Studio delle interferenze elettromagnetiche sui dispositivi medici di supporto vitale e sui dispositivi medici impiantabili attivi.
- Valutazione di sicurezza ed efficacia dei dispositivi medici: realizzazione di simulatori per prove *in vitro* e messa a punto e validazione di modelli numerici.
- Progettazione elettronica e meccanica di strumentazione biomedica per il sistema cardiovascolare.
- Progetto e realizzazione di sistemi di telemonitoraggio di segnali e parametri di interesse cardiovascolare.

Reparto Biomateriali e materiali contaminanti

Il Reparto è considerato di importanza strategica per il Dipartimento, in relazione ai compiti istituzionali e di ricerca nell'ambito dell'SSN. Le attività del Reparto si riferiscono a:
- Caratterizzazione di biomateriali e di supporti per la ricrescita di tessuti biologici e/o utilizzati come rivestimento di dispositivi impiantabili mediante microscopia elettronica e microtomografia 3D.
- Valutazione tecnologica *in vitro* e *in vivo* delle prestazioni di nuovi materiali e di nuovi approcci biofarmacologici e terapie cellulari impiegate nella medicina rigenerativa.
- Valutazione biomeccanica di dispositivi e materiali impiantabili in odontostomatologia e ortopedia.
- Valutazione tecnologica *in vitro* e *in vivo* su modello animale (studi ultrastrutturali, cellulari, microtomografici, istologici) degli eventuali effetti patologici di materiali microcompositi e nano compositi.
- Caratterizzazione chimico-fisica di materiale particolato fine mediante microscopia elettronica, spettroscopia a raggi X a dispersione di energia, spettroscopia di foto-elettroni e classificazione delle particelle con metodi di analisi multivariata.
- Studio della correlazione tra le caratteristiche fisico-chimiche e le proprietà tossicologiche di particelle e fibre a seguito di esposizione di modelli cellulari *in vitro*.
- Studi sulla diffusione dei materiali contaminanti naturali e artificiali in ambiti e matrici diverse.
- Identificazione e caratterizzazione mediante microscopia elettronica analitica di materiali contaminanti in prodotti di varia natura (analisi corpi estranei, alimenti, ecc.).

Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative

Le attività del Reparto si riferiscono a: ricerca di base, progettazione hardware e software, applicazioni alla clinica relative a tematiche di biomeccanica dell'apparato locomotore e del sistema cardiovascolare, tecnologie diagnostiche e riabilitative, analisi del movimento umano, metodologie e protocolli sperimentali, implementazione di metodologie di Valutazione Tecnologica in relazione a dispositivi medici e servizi di pertinenza, Fluidodinamica Sperimentale e Ingegneria dei Tessuti e in particolare:

- ricerca e controllo nell'ambito della valutazione dei Dispositivi Medici Impiantabili (DMI);
- attività di certificazione di DMI secondo Direttiva 93/42/CEE (protesi d'anca, valvole cardiache, protesi vascolari e aortovalvolari, stent cardio-vascolari e periferici con e senza farmaco, dispositivi per annuloplastica, dispositivi realizzati con tessuto di origine animale (Direttiva 2003/32/CE);
- coordinamento dell'attività dei laboratori di Certificazione – Esame di Tipo;
- attività di vigilanza sui DMI secondo Direttiva 93/42/CEE, 90/385/CEE, 2003/32/CEE;
- pareri sulla sperimentazione clinica dei DMI;
- applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici (UNI CEI EN ISO 14971);
- valutazione degli esiti di interventi terapeutici e riabilitativi;
- sviluppo di strumenti e metodi di prova per la valutazione funzionale del sistema neuromuscoloscheletrico (valutazione dell'abilità motoria) e del sistema cardiovascolare con riguardo al danno al sangue;
- sviluppo di modelli biomeccanici per lo studio di alterazioni funzionali, compresi studi di fluidodinamica computazionale;
- sviluppo di dispositivi, apparecchiature e metodi di supporto dell'intervento terapeutico;
- sviluppo e integrazione di sistemi di monitoraggio/assistenza/riabilitazione nella telemedicina;
- sviluppo di strumenti indossabili innovativi per il monitoraggio di parametri fisiologici
- sviluppo di ausili chirurgici innovativi.

Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- studi di dosimetria in radioterapia (sviluppo e caratterizzazione clinica di sistemi dosimetrici per la radioterapia conformazionale);
- promozione e coordinamento di interconfronti dosimetrici fra i Centri di Radioterapia sul territorio nazionale;
- metodi e studi per la dosimetria retrospettiva di soggetti esposti, tramite determinazione con tecnica di risonanza paramagnetica elettronica o rionanza di spin eletronico (*Electron Paramagnetic Resonance*, EPR), dei radicali liberi e difetti radioindotti (es. utilizzo dei tessuti dentali, con applicazione anche in studi internazionali di coorte per la valutazione del rischio radiologico);
- sviluppo di metodi di dosimetria retrospettiva ambientale con tecniche di luminescenza (*PhotoStimulated Luminescence*, PSL e *ThermoLuminescence*, TL);
- identificazione e dosimetria di alimenti irradiati, ai fini della loro sicurezza d'uso;
- studio di modificazioni indotte in macromolecole biologiche (tecnica EPR).

Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute

Il Reparto progetta e sviluppa strumentazione innovativa, applicata alla salute umana, in cui è coinvolta prevalentemente radiazione ionizzante che ha origine nel nucleo atomico. Sono in corso attività di ricerca applicata a:

- diagnosi e terapia di tumori,
- *imaging* molecolare con radionuclidi su modelli animali,
- monitoraggio ambientale di radioattività e inquinamento atmosferico.

Queste attività sono affiancate dalla ricerca sperimentale di base in fisica (sub)nucleare e si avvalgono delle tecnologie avanzate sviluppate in quest'ultimo contesto.

Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali

Il Reparto svolge le seguienti attività:

Missione

- Individuazione di nuovi marcatori tumorali come bersaglio di nuovi trattamenti terapeutici.
- Studio di sostanze naturali di origine vegetale e animale per l'individuazione di nuovi agenti chemosensibilizzanti e citotossici.
- Impiego delle nanotecnologie per il miglioramento dell'efficienza terapeutica in termini di specificità, farmacodinamica e farmacocinetica.

Attività di ricerca

- Analisi degli effetti di agenti xenobiotici e/o sostanze naturali (liberi e/o veicolati da nanocarriers) su colture 3D e cellule con proprietà stem ottenute da linee tumorali umane.
- Applicazione delle nanotecnologie per il *delivery* di agenti con potenziale attività terapeutica, mediante studi *in vitro*, *in vivo* ed *ex vivo*.
- Studio del meccanismo di azione e dell'attività farmacologica di sostanze di origine naturale, animale e vegetale, su modelli *in vitro* ed *ex vivo*.
- Indagini ultrastrutturali su cellule eucariotiche e procariotiche, agenti patogeni, e campioni *ex vivo* provenienti da donatori sani e/o pazienti affetti da patologie a varia eziologia.
- Messa a punto di procedure standardizzate per la valutazione *in vitro* della tossicità di nanoparticelle.

Attività istituzionali e di controllo

- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali per la sperimentazione di prodotti nanotecnologici e sostanze naturali.
- Controllo di corpi estranei in campioni di diversa origine mediante microscopia elettronica.

Reparto Modelli di sistemi complessi e applicazioni alla stima dei rischi

L'attività del Reparto si basa sullo sviluppo e impiego di metodologie teoriche e computazionali per la simulazione e lo studio di sistemi complessi di interesse biomedico, per l'uso delle radiazioni a fini terapeutici e per la valutazione dell'impatto sanitario dei rilasci radioattivi. Sono in corso attività di ricerca applicate a:

- sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione dei sistemi di trattamento radioterapeutici e stima del rischio radiobiologico. Utilizzo di sistemi di calcolo avanzato per simulazioni MonteCarlo in applicazioni radioterapeutiche innovative;

- modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane;
- studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi;
- studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA;
- valutazione delle conseguenze sulla salute del rilascio di materiale radioattivo (criteri e modelli per la stima dei processi di contaminazione ambientale e delle relative conseguenze sanitarie, anche in rapporto a eventi incidentali e intenzionali).

Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- studi ultrastrutturali sulla morfogenesi virale e sulle modificazioni cellulari e subcellulari indotte da agenti infettivi.
- sviluppo e applicazione di nuove tecnologie per l'immunocaratterizzazione di agenti trasmissibili.
- studi ultrastrutturali su fattori di virulenza di agenti infettivi.
- studio del meccanismo di azione di farmaci naturali ad attività antivirale e antibatterica.
- studio, basato su tecniche di microscopia ottica ed elettronica e di biologia cellulare, delle interazioni tra modelli cellulari e agenti patogeni, per la valutazione del danno cellulare e subcellulare.

Reparto Radiazioni non ionizzanti

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- Valutazione e riduzione dei rischi delle radiazioni non ionizzanti (campi elettrici emagnetici statici e a frequenze estremamente basse, campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde, radiazione infrarossa, visibile e ultravioletta, nell.'ambiente e in altre condizioni comportanti l.'esposizione a tali radiazioni).
- Studi sull'interazione dei campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici e della radiazione ottica con i sistemi biologici e l'organismo umano.
- Studi sui possibili effetti sulla salute dei campi magnetici a 50 Hz.
- Studi sui possibili effetti sulla salute dei campi ad alta frequenza (es. telefoni cellulari).
- Dosimetria personale e valutazione dei rischi della radiazione ultravioletta anche in aree a forte depauperamento di ozono.

Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute

Valutare le esposizioni, le dosi e i rischi sanitari connessi all'esposizione della popolazione e dei lavoratori alla radioattività, e più in generale alle radiazioni ionizzanti, in situazioni normali (es. radon, NORM) e incidentali (es. Chernobyl e Fukushima).

Predisporre e coordinare programmi per la prevenzione e riduzione dei rischi connessi alla radioattività, incluso l'informazione della popolazione, con particolare riguardo al radon (Piano Nazionale Radon).

Fornire supporto agli organismi internazionali (WHO, UNSCEAR, IAEA, ICRP, EU, ecc.), nazionali (Ministeri Salute, Ambiente, ecc.) e regionali e locali (assessorati sanità e ambiente, ARPA, ASL, ecc.) su radioattività e radioprotezione.

Reparto Tecnologie fisiche in biomedicina

Le aree di attività del Reparto si riferiscono a:
- sviluppi di nuove tecnologie fisiche nell'uso delle radiazioni in campo medico.
- studi di RMN volti alle applicazioni in radioterapia anche tramite l'individuazione di indicatori predittivi della risposta cellulare al trattamento.
- sviluppo di metodologie per il miglioramento di qualità nelle tecnologie che applicano radiazioni ionizzanti in medicina.
- studio di problematiche etiche relative alla sperimentazione clinica che fa uso di radiazioni ionizzanti.

Reparto Tecnologie per la biologia dei sistemi

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- creazione e messa a punto di una piattaforma per studi di *systems biology* impiegante tecnologie di calcolo parallelo; potenziamento e ottimizzazione dell'architettura del cluster di calcolo.
- sviluppo di un sistema hardware/software per la visualizzazione 3D interattiva e in tempo reale di macromolecole di interesse biomedico.
- studio della struttura dell'aggregato tossico della calcitonina come modello di proteina amiloide e studio dell'interazione di tale struttura con modelli di membrane lipidiche; simulazione della struttura dellaggregato tossico di proteine amiloidi con tecniche di dinamica molecolare.
- sistemi cognitivi: studio dei meccanismi di comunicazione tra aree cerebrali e individuazione delle strutture fondamentali che la veicolano in compiti cognitivi.
- attività di ricerca e sviluppo mirata alla realizzazione di *middleware* di supporto alla diagnostica medica e per un uso appropriato dei test diagnostici.

Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche

L'attività del Reparto è rivolta in generale a temi di sanità pubblica e di ricerca biomedica. Nel campo sanitario vengono applicate competenze di tipo ingegneristico, applicate a temi quali:
- valutazione di strutture ospedaliere pubbliche in cui si svolgono attività di trapianto di organi, in collaborazione con il CNT.
- gestione e sicurezza delle tecnologie nelle strutture sanitarie, principalmente a livello di infrastrutture e impianti.
- cooperazione internazionale allo sviluppo, in progetti di tipo sanitario.

Nel campo della ricerca biomedica si svolgono studi con applicazione di strumenti e metodi di misura, principalmente in relazione alle funzioni del sistema nervoso.

I progetti e le collaborazioni in atto sono principalmente rivolte a:
- analisi della funzione visiva nell.'uomo, con metodi elettrofisiologici, psicofisici e ottici.
- analisi del controllo motorio e della postura.

I risultati vengono applicati in studi riguardanti lo sviluppo e la valutazione di metodi diagnostici e la sperimentazione clinica di terapie innovative.

CENTRO NAZIONALE AIDS PER LA PATOGENESI E VACCINI CONTRO HIV/AIDS

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

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

Resoconto attività 2014

Oltre ai Progetti speciali, nel 2014 il CNAIDS ha condotto vari altri progetti e attività:

Sperimentazioni cliniche (finanziate dal Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri e dall'AIFA)

Nell'ambito del Programma di sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante, biologicamente attiva, Tat di HIV-1, dopo la conclusione della sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino Tat in soggetti HIV+ in terapia HAART (ISS T-002), nel 2013 si è proceduto con l'attivazione degli 8 centri clinici coinvolti nello studio osservazionale (ISS T-002 EF-UP) per l'estensione per ulteriori 3 anni del monitoraggio dei pazienti che avevano preso parte allo studio ISS T-002, con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat. In parallelo, il Centro sta sviluppando approcci vaccinali innovativi basati sulla combinazione di Tat con la proteina strutturale Env deleta della regione V2 di HIV, in collaborazione con Novartis. La sicurezza e immunogenicità di questo nuovo approccio vaccinale sono state valutate in uno studio clinico preventivo di fase I (ISS P-002) in tre centri clinici in Italia che si è concluso ad inizio 2014.

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

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

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

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

Gli scopi principali del presente progetto sono: a) ingegnerizzare piccoli RNAi allo scopo di ottimizzarne l'incorporazione negli esosomi; b) costruire una piattaforma vaccinale CTL basata sull'utilizzo di esosomi ingegnerizzati. Riguardo l'incorporazione di RNAi in esosomi, il progetto è stato finora così sviluppato: le *Exosome incorporating sequences* (EIS) sono state clonate in un vettore d'espressione eucariotico. Le sequenze eterologhe di RNA sono state clonate nel relativo polylinker in modo da poter generare un singolo trascritto che includa sia EIS che l'RNAi. In particolare, è stata clonata la forma matura delmiR146a (un miR che inibisce la trascrizione dell'mRNA di CXCR4). Il costrutto molecolare è stato trasfettato in cellule 293T e gli esosomi prodotti da queste cellule sono stati purificati. Gli esosomi contenenti sequenze miR146a sono stati utilizzati per trattare cellule della linea umana U937 che esprimono grandi quantità di CXCR4. Abbiamo verificato che le cellule trattate con gli esosomi hanno ridotto significativamente l'espressione di CXCR4. Questi dati rappresentano la prova di principio circa la funzionalità della strategia di incorporazione dei miR tramite EIS.

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

- Proteine eterologhe incorporate negli esosomi ingegnerizzati vengono efficientemente cross-presentate. A questo risultato siamo arrivati per mezzo dell'analisi di cross-presentazione su PBMC da pazienti positivi per HCV trattati con esosomi incorporanti la proteina NS3 di HCV.
- Proteine eterologhe incorporate negli esosomi ingegnerizzati sono immunogenici. L'immunogenicità degli antigeni eterologhi è stata valutata mediante inoculo degli esosomi a base Nefmut in topi C57 Black/6, usando esosomi incorporanti l'antigene virale HPV-E7.
- Antigeni tumorali associati agli esosomi ingegnerizzati inducono linfociti citotossici (CTL) specifici in grado di bloccare lo sviluppo del tumore in protocolli di immunizzazione sia preventivi che terapeutici.
  - L'attività antitumorale degli esosomi a base Nefmut è stata valutata inoculando topi C57 Black/6 con cellule tumorali TC-1.

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

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

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

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

Nel corso del 2014 il CNAIDS ha inoltre continuato il lavoro riguardante la generazione e sviluppo di anticorpi ricombinanti a catena singola (scFV) a scopo terapeutico contro HIV/AIDS. In tale ambito, RNA estratto da linee cellulari selezionate di scimmia vaccinate con Tat o Tat/ΔV2-ENV e producenti *in vitro* anticorpi anti-Tat e/o ΔV2-Env, è stato amplificato e frammenti di catene VH/VL sono stati assemblati in vettori di espressione. Tramite *phage display* abbiamo ottenuto ad oggi 2 anticorpi scFV contro Tat che ci proponiamo di caratterizzare estensivamente (legame, mappatura degli epitopi, attività biologiche e attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, Tat rescue, saggio della inibizione della fusione cellulare). Nel corso del 2014, sia in ambito internazionale (AmfAR) che nazionale (Ministero della Salute, Ricerca Sanitaria) sono stati presentati progetti con l'obiettivo di sviluppare un nuovo approccio terapeutico contro HIV/AIDS basato sulla combinazione di scFV e TALEN e mirante alla "cura" contro l'HIV.

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

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

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

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

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

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

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

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

Descrizione dei Reparti

Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo

La missione del Reparto è quella di studiare gli aspetti patogenetici, clinici ed epidemiologici dell'infezione da HIV nei Paesi in via di sviluppo e nelle popolazioni "fragili e sensibili" a rischio di infezione da HIV nel nostro Paese, quali migranti, adolescenti, tossicodipendenti, omosessuali, detenuti, ecc., allo scopo di incrementare la conoscenza della storia naturale dell'HIV/AIDS in contesti sociali economicamente disagiati e/o caratterizzati da peculiari aspetti ambientali, culturali e igienici e promuovere adeguati comportamenti di prevenzione dall'infezione. Un aspetto particolarmente importante della missione è quello di contribuire a migliorare i servizi di sanità pubblica nei Paesi in via di sviluppo per creare le basi per studi epidemiologici e patogenetici dell'infezione da HIV in loco in collaborazione con le autorità scientifiche e politiche del Paese ospitante, incluse le sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS.

Sulla base degli obiettivi di missione, il Reparto compie studi di patogenesi mirati a rilevare le caratteristiche molecolari e antigeniche delle varianti di HIV che si selezionano a differenti stadi della malattia per resistere alla risposta immune dell'ospite.

Nell'ambito di un Programma finanziato dal Ministero degli Affari Esteri, mirato a supportare le strategie di contenimento dell'infezione attuate dal governo sudafricano, il personale del Reparto è coinvolto nella conduzione di un trial clinico terapeutico di fase II in Sudafrica con il vaccino contro l'HIV/AIDS, basato sulla proteina Tat di HIV-1 (trial ISS T-003), sviluppato dal Centro Nazionale AIDS. Le attività del Reparto in questo ambito sono state: a) conduzione di attività di rafforzamento delle infrastrutture e delle capacità cliniche e di laboratorio di due siti in Sudafrica coinvolti nel trial e supporto ai centri clinici sudafricani coinvolti nel Progetto alla conduzione del trial (in doppio cieco su 200 volontari); b) conduzione di attività di supporto al Governo sudafricano centrale e provinciale per l'offerta di servizi sanitari correlati alla somministrazione di farmaci antiretrovirali.

In linea con la sua missione, il Reparto è impegnato in attività di prevenzione e monitoraggio dell'infezione da HIV. In particolare, il Reparto collabora in studi mirati a monitorare i comportamenti a rischio di gruppi vulnerabili, quali i giovani adolescenti e ad implementare interventi di prevenzione.

Inoltre il Reparto è impegnato nel campo della formazione del personale sanitario a contatto con le popolazioni fragili dei migranti con l'obiettivo di migliorare le conoscenze riguardo il contesto sociale e culturale dei pazienti e promuovere un maggiore accesso della popolazione migrante ai servizi del Sistema Sanitario Nazionale.

Il Reparto esegue studi virologici ed epidemiologici in popolazioni selezionate, residenti in Italia, "fragili" o "sensibili" o con comportamenti a rischio d'infezione da HIV, allo scopo di monitorare l'eterogeneità dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in queste popolazioni. I risultati finora ottenuti evidenziano la necessità di attuare appropriate strategie di sorveglianza delle varianti circolanti nelle popolazioni di individui HIV-infetti con comportamenti a rischio di infezione da HIV e nella popolazione generale di individui HIV-infetti, allo scopo di attuare o rinforzare strategie di contenimento della diffusione dell'infezione da HIV in Italia.

Infine, il Reparto è inserito nelle attività di valutazione e verifica della conformità dei dispositivi medico-diagnostici *in vitro* relativi all'infezione da HIV-1 e HIV-2 e all'infezione da HTLV-I e HTLV-II con tre elementi di personale che comprendono due tecnici come "Esecutore di Saggi" e "Sostituto Responsabile il Direttore con la nomina di "Responsabile Valutatore".

Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia

Il Reparto è organizzato in 4 unità che svolgono studi di base nel campo dell'infettività di HIV, dell'immunità umorale, dell'immunità cellulo-mediata naturale e acquisita, e delle relazioni funzionali che intercorrono tra il sistema vascolare e il sistema immune nel corso dell'infezione da HIV e altri patogeni, quali i virus oncogeni associati ai tumori AIDS-relati, o in risposta ad immunogeni, quali antigeni di HIV/SIV. Sulla base di questi studi, il reparto sviluppa e/o valida nuovi immunogeni e nuove strategie di vaccinazione sistemica e mucosale contro l'HIV/AIDS, per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche innovative applicabili all'uomo. Il reparto include il *Core Lab* di immunologia del Centro. In questo contesto il Reparto sviluppa, valida e attua saggi standardizzati per la caratterizzazione delle risposte umorali e delle risposte cellulari nel campo sia dell'immunità naturale che adattativa, *in vitro* ed *ex vivo*.

Le principali attività del Reparto sono volte i) a determinare gli effetti di Tat sull'infettività di HIV e immunomodulatori su cellule dendritiche, endoteliali e linfocitarie; ii) allo studio delle risposte innate e adattative cellulari in seguito all'infezione da HIV o all'immunizzazione con vaccini basati su Tat; iii) a sviluppare immunogeni di nuova concezione basati su Tat ed Env modificati; iv) a determinare il ruolo di Tat nell'induzione/modulazione di risposte anticorpali neutralizzanti, nonchè v) a sviluppare terapie innovative contro l'angiogenesi e i tumori associati e non all'infezione da HIV. A questo proposito è previsto l'utilizzo degli inibitori della proteasi dell'HIV per fermare la progressione e le recidive del carcinoma intraepiteliale della cervice uterina (CIN) nelle persone HIV negative. Inoltre, al fine di valutare un possibile effetto antitumorale del vaccino Tat, verificheremo la capacità di linee cellulari di carcinoma uterino HPV16+ di internalizzare Tat e gli effetti sull'espressione di geni e proteine cellulari o del papillomavirus (HPV).

Reparto Patogenesi dei retrovirus

Il Reparto sviluppa essenzialmente le seguenti attività:

- Sviluppo di una piattaforma vaccinale CTL dove gli antigeni proteici vengono fusi al C-terminale di Nefmut (un mutante della proteina Nef di HIV-1 isolato nel nostro laboratorio) per essere incorporati negli esosomi, sfruttando la capacità di questo mutante di incorporarsi ad alti livelli negli esosomi. Esperimenti *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato la possibilità di semplificare in modo critico l'applicazione di questa strategia per la cui efficacia abbiamo dimostrato essere sufficiente l'impiego di metodiche di vaccinazione con DNA;
- Studio dei meccanismi di diffusione dell'infezione di HIV nel paziente infetto, con particolare riguardo alla formazione dei *viral reservoirs* e della slatentizzazione del virus HIV. Sulla base delle recenti osservazioni secondo le quali esosomi da cellule infettate da HIV-1 incorporano proteine biologicamente attive (in particolare la metalloproteasi ADAM17), abbiamo esteso le nostre osservazioni sugli effetti degli esosomi sull'espressione di HIV in cellule primarie latentemente infette. I risultati di questi studi potranno avere rilevanza non solo per svelare nuovi meccanismi patogenetici di HIV, ma anche per migliorare le attuali strategie farmacologiche mirate all'eradicazione del virus;
- Studi sugli effetti patogenetici della proteina regolatoria Nef di HIV, in particolare come effettore dei meccanismi indotti da esosomi rilasciati da cellule infette da HIV-1. cini.

Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani

Il Reparto affronta tematiche di ricerca di base, di patogenesi dell'infezione con SIV, virus chimerici SIV/HIV (SHIV), HIV e di ricerca applicata sulla immunogenicità ed efficacia di nuovi approcci preventivi e terapeutici contro l'HIV/AIDS. Nel corso del 2014 è terminato il lavoro sull'efficacia protettiva di un Tat-vaccino con particolare enfasi allo studio del profilo delle sottoclassi di IgG nel plasma di scimmie vaccinate e non con proteina Tat di HIV con diverso outcome virologico dopo infezione sperimentale con SHIV.

Altre attività del reparto sono state indirizzate a studi di patogenesi delle infezioni virali e retrovirali (infettività e tropismo virale, caratterizzazione di varianti virali emergenti nelle fasi precoci dell'infezione mucosale) e allo studio delle interazioni virus-ospite con particolare riguardo al profilo genetico (MHC). Parte delle attività sono state focalizzate sullo studio della replicazione di isolati primari di HIV-1 in cellule dendritiche, macrofagi e linfociti T CD4+ mediante l'utilizzo di ceppi CCR5-tropici (M-tropici), CXCR4-tropici (T-tropici) e CCR5/CXCR4-tropici (dual-tropici). Nel campo della patogenesi, il lavoro si è focalizzato sulla caratterizzazione di genomi virali nel tratto genitale maschile e in altri distretti linfoidi e non linfoidi di scimmie incluse in diversi studi preclinici di vaccinazione preventiva.

In prosecuzione di progetti precedenti, cloni di cellule B derivate da scimmie vaccinate e "protette" dopo challenge con SHIV89.6P e producenti *in vitro* anticorpi contro Tat ed Env sono stati utilizzati per generare anticorpi ricombinanti a catena singola (scFV) a scopo terapeutico.In particolare, tramite phage display, sono stati identificati due scFV (VH/VLλ) contro Tat. Le sequenze codon ottimizzate sono state inserite nel vettore di espressione pOPE101-215Yol. La produzione e purificazione di questi due scFV sono in corso secondo metodologie standardizzate. Seguiranno quindi studi per la loro caratterizzazione (legame, mappatura degli epitopi, attività biologiche e attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, *Tat rescue*, saggio della inibizione della fusione cellulare). Contestualmente, nel corso del 2014, sono stati sottoposti progetti con l'obiettivo di sviluppare un nuovo approccio terapeutico contro HIV/AIDS basato sulla combinazione di scFV e TALEN, mirante alla "cura" contro HIV.

Il reparto sulla base della propria specifica esperienza, ha continuato il lavoro mirante alla determinazione quantitativa di HIV-1 in campioni biologici di pazienti arruolati in trial clinici. Oltre allo sviluppo di nuove metodologie molecolari e biologiche intese a studiare aspetti dell'immunità acquisita e innata, in qualità di core-lab di virologia, il reparto sviluppa e standardizza metodiche finalizzate al rilevamento di virus, anticorpi o proteine in campioni biologici di scimmie (sangue e tessuti) con metodiche di biologia cellulare, molecolare e istologica.

Nel 2014 il reparto ha continuato le attività di formazione di studenti nel corso di Laurea specialistica fornendo ai candidati una formazione completa per quanto riguarda la sicurezza e la gestione autonoma di un progetto di ricerca che sia applicabile in campo biomedico/clinico.

Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione)

Il Reparto è costituito da quattro Unità funzionali integrate: Laboratorio Centralizzato di Immunologia e Virologia per le Sperimentazioni Cliniche (Unità di laboratorio congiunta ISS/IFO San Gallicano), Clinical Trial Management, Analisi e validazione dati, Validazione Preclinica.

Le attività del Reparto sono centrate sulla preparazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche volte alla valutazione di candidati vaccinali innovativi per la prevenzione e la terapia dell'HIV/AIDS.

In particolare le attività del Reparto includono:

- La preparazione della documentazione tecnico-scientifica relativa alla richiesta di approvazione all'uso nell'uomo di nuovi candidati vaccinali.
- La preparazione della documentazione tecnico-scientifica e clinica necessaria per l'attivazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche.
- La conduzione di sperimentazioni cliniche di fase I/II, compreso il coordinamento e il monitoraggio delle attività realizzate nei centri clinici, anche attraverso la collaborazione con *Contract Research Organization* (CRO).
- La realizzazione di test immunologici e virologici previsti nelle fasi di pre-screening, trattamento e follow-up dei volontari/pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche (*Core Lab* di Immunologia e Virologia).
- La standardizzazione e la validazione di test immunologici specifici per la valutazione di candidati vaccinali (ISS-*Core Lab* di Immunologia e Virologia).
- L'analisi statistica dei dati relativi agli studi preclinici e clinici.
- La preparazione di specifiche relazioni tecniche e documentazione finale relativa alle sperimentazioni cliniche.

CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA, SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Per quanto riguarda le risorse umane, all'inizio del 2014 il Centro include circa 152 persone, di cui 90 a tempo indeterminato, più 1 comandato, assegnate alle seguenti strutture:

- Reparto Epidemiologia clinica e linee guida
- Reparto Epidemiologia dei tumori
- Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari
- Reparto Epidemiologia delle malattie infettive
- Reparto Epidemiologia genetica
- Reparto Farmacoepidemiologia
- Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva
- Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti
- Reparto Salute mentale
- Ufficio di Statistica
- Registro PMA
- Direzione, Unità di Formazione e Comunicazione e Segreterie.

Inoltre nel Centro vi sono 44 unità di personale tempo determinato a carico di progetti di ricerca e 7 unità di personale a tempo determinato a carico di fondi ISS.

Ulteriori 10 unità sono presenti nel Centro a vario titolo, tirocinanti, dottorandi, borsisti e contrattisti di collaborazione coordinata e continuativa.

Circa il 65% del personale che opera nel CNESPS ha una laurea come titolo di studio, la laurea più frequente è quella in Medicina e Chirurgia, seguita da statistica e biologia. Circa il 42% dei laureati ha un ulteriore titolo di studio (specializzazione, master, ecc.).

La maggior parte dei diplomati è impegnata in attività amministrative. Circa il 15% del personale del CNESPS è impegnato (anche solo parzialmente) in attività amministrative.

Risorse economiche: la quasi totalità delle risorse economiche gestite nel Centro proviene da accordi di collaborazione con istituzioni esterne. Alla fine del 2014 ne risultano attive nel Centro 132 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca).

Il numero di convenzioni per anno di calendario dal 2002 al 2013 è molto variabile e non è proporzionale all'importo generale del finanziamento disponibile. Nel 2014 il Centro ha effettuato 726 procedure per missioni dei propri dipendenti o rimborsi di collaboratori. La disponibilità di risorse economiche da gestire direttamente richiede al Centro una notevole mole di lavoro amministrativo.

Resoconto attività 2014

Per la descrizione delle attività condotte su specifici argomenti di salute si rimanda alla relazione delle singole unità operative presenti nel Centro. In questo resoconto viene invece sintetizzata l'attività condotta nel 2014 classificata per tipologia (ricerca, sorveglianza,formazione, comunicazione) e per interlocutori preferenziali al fine di fornire un quadro generale di come il CNESPS contribuisca in modo istituzionale al ruolo dell'ISS nell'SSN.

La classificazione delle attività per tipologia in molti casi è arbitraria dato che attività di sorveglianza implicano la formazione e la comunicazione e generano occasioni di ricerca, tuttavia sembra opportuno mettere in evidenza le componenti più rilevanti che caratterizzano l'attività. Un paragrafo a parte è dedicato alle attività che l'Ufficio di Statistica svolge per tutto l'Istituto, mentre le attività scientifiche dello stesso gruppo sono inserite nel rendiconto generale. Inoltre un paragrafo a parte sottolinea le numerose interazioni del CNESPS con altre strutture dell'ISS.

Attività di ricerca epidemiologica

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

contribuire ad un più ampio studio internazionale. Il progetto italiano si è incentrato sulla realizzazione di studi pilota nelle città di Roma e Milano.

- INTERPHONE: è proseguita la collaborazione nell'ambito del consorzio alle attività di analisi e presentazione dei risultati di tre studi su fattori di rischio per i tumori intracranici: (a) antecedenti clinici (allergie, epilessia, traumi cranici) e rischio di glioma e meningioma; (b) esposizione a rumore e rischio di neurinoma del nervo acustico; (c) esposizione a raggi X e rischio di tumori intracranici. In preparazione i draft dei manoscritti relativi alle analisi (b), non ancora pubblicati.
- Cosmic: è proseguita l'attività di collaborazione al progetto internazionale COSMIC. Pubblicato un articolo su mortalità per causa in coorti europee e nord-americane di piloti e assistenti di volo esposti a radiazione cosmica.
- Studio MUBICOS (*MUltiple BIrth Cohort Study*): si tratta di uno studio che segue per alcuni anni una coorte di gemelli arruolati alla nascita in 8 città italiane e di cui i più grandi hanno ora circa 4 anni. Nello studio sono stati analizzati i dati sulle infezioni respiratorie precoci e stimato l'effetto che l'esposizione al fumo passivo nei primi 2 anni di vita ha sul peso relativo di geni e ambiente nello sviluppo di queste patologie. Lo studio intende arruolare una coorte di neonati gemelli (circa 1000 coppie) e i loro genitori costruendo una risorsa per la ricerca futura su gravidanza gemellare, genetica, epigenetica, sul ruolo che i fattori del periodo prenatale esercitano sulla salute materna, sulla salute del feto e sul suo sviluppo successivo.
- Assunzione di acido folico e rischio di gravidanze gemellari: sono state arruolate circa 400 mamme di gemelli, circa 300 mamme di non gemelli e raccolti circa 500 campioni di saliva. Dai 550 campioni di saliva è stato estratto il DNA e sono stati genotipizzati 48 SNP che sono coinvolti con il metabolismo dell'acido folico e/o con la gemellarità.
- Stime meta-analitiche delle componenti genetica e ambientale della sclerosi multipla: sono state prodotte per la prima volta sulla base di tutti gli studi rilevanti di tipo gemellare pubblicati sull'argomento nella letteratura internazionale.
- Studi sui determinanti genetici e ambientali del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale: la ricerca sulle basi genetiche del pregiudizio, in collaborazione con il SISSA di Trieste per i gemelli tra i 20 e i 40 anni, e lo studio SPES, sulla prevenzione degli episodi depressivi e psicotici, in collaborazione con l'Università di Udine, che prevede la partecipazione di gemelli dagli 8 ai 30 anni e delle loro famiglie. Entrambi gli studi si stanno svolgendo in Friuli-Venezia Giulia, ma lo SPES verrà esteso ad alcune zone della Lombardia. Sono stati pubblicati due studi sulla relazione di alcune caratteristiche della personalità legate al temperamento e al carattere con tratti di tipo schizofrenico e con tratti di tipo autistico. Sono state condotte analisi preliminari sul peso della componente genetica e di quella ambientale dell'empatia misurata tramite la scala *Empathy Quotient* (EQ, Baron-Cohen).
- Studio delle patologie asbesto-correlate: studio sui mesoteliomi anche in collaborazione con ISPELS (ora in INAIL); studio del rischio riproduttivo in aree inquinate in collaborazione con l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa.
- Antibiotico-resistenza: in collaborazione con Dipartimento MIPI è stato condotto uno studio sull'epidemiologia della resistenza ai carbapenemi di *Klebsiella pneumoniae* e uno studio clinico sui fattori di rischio per mortalità da *K. pneumoniae*.
- Studio caso-controllo sull'epidemia di epatite A: associata al consumo di frutti di bosco congelati che si è verificata in Italia a partire da gennaio 2013. Le indagini sono state condotte da una task force attivata dal Ministero della Salute in cui erano coinvolti esperti dello stesso Ministero, dell'ISS e dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna.

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

- Studio su aspetti psicosociali dell'epilessia, per cui è attiva una specifica rete di collaborazione con gli IRCCS di Neurologia e Psichiatria italiani: tale studio si prefigge vari obiettivi, tra i quali: descrivere e caratterizzare i pazienti con epilessia afferenti agli IRCCS nei loro aspetti sia clinici epilettologici, sia di salute mentale, salute fisica, qualità della vita, e carico familiare; raccolta dati su trattamenti e identificare aree critiche oggetto di interventi. Lo studio ha disegno trasversale e viene condotto presso i reparti di degenza, i day hospital e gli ambulatori dei sei IRCCS italiani di neurologia e psichiatria. Vengono inclusi nello studio i pazienti non istituzionalizzati con epilessia che afferiscano alle suddette strutture di ciascuno degli IRCCS. Il reclutamento, su base consecutiva, ha già condotto all'arruolamento di circa 800 pazienti.
- Valutazione dell'atteggiamento della popolazione generale a partecipare a studi di ricerca scientifica: nel 2014 è stata effettuata l'analisi della indagine su Conoscenze, Atteggiamenti e Pratiche (CAP) condotta negli anni 2012-13 su 5000 potenziali donatori del Registro Nazionale Gemelli, per *endpoint* non ancora sufficientemente investigati nel *population-based biobanking*.
- Studi su aspetti etici della ricerca: qualità della normativa etica della ricerca. Storia e aspetti normativi dei conflitti d'interesse nel mondo scientifico e in particolare in quello clinico.
- Modello per la valutazione dell'impatto delle diverse strategie di vaccinazione per il controllo e l'eliminazione del morbillo: a sostegno dell'impegno per l'eliminazione del morbillo in Italia è stato sviluppato un modello sulla diffusione del morbillo nella popolazione italiana e per la valutazione di effetto di campagne di vaccinazioni su diversi target di età (vaccinazioni *catch-up*).
- Studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 19 anni dalla somministrazione: analisi e diffusione dei risultati dello studio che ha dimostrato la persistenza degli anticorpi a distanza di 19 anni dal ciclo primario di immunizzazione.
- Studio Enfasi scuole: coordinamento del progetto CCM Ministero della Salute Monitoraggio degli effetti della Legge 3/2003 e del Decreto Legge 104/2013 "Divieto di Fumo per la tutela della salute nelle scuole". Il progetto svolto in collaborazione con il Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca (MIUR) e con il coinvolgimento delle Regioni e delle ASL/ASP disponibili. È stato realizzato uno studio multi-regionale e osservazionale per rilevare la linea di base su cui misurare l'effetto della recente norma che vieta il fumo non solo nella scuola ma anche nelle aree circostanti. Lo studio è stato condotto su scuole campione in 12 Regioni.
- Programma di promozione della salute mentale nelle scuole: si sta lavorando, in collaborazione con alcune scuole e Dipartimenti di Salute Mentale, alla messa a punto di un adattamento per le scuole medie inferiori del "Definizione di obiettivi e soluzione di problemi", già disponibile per le scuole medie superiori.
- Studio Prevenzione della depressione *post partum*: delle 1370 donne sottoposte a screening, 104 (7,6%) sono risultate positive al test di screening per la depressione. I confronti pre-post per i soggetti che hanno concluso il trattamento hanno evidenziato un generale miglioramento della condizione, significativo sotto il profilo statistico oltre che clinico in tutte le dimensioni psicopatologiche e di benessere considerate.
- Costruzione e validazione di strumenti di valutazione di aspetti clinici e di personalità correlati alla salute: sono stati finalizzati e pubblicati alcuni lavori relativi a: la costruzione e validazione di uno strumento per la misurazione della esperienza del clinico nel rapporto medico paziente; la validazione e la valutazione delle proprietà psicometriche della versione italiana della scala di Jefferson per la valutazione dell'empatia; i valori normativi per la popolazione italiana adulta delle forme parallele del

più importante test neuropsicologico di memoria verbale, il *Rey Auditory Verbal Learning Test*; l'invarianza di misurazione dello strumento ECR per la valutazione dello stile di attaccamento in diverse popolazioni. Gli strumenti cui si riferiscono i lavori possono essere utilizzati sia nell'ambito di programmi e progetti di ricerca che nella pratica clinica.

- Analisi di aspetti strutturali e modelli assistenziali dei servizi di salute mentale: è stata condotta una rassegna sull'attività di *Health Services Research* svolta in Italia negli ultimi due decenni, che ne descrive i risultati e ne traccia le implicazioni.
- IGEA (sistema per l'integrazione delle cure e dell'assistenza per le persone con malattie croniche): In collaborazione con il Centro di documentazione della regione Piemonte (DORS) è stata condotta una ricognizione delle esperienze esistenti direttamente riconducibili ai progetti di gestione integrata delle malattie croniche e di alcune patologie specifiche quali diabete, BPCO, scompenso, ictus, demenza. I risultati preliminari dell'indagine sono stati presentati nel corso del Convegno IGEA (www.epicentro.iss.it/igea).
- Studio longitudinale sull'aderenza agli standard di cura in soggetti con epatocarcinoma nella pratica clinica: studio prospettico di 3 anni su 92 pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC) con lo scopo di fornire una descrizione del quadro epidemiologico, diagnostico e terapeutico dei pazienti con HCC in un unico centro di riferimento del sud Italia e di valutare la sopravvivenza dei pazienti con HCC, secondo i programmi di sorveglianza e aderenza agli attuali standard di trattamento basati sul sistema di stadiazione BCLC.
- Sterilità, disfunzione sessuale e complicanze endocrino-metaboliche in uomini e donne affetti da patologie oncologiche ed ematologiche: è proseguita l'attività di monitoraggio dell'offerta ed esito nei centri PMA. Censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati con un *counselling* mirato per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche. Identificazione delle attività di crioconservazione di gameti femminili (ovociti) e di crioconservazione di tessuto ovarico.
- Studio Apache di Profilassi antibiotica in chirurgia elettiva pediatrica: promozione dell'appropriatezza d'uso. L'obiettivo primario dello studio è valutare l'impatto di un programma multidisciplinare e multiprofessionale per l'implementazione delle raccomandazioni delle Linee Guida per la profilassi perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica. Durante il 2014 sono stati conclusi gli interventi di formazione e la rilevazione post-intervento dei dati sulla profilassi antibiotica. I risultati dello studio sono in fase di analisi.
- Studio ProChange di coorte sul profilo beneficio-rischio della profilassi con anticoagulanti in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio:obiettivo dello studio è confrontare l'incidenza degli eventi clinici tromboembolici ed emorragici nei pazienti in profilassi con anticoagulanti sottoposti a chirurgia protesica di anca e di ginocchio, rispetto alla popolazione di pazienti inclusa nelle sperimentazioni cliniche, e paragonare il profilo beneficio-rischio degli anticoagulanti nuovi e tradizionali. Nel 2014 è iniziata la raccolta dati attraverso una piattaforma informatica dedicata allo studio.
- Farmaco-utilizzazione, appropriatezza d'uso dei farmaci, valutazione del rischio/beneficio e farmacovigilanza: uso di triptani nella popolazione, uso di tiotropio nelle formulazioni Handihaler e Respimat, farmaci biosimilari, sostituzione tra farmaci equivalenti e adesione alla terapia nelle persone con diabete, uso di farmaci antiipertensivi in gravidanza, uso dei farmaci e allattamento.
- A partire da un segnale di farmacovigilanza emerso a livello europeo, che ha sollevato dubbi sul profilo di sicurezza del tiotropio Respimat, rispetto alla formulazione

Handihaler, è stato condotto nella popolazione della regione Umbria lo studio sui fattori prognostici, associati all'uso di ciascuna formulazione, che possono spiegare almeno in parte il segnale osservato. Lo studio è in corso di pubblicazione nella rivista BMJ open.

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

Progetti e Joint Actions europei e internazionali

- TELL ME: nel 2014 il Progetto europeo *Transparent communication in Epidemics: Learning Lessons from experience, delivering effective Messages, providing Evidence* finanziato da EU (*Seventh Framework Programme*) è giunto al suo terzo e ultimo anno di attività. È stata messa a pounto una guida sulla comunicazione del rischio dedicata ad

attori istituzionali che contiene un set integrato di tecniche, strumenti e strategie da utilizzare nella gestione dei processi comunicativi attraverso le fasi pandemiche verso i principali gruppi target di riferimento identificati nel modello di comunicazione elaborato in TELL ME.

- ASSET: nel corso dell'anno 2014 è stato assunto il Coordinamento Scientifico del Progetto Europeo, acronimo di *Action plan on Science in Society related issues in Epidemics and Total pandemics*" che combina saperi propri della sanità pubblica (dalla ricerca epidemiologica a quelle sui vaccini) con scienze sociali e di comunicazione condotto da un Consorzio di 14 partner di diversa natura, enti governativi, istituzioni, associazioni, agenzie.
- EURO MoMiH e Rete MedPreMIER: è stato avviato lo studio per l'identificazione di indicatori da introdurre nella sorveglianza epidemiologica a livello europeo per il monitoraggio delle malattie infettive nelle popolazioni migranti. Indagine sulle procedure e attività di screening per i migranti in entrata nei Paesi Europei e nei Paesi del Mediterraneo e del Mar Nero per la Preparazione e Controllo delle Malattie Infettive Emergenti e Riemergenti.
- MediLabSecure: nell'ambito delle attività di prepardness alla risposta a emergenze è stata condotta un'indagine sul coordinamento tra i sistemi di sorveglianza ai punti di ingresso e i sistemi di sorveglianza nazionale in 4 Paesi del Mediterraneo nel quadro delle *International Health Regulation* 2005. Inoltre si è partecipato all'indagine nei Paesi Europei sulla intersettorialità dei piani di preparazione alle emergenze nel quadro della nuova Decisione Europea sulle minacce transfrontaliere per la salute (consorzio europeo CELESTE). È stata svolta la valutazione del livello di integrazione della sorveglianza delle malattie emergenti virali (virus respiratori e arbovirus) nei tre settori del progetto (virologia umana, animale ed entomologia medica) nei Paesi del Mediterraneo e Mar Nero.
- VENICE 3: indagine tra gli esperti in vaccinologia dei Paesi europei finalizzata a valutare la qualità e la completezza dei dati di copertura vaccinale raccolti e pubblicati dalla WHO al fine di migliorarne la fruibilità.
- HProImmune: indagine sugli ostacoli alla vaccinazione e sulle migliori pratiche per promuovere l'adesione alle vaccinazioni negli operatori sanitari.
- IMOVE: valutazione dell'efficacia del vaccino antiinfluenzale stagionale a livello nazionale e invio dei dati per l'analisi a livello europeo.
- CHRODIS-JA: partecipazione alla *European Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle*, programma europeo "Health programme 2008-2013". rappresenta un'azione congiunta europea dedicata alle malattie croniche e alla promozione dell'invecchiamento "in salute" nel corso della vita, mira a promuovere lo scambio di buone pratiche tra i Paesi europei. Il progetto ha avuto inizio il primo gennaio 2014 e ha la durata di 39 mesi. Il WP7, *Diabetes: a case study on strengthening health care for people with chronic diseases*, coordinato dall'ISS, affronta tutti gli aspetti relativi a una patologia complessa come il diabete, dalla prevenzione al management, al miglioramento della cooperazione fra Stati per un'azione efficace di contrasto alla cronicità. Al WP7 partecipano 35 partner di 17 Nazioni.
- EUROTRACS: (*EUROpean Treatment & Reduction of Acute Coronary Syndromes cost analysis*): coordinamento del WP2 (*dissemination*).
- HEPCOM: partecipazione al progetto della Comunità Europea (DGSANCO) *Promoting healthy eating and physical activity in local communities.*
- JA RARHA (*Joint Action on Reducing Alcohol Related Harm*) e ITA-RARHA: l'Osservatorio Nazionale Alcol, (ONA) prende parte alla JA europea come WP leader e

presentare in ambito europeo l'*Evaluation Plan* dell'intera JA. È stata avviata l'indagine pilota nazionale per la survey europea rivolta alla rilevazione di consumo di alcol e rischi correlati rilevati con metodologia standardizzata CAPI. Sono state realizzate due survey, è stata prodotta la revisione delle attuali linee guida nell'ambito dell'identificazione precoce del consumo rischioso e dannoso di alcol e dell'intervento breve. I risultati sono stati condivisi nell'*European Expert Meeting* "Low risk drinking guidelines and standard drink definitions" organizzato a Roma e nella sesta *European Conference on Alcohol* a Bruxelles *Low risk drinking guidelines. Science underpinnings and public health policy implications for alcohol related harm reduction*. I report sono stati adottati formalmente dal *Management Group Meeting* della JA. L'attività internazionale è allineata ad attività nazionali di supporto al Progetto Europeo (ITA-RARHA) con un accordo CCM – Ministero della Salute).

- BISTAIRS *Project – Good practice on Brief InterventionS in the Treatment of Alcohol use disorders In Relevant Setting*: nel 2014 nell'ambito del WP7 – *Guidelines* (ISS leader) è stata avviata la *Delphy Survey* nei contesti di Assistenza Sanitaria Primaria, Pronto Soccorso, Luoghi di Lavoro e Servizi Sociali. Tutti i risultati finora raggiunti sono disponibili sul sito web dedicato http://www.bistairs.eu/.
- ODHIN *Project – Optimizing delivery of health care interventions*: l'obiettivo del progetto è migliorare l'erogazione degli interventi sanitari attraverso una miglior comprensione delle modalità di trasferimento dei risultati della ricerca clinica nella pratica quotidiana. I programmi di Identificazione Precoce del consumo rischioso e dannoso di alcol e intervento Breve (IPIB) nei contesti di Assistenza Sanitaria Primaria sono stati analizzati come casi di studio per sviluppare uno strumento per la valutazione della loro attuazione nella pratica clinica. Tutti i risultati delle attività sono stati presentati nel corso del workshop conclusivo del progetto che si è svolto nell'ambito della *6th European Alcohol Policy Conference* (Bruxelles, 27-28 novembre 2014) e sono disponibili sul sito https://sites.google.com/site/odhinproject/.
- ALICE RAP *Project – Addiction and Life Styles in contemporary Europe reframing addiction project*: le attività del progetto sono rivolte a promuovere sinergie tra le scienze relative all'uso di sostanze e i comportamenti di dipendenza. I risultati conseguiti e le pubblicazioni prodotte nel corso del 2014 sono disponibili sul sito web http://www.alicerap.eu/. Altre iniziative e protocolli di studio inerenti l'alcol sono stati rivolti a: disseminazione dei risultati della JA ECHIM (*European Community Health Indicators Monitoring*); proseguimento della collaborazione con la rete internazionale INEBRIA (*International Network on Brief Intervention for Alcohol & Other Drugs*, www.inebria.net) di cui l'ONA è membro, per l'implementazione e la diffusione delle strategie di identificazione precoce del consumo rischioso e dannoso di alcol; verifica dei dati per i *Country Reports* nazionali nell'ambito del *Global Survey on Alcohol* della WHO di Ginevra per il quale il WHO-CC (ISS) ha collaborato nella fase pilota di sperimentazione e validazione internazionale; contributo epidemiologico, di prevenzione, monitoraggio e confronto fra indicatori nazionali, europei e internazionali (*WHO Alcohol Control Database, WHO Global Alcohol Survey and status report*).
- EUROCARE: la sopravvivenza dei pazienti oncologici in Europa: nell'ambito della *Joint Action* EPAAC (*European Parthership Against Cancer*) e del collegato Progetto Ministeriale (Ricerca Finalizzata 2009) sono stati pubblicati sulla rivista *Lancet Oncology* i primi tre studi EUROCARE-5 sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici in 30 Paesi europei. Analizzati differenze geografiche e andamenti temporali 1995-2008 per: 1) principali tumori negli adulti; 2) tumori pediatrici; 3) tumori del sistema ematolinfopoietico.

- *AtheroTwin*: *join collaboration* tra Italia e Ungheria, nell'ambito dello studio (Finanziamento Ministero degli Esteri per) sono state valutate le componenti genetiche e ambientali, variabili con l'età, di alcuni parametri associati a cambiamenti strutturali dell'aterosclerosi.
- HEALS (*Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys*): nell'ambito del progetto europeo, il CNESPS collabora con i Dipartimenti di Biologia Cellulare e Neuroscienze e di Ambiente e Prevenzione Primaria all'armonizzazione dei dati esistenti nelle diverse coorti europee.
- ASHTIII (*Project on Multisectorial Preparadness and Health Security: Allerting Reporting and Surveillance System for Chemical Health Threats Phase III* (ASHTIII): partecipazione in qualità operative al progetto europeo, finanziato *dall'Health Programme of the European Union.*
- ECHENET: partecipazione al progetto *European Chemical Emergency Network to Protect Citizen against Health Threats*, finanziato *dall'Health Programme of the European Union.*

Attività di sorveglianza - Registro Nazionale Gemelli e Banca Biologica

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

- Centro Operativo Adempimenti Legge 40/2004, Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime: in ottemperanza dei compiti istituzionali: ha aggiornato costantemente le liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa; ha raccolto, analizzato e valutato i dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2012; ha predisposto schede per la raccolta dati relativa all'importazione e all'esportazione di gameti ed embrioni; ha fornito risposte ad interrogazioni parlamentari e a pareri tecnici richiesti dalla Guardia di Finanza.
- SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta): raccolta dei casi di epatite virale acuta diagnosticati presso le ASL che aderiscono volontariamente alla sorveglianza (~76% delle ASL italiane). Sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia. Sorveglianza rafforzata dell'epidemia di epatite A associata al consumo di frutti di bosco congelati, che si è verificata in Italia a partire da gennaio 2013, da parte della task force attivata dal Ministero della Salute in cui erano coinvolti esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'Istituto zooprofilattico sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna.
- Estrazione per la trasmissione dati alla "enhanced surveillance for hepatitis B and C" gestita dall'ECDC, attraverso la piattaforma ECDC/Tessy.
- Sistemi nazionali di sorveglianza di particolari malattie infettive: attività di coordinamento di sistemi per legionellosi, malattie batteriche invasive, rosolia in gravidanza e congenita, morbillo e rosolia post natale, malattie trasmesse da vettori, antibiotico-resistenza, influenza.
- Sistemi di sorveglianza sindromica: coordinamento di sistemi basati sugli accessi ai Pronto Soccorso e degli immigrati nei Centri di Prima Accoglienza.
- Sviluppo di un Sistema di Allerta Rapido (SAR): per informazioni tempestive sui rischi infettivi per la sanità pubblica, anche attraverso la partecipazione alla piattaforma sovranazionale GHSAG-EAR.

- Monitoraggio della copertura per la vaccinazione HPV: ricognizione periodica delle decisioni regionali in merito alle strategie vaccinali per l'HPV.
- Sistema di sorveglianza nazionale sull'Interruzione Volontaria di Gravidanza: è stato coordinato e gestito per la raccolta dati del 2012-13, fornendo i dati per la relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento.
- Sorveglianza della mortalità materna: è stato implementato il progetto pilota in 6 Regioni italiane del Nord, Centro e Sud Italia.
- *International Obstetric Survey System* (INOSS): l'ISS ha partecipato in rappresentanza dell'Italia con il nome di *Italian Obstetric Surveillance System* (ItOSS) coordinato dal Regno Unito.
- Progetto PICCOLI+: si tratta della costruzione di una coorte nazionale di nati, circa 3000 arruolati in 6 punti nascita sul territorio nazionale, di cui è disponibile, stoccato presso la banca biologica del CNESPS, materiale biologico delle mamme e dei bambini.
- Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey*: è stata descritta la salute cardiovascolare degli italiani, la prevalenza e la descrizione del rischio cardiovascolare in coloro che sono affetti da malattia renale cronica, la stagionalità dei fattori di rischio cardiovascolare, la sottostima dei dati autoriportati di peso e altezza rispetto ai dati misurati, la salute cardiovascolare per livello di istruzione. È stata realizzata a Seriate (Bergamo) l'indagine sul campo per la valutazione del consumo di sale nella popolazione generale attraverso l'esame e la raccolta delle urine delle 24h su 200 persone di età 35-74 anni. I campioni biologici sono stati stoccati nella banca biologica CNESPS.
- Sistema di sorveglianza sugli otto determinanti di salute del bambino: è stata coordinata e gestita la sperimentazione del sistema dal concepimento ai 2 anni di vita, basato su l'esperienza di Genitori Più.
- Sorveglianze su stili vita e determinanti di malattie croniche in diverse età: nei primi mesi dell'anno è stato avviato il processo di integrazione delle sorveglianze PASSI e PASSI d'Argento formalizzato con il passaggio di quattro membri del Gruppo Tecnico (GT) Passi d'Argento (PdA) nel GT PASSI, che coordina le sorveglianze. Per la comunicazione dei risultati da parte delle Regioni è stato rilasciato il Kit per le analisi regionali. Sulla scia del processo di integrazione delle due sorveglianze, sono state ridisegnate le pagine di epicentro relative a Passi d'Argento disponibili all'indirizzo: http://www.epicentro.iss.it/passi-argento/default.asp. I dati raccolti sono stati oggetti di diversi approfondimenti su aspetti specifici della salute e della prevenzione.
- È stata avviata e completata nell'ambito del Sistema di Sorveglianza su Sovrappeso e Obesità nei bambini "OKkio alla SALUTE" la diffusione dei risultati della terza raccolta dati, sia a livello nazionale che a livello locale; è stata messa a punto la preparazione di materiali per la quarta raccolta; partecipazione italiana al progetto *Childhood Obesity Surveillance Initiative* della *WHO*/Regione Europea.
- Alcol- MIA-PNAS: le attività di monitoraggio alcol svolte formalmente dall'Osservatorio Nazionale Alcol sono state acquisite nel Piano Statistico Nazionale (PSN) in qualità di statistiche derivate o rielaborazioni (Monitoraggio dell'impatto del consumo di Alcol sulla salute in Italia in supporto all'implementazione del Piano Nazionale Alcol e Salute, MIA-PNAS). I dati aggiornati ed elaborati confluiscono nella Relazione annuale al Parlamento del Ministro della Salute (Legge 125/2001) e costituiscono la base di dati per lo sviluppo delle attività del progetto CCM-Ministero della Salute "Alcol in Italia e nelle Regioni" le cui attività sono state completate nei primi mesi del 2014 al fine di valutare gli attuali sistemi di monitoraggio e di reporting epidemiologico e definire uno standard nazionale e regionale che consentisse una valutazione e comparazione europea e internazionale

attraverso indicatori, metodologie e operazionalizzazioni di un core set di indicatori condivisi, idonei a monitorare i trend temporali utili a identificare i bisogni futuri, valutare nuove politiche da adottare e offrire la possibilità di raggiungere mediante interventi di prevenzione, formazione e comunicazione, equità di accesso ad identificazione e interventi specifici per la tutela della salute e per un adeguata assistenza sanitaria. È stata creata una pagina web http://www.epicentro.iss.it/alcol/dati.asp e le analisi preliminare delle attività specifiche del progetto sono state pubblicate e inviate al Ministro della Salute, per essere integrate nella Relazione annuale al Parlamento (Legge 125/2001).

- Elementare ma non troppo: sono proseguite ancora nel 2014 attività di valutazione e di disseminazione del progetto (Dipartimento Politiche Antidroga - Presidenza del Consiglio dei Ministri).
- Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SIN-SEPI), delle Intossicazioni Acute da Biocidi (SNIAB), delle Intossicazioni Acute da Fitofarmaci (SNIAF), degli errori terapeutici e delle reazioni avverse esaminate dai CAV (FarViCAV), delle Esposizioni Pericolose in Ambiente Domestico (SNEP-AD): basato sui dati raccolti dai Centri Antiveleni (CAV) delle segnalazioni registrate nel periodo 2011, completamento del controllo di qualità dei dati relativi ai casi esposti nel 2012 e avvio delle attività di analisi, revisione e controllo di qualità dei casi di esposizione pericolosa a farmaci e/o non-farmaci verificatisi nel 2013. Le attività sono svolte in riferimento al Regolamento (EU) 528/2012, alla Direttiva 2009/128/CE, DL.vo 150 del 14 agosto 2012 e DM del 22 gennaio 2014, alla Direttiva 2010/84/EU: alla Legge 493/1999 e alla Raccomandazione UE del 31 maggio 2007.
- Sorveglianza Nazionale delle Intossicazioni da Detergenti in eco-dosi (SNID-EcoDosi): controllo di qualità, classificazione e analisi dei dati sui casi esposti a detergenti in eco-dosi rilevati dal CAV di Milano nel 2010-2014. Problematica emergente a livello nazionale e internazionale, svolta nell'ambito di progetto CCM sugli incidenti domestici (UO Incidenti da agenti chimici, fasc. 3M61); studio per la valutazione di impatto di interventi per la prevenzione degli incidenti causati da esposizioni a detergenti in eco-dosi rilevati nel corso della sorveglianza SNID-EcoDosi, tramite l'analisi dell'andamento temporale di misure di occorrenza e stime di rischio relativo prima e dopo l'implementazione di detti interventi (in corso di svolgimento).
- Sorveglianza Nazionale delle Intossicazioni da liquidi per sigarette elettroniche (SNID-ESig): acquisizione, controllo di qualità, classificazione e analisi dei casi rilevati dal CAV di Milano a seguito di esposizione a liquidi per sigarette elettroniche verificatesi nel 2013, acquisizione e revisione dei dati rilevati nel 2014. Problematica emergente a livello nazionale e internazionale, svolta nell'ambito di progetto CCM sugli incidenti domestici.
- Studio per la valutazione di impatto delle misure adottate per la prevenzione delle esposizioni a metil-ergometrina maleato nei primi mesi di vita: è stato concluso lo studio per la messa a punto di un sistema di classificazione delle esposizioni a pesticidi condivisibile a livello europeo, a supporto delle attività di sorveglianza e documentazione degli incidenti da fitosanitari e biocidi rilevati dagli Stati membri, secondo quanto previsto dalla Direttiva 2009/128/CE e dal Regolamento (EU) 528/2012, rispettivamente.
- Registro Italiano per la Fibrosi Cistica: svolto in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare e i Centri di riferimento regionali per la fibrosi cistica.
- Registro Italiano ArtroProtesi: istituito in attuazione del DM 221, raccoglie dati su anca, ginocchio e spalla. Ha implementato procedure per l'identificazione e la caratterizzazione del dispositivo medico e la valutazione dell'esito mediante misura della qualità della vita. Supporto all'organizzazione del registro delle protesi mammarie. È stato prodotto un volume con i primi risultati.

- Sorveglianza della sicurezza dei prodotti di origine naturale: svolto in collaborazione con il Ministero della Salute e l'AIFA. Il sistema di sorveglianza si basa sulla raccolta e valutazione di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione/somministrazione di: integratori alimentari; preparazioni galeniche a base di piante officinali; altri preparati a base di piante officinali e altri preparati di origine naturale non vegetale (es. propoli, estratti di lumaca, etc); medicinali omeopatici.
- Sorveglianza post-marketing dei vaccini: analisi delle segnalazioni spontanee a vaccini: in collaborazione con l'AIFA.
- Registro Nazionale Gemelli (RNG): la popolazione gemellare afferente al RNG (26mila gemelli) è una "popolazione sentinella" ideale. Attualmente coppie di gemelli vengono arruolate per specifici studi etiologici e con campagne di arruolamento volontario. Ai gemelli arruolati viene anche richiesto di donare un campione di saliva che alimenta la banca biologica del CNESPS con lo slogan "Metti in banca il tuo DNA". Il RNG da strumento di ricerca potrebbe diventare un osservatorio per la valutazione dei bisogni sociosanitari della popolazione generale: potendo disporre del consenso individuale al trattamento dei dati autoriferiti, rilevati direttamente in *examination surveys* e provenienti da fonti sanitarie correnti.
- Banca Biologica: avviata nel 2005, con risorse proprie, raccoglie e crioconserva da allora i campioni biologici raccolti in occasione di grandi studi epidemiologici longitudinali e trasversali condotti nell'ambito del Progetto Cuore (Matiss, Monica-Latina, Oec 1998-2002 e Oec/Hes 2008-2012, Fine); studi sugli anziani (Iprea e registro demenze); studi di genetica ed epigenetica (Registro Gemelli); studi di valutazione immunitaria verso malattie prevedibili con vaccino (Esen); studi di sorveglianza sui nuovi nati e loro madri (Piccoli+). La banca fa parte dello Hub Italiano delle biobanche di popolazione, progetto del CCM del Ministero della Salute; è inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e fa parte del BBMRI (*Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure*) e, come tale, dell'ERIC-banche biologiche e del progetto europeo BBMRI-LP, catalogazione degli studi longitudinali comprensivi di banca biologica. Al 2014 la biobanca contiene più di 290.000 campioni raccolti da circa 40.000 persone di tutte le età, linkati con i dati raccolti al momento del prelievo (stili di vita, fattori di rischio, condizioni a rischio, patologie, fattori ambientali) e seguiti nel tempo per morbosità e mortalità.
- Produzione di documenti "Evidence based medicine" sotto l'egida del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG):
  - *Consensus conference* "Linee di indirizzo per l'utilizzo della Medicina Narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative". La *consensus conference* è stata celebrata presso l'ISS nei giorni 11-13 giugno 2014 e il testo definitivo è stato successivamente pubblicata sui Quaderni di Medicina de "Il Sole 24 ore".
  - Pianificazione di un accordi di collaborazione con l'Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e il contrasto delle malattie della Povertà (INMP) per l'elaborazione di documenti evidence-based su argomenti sanitari connessi alle popolazioni migranti.
  - Partecipazione al progetto del Ministero della Salute - Commissione per la Vigilanza e il controllo sul Doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD) per l'elaborazione di una "Linea guida italiana sull'uso del passaporto biologico negli atleti". L'elaborazione prevede un adattamento delle linee guida della *World Anti-Doping Agency* (WADA) alla realtà italiana e un aggiornamento delle evidenze scientifiche disponibili sul tema.

Collaborazioni con altre strutture dell'ISS

- Con il Centro Nazionale Malattie Rare:
  - nell'ambito della produzione di Linee Guida è stata realizzata la Consensus Conference sulla Medicina Narrativa;
  - è a regime l'attività del Registro per la Fibrosi Cistica;
  - studi sull'occorrenza delle malattie rare, basati su dati correnti (Schede di Dimissione Ospedaliera.
- Con il Dipartimento del Farmaco:
  - è stata avviata l'elaborazione di una "Linea guida italiana sull'uso del passaporto biologico negli atleti";
  - "Progetto salute e benessere dei giovani", con la consulenza scientifica di risposta alle domande sulle problematiche inerenti l'affettività e la sessualità dei giovani utenti.
- Con Dipartimento Malattie Infettive Parassitarie e Immunomediate:
  - si collabora strettamente con i diversi reparti del Dipartimento per attività di sorveglianza speciale di diverse patologie rilevanti.
- Con il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze:
  - è stata condotta in collaborazione Registro Nazionale Ipotiroidismo Congenito un'indagine on line sul livello di conoscenza dell'importanza della riduzione del sale e per l'utilizzo del sale iodato;
  - per il progetto europeo HEALS (*Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys*);
  - si è collaborato alla redazione della proposta di ricerca europea sull'autismo;
  - collaborazione in tema di diabete e malattie croniche.
- Con il Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria:
  - per la redazione della valutazione istituzionale sull'impianto MUOS in Sicilia (la collaborazione ha incluso anche il Dip. TES);
  - per il proseguimento dello studio SENTIERI, sulla mortalità, ospedalizzazione e laddove presenti i dati, di incidenza oncologica, nei Siti di Interesse Nazionale per le Bonifiche (SIN);
  - per lo studio delle patologie asbesto-correlate e dell'impatto sulla salute dell'esposizione a fluoro-edenite;
  - sulla situazione dell'area del Poligono di tiro Salto di Quirra;
  - sulla valutazione degli studi sull'effetto sulla salute della Centrale di Vado Ligure;
  - sui profili di salute in aree a forte pressione ambientale come quella di Taranto e Statte;
  - sulla descrizione dello stato di salute e supporto a maggiore offerta di prevenzione e assistenza nella cosiddetta Terra dei Fuochi in Campania.
  - partecipazione come Unità Operativa al Progetto "Comunicazione del rischio in tema di analisi del rischio delle acque potabili";
  - indagine sul contributo del background genetico e di specifici fattori ambientali nei meccanismi di danno e di riparazione del DNA;
  - collaborazione all'armonizzazione dei dati esistenti nelle diverse coorti europee per le esposizioni e gli outcome previsti dal progetto Heals.
- Con il Dipartimento Tecnologia e Salute:
  - per la produzione della relazione sullo stato di salute della popolazione nei comuni sedi di impianti nucleari;
  - per la redazione della valutazione istituzionale sull'impianto MUOS in Sicilia (la collaborazione ha incluso anche il Dip. AMPP);
- Con il Dipartimento per la Salute Veterinaria e Sicurezza Alimentare
  - per le indagini relative a epidemie di origine alimentare (HAV e frutti di bosco).

- Con il Servizio Prevenzione, Direzione Generale dell'ISS
  - per la formazione dei Rappresentanti dei Lavoratori per la Sicurezza (RLS) e del personale dell'ISS sui temi della comunicazione e del rischio stress lavoro correlato (art. 37 DL.vo 81/2008).
- Con il Servizio di Attività Editoriali
  - per la produzione del Bollettino Epidemiologico Nazionale come supplemento al *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.*

Attività istituzionali condotte su incarico del Ministero della Salute

- Consulenza, contributi e risposte a richiesta di pareri e interrogazioni parlamentari per il Ministero della Salute, le Regioni, le Autorità Sanitarie Locali e il Parlamento.
- Contributi a 49 argomenti della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2012-13.
- 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 2013. Preparazione entro il 28 febbraio della relazione al Ministro della Salute. Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2013.
- Revisione dei sistemi di sorveglianza e registri presenti in Italia come lavoro istruttorio alla redazione di apposito DPCM previa Intesa Stato-Regioni. Partecipazione al coordinamento nazionale della revisione e pubblicazione dei risultati.
- Partecipazione al gruppo di lavoro per la definizione del Piano nazionale malattie croniche.
- Partecipazione al gruppo di lavoro per la definizione del Piano nazionale Demenze.
- Partecipazione al gruppo di lavoro sull'aggiornamento del sistema di garanzia per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria.
- Partecipazione al gruppo tecnico "Alcoldipendenza" Stato-Regioni istituito per decreto interdirigenziale del Ministero della Salute per l'attivazione del sistema SIND-Alcol.
- Contributi tecnico-scientifici alla stesura del Piano Nazionale di Prevenzione.
- Supporto al Ministero della Salute e alle Regioni per la redazione e valutazione del Piano Nazionale di Prevenzione e dei relativi Piani Regionali di Prevenzione (PRP). All'inizio del 2014 il CNESPS ha contribuito alla parte metodologica per la preparazione del nuovo Piano (2014-2018) È stata condotta attività di formazione dei referenti regionali sull'approccio metodologico alla programmazione ed è stata attivata una comunità di pratica per la messa in comune di risorse e documenti.
- Partecipazione al Tavolo Tecnico "Piena applicazione Legge 194/1978 (IVG)" istituito a luglio 2013 dal Ministero della Salute.
- Partecipazione al Comitato Percorso Nascita Nazionale istituito con decreto del Ministro della Salute del 12 aprile 2011 al fine di garantire la sicurezza e l'implementazione di qualità del percorso nascita mediante l'attuazione completa dei contenuti dell'accordo sancito dalla Conferenza Unificata il 16 dicembre 2010.
- Partecipazione al Gruppo di Lavoro per la revisione del Decreto Ministeriale 10 settembre 1998 "Aggiornamento del decreto ministeriale 6 marzo 1995 concernente l'aggiornamento del decreto ministeriale 4 aprile 1984 recante i protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità".
- Partecipazione alla stesura della "Relazione del Ministro della Salute sulla attuazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione volontaria di gravidanza (Legge 194/1978) – Dati Preliminari 2013 e Dati Definitivi 2012" presentata la Parlamento il 15 ottobre 2014.

- Partecipazione al Gruppo di Lavoro ISS sulla Terra dei Fuochi che ha curato tutte le attività che la Legge 6/2/2014, n. 6 (cosidetta "Terra dei Fuochi") per i 55 comuni campani della cosidetta Terra dei Fuochi nonché dei Comuni pugliesi di Taranto e Statte.
- Partecipazione ai lavori del Gruppo Interregionale Sanità Pubblica e Screening e al tavolo del Coordinamento Interregionale della Prevenzione.
- Produzione di indicatori del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita per i LEA regionali.
- Produzione di stime di indicatori per il tavolo LEA su stili di vita e proporzione di popolazione per regione con comportamenti a rischio identificati come prioritari dal Piano Nazionale di Prevenzione.
- Predisposizione dei documenti istruttori per l'introduzione di nuove vaccinazioni o modifiche dell'offerta vaccinale su richiesta del Ministero della Salute e delle Regioni e PA.
- Supporto alle autorità sanitarie regionali e locali nella realizzazione di indagini di campo di epidemie e relativa risposta, in particolare per il 2014 sono da segnalare le indagini sull'epidemia da Epatite Virale A dovuta ad importazione di frutti di bosco contaminati, focolai epidemici di legionellosi in strutture ricettive, epidemie di morbillo secondarie ad importazione da una nave da crociera e da una fiera canina.
- Referente per l'Italia presso l'ECDC per numerose malattie infettive e per *l'Advisory Forum* e predisposizione dei dati nazionali di sorveglianza per l'invio a TESSy.
- Produzione del report di Monitoraggio dell'impatto dell'alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute per la relazione annuale al Parlamento in attuazione della Legge 125/2001.
- Caratteristiche cliniche dei pazienti ricoverati negli Ospedali Psichiatrici Giudiziari: l'attività avviata nel 2012, per la realizzazione di un sistema di rilevazione web-based orientato clinicamente, ha fornito informazioni affidabili sulle caratteristiche cliniche e psicosociali della popolazione ricoverata negli OPG.
- Indagine Trasversale sui servizi socio-sanitari territoriali dedicati alle demenze e costruzione di un portale specifico denominato "Osservatorio sulle demenze".
- Consulenza e contributi formali comunitari da parte dell'Osservatorio Nazionale Alcol in qualità di Rappresentante governativo di nomina da parte del Ministro della Salute nell'ambito del *Committee on National Alcohol Policy and Action* (CNAPA), istituita nel 2007 dalla Commissione Europea e composta da delegati nazionali nominati dagli Stati Membri. Nel 2014 sono stati assicurati i contributi nazionali ai Meeting tenuti a Lussemburgo e Bruxelles per la definizione dell'*Action Plan* sul bere dei giovani e su *binge drinking* oltre che del documento di scopo per la nuova *Community Strategy on.*

Contributo ISS al SISTAN (SIstema STAtistico Nazionale)

Date le competenze presenti in tutto il Centro, l'Ufficio di Statistica dell'ISS nel SISTAN è collocato nel CNESPS. Nel 2014 l'ISS è stato il secondo contributore al Programma Statistico Nazionale (PSN) nel settore Sanità (dopo il Ministero della Salute) con 27 lavori statistici: la maggioranza dei lavori statistici proviene dal CNESPS.

In particolare nel 2014 sono state svolte le attività previste dalle normative:

- Coordinamento delle attività legate alla partecipazione dell'ISS alle indagini annuali del PSN che raccolgono informazioni sulle varie istituzioni, quali: Rilevazione sulla ricerca e sviluppo nelle istituzioni pubbliche, coordinata dall'ISTAT; Rilevazione dei prezzi relativi a beni e servizi per le pubbliche amministrazioni, coordinata dal MEF; Rilevazione di Informazioni, Dati e Documenti necessari alla Classificazione di Unità

Economiche nei settori istituzionali stabiliti dal Sistema Europeo dei Conti Nazionali e Regionali della Comunità, coordinata dall'ISTAT e molte altre.

- Proposta, istruttoria e coordinamento dei contributi dell'ISS al PSN, il corpus della Statistica Ufficiale del nostro Paese, che riguarda molteplici settori sociali ed economici: tale attività è stata come sempre svolta in primis all'interno dell'ISS con un'interlocuzione attiva con le varie strutture tecnico scientifiche che possono contribuire al PSN.
- Partecipazione in rappresentanza dell'ISS a due "Circoli di Qualità" (organi costituiti dai responsabili degli uffici di Statistica degli Enti che fanno parte del SISTAN e operano nei vari settori): "Sanità, Salute e Assistenza" ed "Ambiente e Territorio", che vagliano tutti i lavori statistici proposti dai vari Enti SISTAN per entrare a far parte del PSN; una particolare attenzione è rivolta agli aspetti di tutela dei dati personali.
- Aggiornamento delle Banche Dati dell'UdS, riguardanti la mortalità e le ospedalizzazioni (SDO) con i dati più recenti messi a disposizione rispettivamente dall'Istat (mortalità 2011) e Ministero della Salute (SDO 2012) con produzione del Report annuale sulla Mortalità in Italia.
- Fornitura dei dati di mortalità e SDO ai soggetti interni all'ISS che secondo la normativa vigente hanno facoltà di ottenerli. Tra gli utenti abilitati che utilizzano tali dati da fonti routinarie in ISS, il 64% è personale del CNESPS.
- Produzione dei dati annuali conseguenti alle attività di monitoraggio alcol (MIA-PNAS) sono acquisite nel Piano Statistico Nazionale (PSN) in qualità di statistiche derivate o rielaborazioni (ISS-00034 Monitoraggio dell'Impatto del consumo di Alcol sulla salute in Italia in supporto all'implementazione del Piano Nazionale Alcol e Salute, MIA-PNAS). I dati aggiornati ed elaborati confluiscono nella Relazione annuale al Parlamento del Ministro della Salute (Legge 125/2001) e costituiscono la base di dati per lo sviluppo delle attività del progetto CCM-Ministero della Salute "Alcol in Italia e nelle Regioni".

Attività condotte in collaborazione con altri partner esterni

A livello nazionale il Centro ha accordi formali di collaborazione con: Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM), ISTAT, Istituto Nazionale Tumori, Network di Evidence Based Prevention, Agenas, Ministero della Salute. Partecipa come interlocutore continuo ai lavori del Coordinamento Interregionale per la Prevenzione e del Gruppo Sanità Pubblica e Screening.

In particolare nel 2014 si è lavorato in collaborazione con:

- WHO:
  - l'Osservatorio Nazionale Alcol designato *WHO Collaborating Centre on Research on Alcohol* (WHO-CC) fino al 2017 fornisce consulenza e assistenza al WHO *Regional Office for Europe* per il Programma Alcol e Droga;
  - *Alcohol Policy Network in Europe* (APN) costituito nel 2004; nel 2014 sono stati presentati gli aggiornamenti annuali relativi alle politiche sull'alcol e nella ricerca;
  - Mortalità materna : focal point designato WHO per le stime di mortalità materna;
  - Obesità infantile : attività di Principal Investigator per l'Italia per la Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI del *WHO Regional Office for Europe*;
  - *WHO Collaborating Centre for Enviromental Health in contaminated sites*, istituito presso AMPP e con il *WHO European Centre for Environment and Health* (ECEH), Bonn.
- Ministero delle Politiche Agricole e Forestali e dal Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare:

- Partecipazione al Consiglio tecnico-scientifico sull'uso sostenibile dei prodotti fitosanitari, di cui all'art. 5 DL.vo 14 agosto 2012 n. 150 e di cui allo stesso art. Gruppo 4 – Informazione e Formazione.

– AIFA:
  - Farmacovigilanza, valutazioni di dati clinici su dossier di registrazione europea e nazionale.
  - Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale.
– Regione Lazio:
  - Supporto alla rete regionale di farmacovigilanza della regione Lazio in collaborazione con la Commissione Regionale per la Farmacovigilanza.
  - Elaborazione di un Registro di patologia della SLA nella Regione Lazio.
– Regione Calabria:
  - Master Universitario biennale in collaborazione tra Università di Roma Tor Vergata, CNESPS e Regione Calabria per la costituzione di una rete epidemiologica regionale (2013-2015).
– INMP Istituto Nazionale per la Promozione della salute delle popolazioni Migranti per il contrasto delle malattie della povertà:
  - elaborazione di documenti evidence-based su argomenti sanitari connessi alle popolazioni migranti.
– AIRTUM e Istituto Nazionale Tumori Milano (INT):
  - Diffusione attraverso il sito www.tumori.net dei profili regionali di incidenza e prevalenza per tumore in Italia 1970-2015 (stime MIAMOD). Coordinamento scientifico e contributi specifici al rapporto AIRTUM 2014 su Prevalenza e Guarigione. Sviluppo di metodi e indicatori innovativi per la stima della proporzione di pazienti guariti.
  - Sviluppo di metodi per la stima di prevalenza per tumore per fase di malattia (stime PIAMOD), applicazione al tumore della mammella in Australia.
  - Sviluppo di un Sistema Informativo Europeo sul Cancro con partecipazione al Panel europeo promosso dal *Joint Research Centre* (JRC) e rete europea dei registri tumori (ENCR) su armonizzazione e qualità dei dati dei registri tumore di popolazione e organizzazione di un meeting internazionale.
  - In collaborazione con l'Istituto per la Ricerca sulla Popolazione e le Politiche Sociali del CNR, il *National Cancer Institute* è stata avviata l'attività di valutazione dei costi diretti correlati alla diagnosi e cura dei pazienti oncologici.
  - In collaborazione con AIRTUM vengono svolti studi sui tumori (mortalità, incidenza, ricoveri ospedalieri) nei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche (SIN).
– IRCCS italiani:
  - Coordinamento programmi di ricerca e studio per la ricerca sull'epilessia.
  - Dalla Stroke Unit alla Neurologia d'Urgenza: verso un modello di integrazione tra alta specialità e sistema dell'emergenza.
  - Attività di ricerca della pratica clinica neurologica.
– Università:
  - Studi su tumori basati sull'analisi di fonti innovative, quali le cause multiple di morte (Sapienza Dip. Scienze Radiologiche, Oncologiche, Anatomopatologiche).
  - Il monitoraggio dei linfomi (Sapienza, Seconda Facoltà di Medicina e Psicologia AO Sant'Andrea) collaborazione allo sviluppo di un protocollo di raccolta dati e relativa maschera di inserimento dati on-line per uno studio osservazionale prospettico multicentrico sui linfomi e le malattie linfo-proliferative croniche dei pazienti adulti nella regione Lazio.

- Policlinico di Milano (Casa di cura privata):
  - Attività di epidemiologia clinica nella costruzione delle evidenze scientifiche nel settore della neuroriabilitazione. Conduzione di revisioni sistematiche e meta-analisi nel settore della neuroriabilitazione e di studi primari per la valutazione degli interventi neuro riabilitativi.
- Associazione Medici Cardiologi Ospedalieri:
  - Nell'ambito degli studi in collaborazione sono stati pubblicati alcuni risultati relativi al registro IN-ACS; è stato pubblicato il 3° Atlante delle malattie cardiovascolari.
- Federfarma:
  - Accordo di collaborazione scientifica per la produzione di materiali di comunicazione per la promozione di una corretta alimentazione e dell'esercizio fisico, rivolti a utenti delle farmacie.

Attività di divulgazione e comunicazione

- Nel 2014 risultano pubblicati 132 articoli su riviste straniere indicizzate.
- BEN: procede la pubblicazione del Bollettino Epidemiologico Nazionale (BEN) come inserto del Notiziario dell'ISS. Si è costituito un nuovo Comitato Scientifico (CS) composto da 23 persone. Nel 2014 sono stati pubblicati 22 articoli scientifici.
- Bollettini e rapporti periodici: per la diffusione di dati delle sorveglianze speciali: Influnet e FluNews (settimanale); Sistema di sorveglianza sindromica degli accessi ai PS (settimanale); West Nile News (settimanale); Morbillo & Rosolia News (mensile); malattie batteriche invasive (quadrimestrale); Rosolia congenita e in gravidanza News (semestrale); copertura vaccinale HPV (semestrale); legionellosi (annuale); Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (annuale)
- Epicentro: da 12 anni il CNESPS gestisce il portale web di epidemiologia applicata alla sanità pubblica per gli operatori sanitari, a cui accedono, da 12 anni, circa 10.000 utenti al giorno. In particolare Epicentro riporta i risultati in continuio di molte attività di sorveglianza coordinate dal CNESPS.
- Per PASSI sono stati pubblicati sulle pagine dedicate www.epicentro.iss.it/passi/:
  - 20 sezioni del report nazionale, corredate di grafici, tabelle e commenti ai risultati 2013, molte sezioni sono state arricchite dell'analisi delle serie storiche, e una sezione dedicata a "crisi e salute";
  - 3 schede tematiche su fumo, alcool e obesità con i dati integrati tra Passi e Passi d'Argento, approfondimenti su crisi e salute, su i sintomi depressivi;
  - i risultati del Self Audit 2013, indagine condotta presso le ASL partecipanti alla sorveglianza, come strumento di valutazione dell'intero sistema al fine di misurare il grado di conformità di determinati interventi, processi o strutture a standard che dovrebbero essere garantiti;
  - le relazioni presentate a convegni e conferenze nazionali/internazionali 2014 (AIE, SITI, ONS, SISMEC, EUPHA, IUHPE, SIMM);
  - le sintesi e i contenuti, corredati ove disponibili dei video, delle relazioni presentate ai Workshop tematici 2014 dedicati alla rete dei Coordinatori/Referenti regionali;
- Campi Elettromagnetici: è proseguita l'attività di monitoraggio, sintesi e divulgazione delle evidenze scientifiche sui rischi da esposizione a campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa (ELF) e a radiofrequenza (RF).
- Alcol: in attuazione della Legge 125/2001, l'ONA (Osservatorio Nazionale Alcol) ha realizzato e diffuso iniziative di comunicazione e sensibilizzazione sulle tematiche alcol-correlate quali il Convegno *Alcohol Prevention Day*, 9 aprile 2014.

- Il Centro Servizi documentazione Alcol (CSDA) ha curato il sito web dedicato all'alcol (www.epicentro.it/alcol) e la casella di posta dedicata (alcol@iss.it), oltre a supportare le attività di produzione, aggiornamento e disseminazione di materiale divulgativo rivolto alla popolazione generale e in particolare ai giovani e agli anziani. Il Gruppo Paritetico sull'alcol, composto da esponenti dell'ISS e del Ministero della Salute, ha organizzato nel semestre di presidenza italiana della EU due nuove iniziative dedicate ai giovani: l'*Alcohol Prevention Race* (la prima Run contro l'alcol) e il convegno "Alcol e giovani, famiglia e società. Le priorità della prevenzione integrata sanitaria e sociale tra cultura del trattamento e razionalizzazione dei servizi" e predisposto una Campagna pubblicitaria contro l'alcol che prevede la diffusione televisiva e radiofonica di uno spot pubblicitario creato dagli studenti del Centro di Cinematografia Sperimentale di Roma.
- Numerosi sono stati gli incontri con i giovani nelle scuole medie, licei e università. Gli incontri hanno avuto lo scopo di diffondere una corretta informazione sui rischi e sui danni causati dal bere e rientrano nelle Campagne 'Io non sbando' e 'Non perderti in un bicchiere' (http://www.diregiovani.it/istituzioni/campagna-prevenzione-alcolismo/home-alcolismo/30035-alcol-iss-morti-giovani-uomini-anziani-.dg.).
- Cuore: nell'ambito del progetto MENO SALE+SALUTE sono state condivise con l'Università di Napoli diverse iniziative nelle località dove si svolge il trattamento comunitario. Inoltre è stato pubblicato il libretto "Basta poco per mantenersi in salute", Ed. Il Pensiero Scientifico, disponibile in formato sfogliabile sul sito www.cuore.iss.it.
- Sessualità: si è collaborato al "Progetto Salute e Benessere Dei Giovani", con la consulenza scientifica di risposta alle domande sulle problematiche inerenti l'affettività e la sessualità dei giovani utenti, tramite lo strumento web del sito www.chiediloqui.it e consulenza on-line con disponibilità chat settimanale. Un interesse particolare è stato rivolto all'abitudine al fumo dei ragazzi e alla proposta di metodi per la disassuefazione dal tabacco.
- Registro Nazionale Gemelli (RNG): in collaborazione con il Ministero della Salute, è stata avviata una campagna di informazione a livello nazionale per ampliare la conoscenza delle attività svolte dal RNG per promuovere la partecipazione attiva dei gemelli. È stato realizzato uno spot pubblicitario e costruita una pagina fan del RNG sul social network Facebook.
- Siti web tematici:
  - sito http://www.guadagnaresalute.it: continuano le attività avviate nell'ambito del Progetto "Programma d'Informazione e Comunicazione a supporto degli obiettivi di Guadagnare Salute" (PinC) e la diffusione dei materiali di comunicazione realizzati nell'ambito del Progetto stesso. Procede la collaborazione con i sistemi di sorveglianza di popolazione per le attività di comunicazione dei dati per target differenziati.
  - sito http://www.snlg-iss.it per favorire la disseminazione delle raccomandazioni e l'informazione sulle attività del Sistema Nazionale Linee Guida, sul sito sono a disposizione tutti i documenti evidence based prodotti dal SNLG, ma anche dalle varie articolazioni dell'SSN e dai Servizi Sanitari Regionali in conformità con il metodo SNLG (descritto nel Manuale metodologico disponibile all'indirizzo http://www.snlg-iss.it/metodo);
  - sito http://www.iss.it/seieva/ dedicato alla diffusione di documenti e risultati derivanti dalla sorveglianza SEIEVA;
  - sito http://bpac.iss.it dove sono riportati i risultati dello studio BPAC;
  - sito http://www.iss.it/site/outcome/BPAC2/ dedicato alla raccolta dati e alla diffusione dei risultati dello studio Mattone Outcome – BYPASS;

- sito http://www.outcomeresearch.it/ a cui afferiscono tutti gli studi coordinati dal gruppo responsabile dell'area valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari;
- sito http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx per la diffusione di documenti e risultati che riguardano indicatori di esito calcolati nell'ambito del programma PROGRESSI;
- sito http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/ dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OBSERVANT;
- sito http://www.outcomeresearch.it/OPTION/ dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OPTION;
- sito www.iss.it/rpma per l'aggiornamento continuo e implementazione dei contenuti scientifici e divulgativi del sito, per l'implementazione e diffusione delle schede dati e dei profili di caratterizzazione dei centri di procreazione assistita;
- sito dell'Ufficio di Statistica http:/www.iss.it/statistica, che presenta con aggiornamento continuo sia le attività svolte nell'ambito del Sistema Statistico Nazionale sia di testi e dati esposti in modo divulgativo, riguardanti fenomeni rilevanti attinenti alla salute (quali la mortalità, l'ospedalizzazione, il quadro demografico); dal sito è consultabile al pubblico la Banca Dati della Mortalità in Italia, una delle più visitate dell'ISS.
- sito www.cuore.iss.it per l'aggiornamento e la raccolta dei dati sul progetto Cuore; nell'ambito del progetto MENO SALE +SALUTE sono state condivise con l'Università di Napoli diverse iniziative nelle località dove si svolge il trattamento comunitario.
- È stata creata una sezione sul sito web www.genitoripiù.it relativa al progetto "Sistema di Sorveglianza sugli otto determinanti di salute del bambino, dal concepimento ai 2 anni di vita, inclusi nel Programma GenitoriPiù".
- Continuo aggiornamento del sito www.okkioallasalute.ite completamento della pubblicazione dei report aziendali di OKkio alla SALUTE 2012.
- È stato creato il sito web http://www.iss.it/itoss/per promuovere la diffusione delle attività di sorveglianza ostetrica organizzate dall'ISS in collaborazione con le regioni e per promuovere la diffusione di pubblicazioni scientifiche sull'argomento della mortalità e grave morbosità materna.

Attività di formazione

Il CNESPS è impegnato nella formazione degli operatori dell'SSN e di Enti di ricerca (epidemiologi, statistici, biologi molecolari, bioinformatici, matematici e statistici) nel settore dell'epidemiologia genetica; dell'etica nella ricerca scientifica e degli aspetti legali della ricerca osservazionale e del biobanking; svolge un'intensa attività di formazione in presenza e a distanza, rivolta a operatori del Servizio Sanitario Nazionale, sulla metodologia della ricerca e su specifici temi oggetto dell'attività di ricerca. Inoltre il Centro è sede di tirocinio per borsisti, specializzandi e persone coinvolte in particolari programmi di addestramento a livello nazionale e sede di addestramento nell'ambito del programma europeo di formazione in epidemiologia di campo (*European Programme for Intervention Epidemiology Training*, EPIET).

Nel corso dell'anno 2014 sono stati organizzati ed espletati i seguenti corsi per gli operatori sanitari:

- "Epidemiologia di base: principi e metodi", ISS 17-21 marzo;
- "Valutazione comparativa di efficacia di interventi sanitari: dai clinical trials agli studi osservazionali", ISS 5-8 maggio;
- "Le linee guida nell'epidemiologia clinica", ISS 1-5 dicembre;

- "Epidemiologia clinica delle demenze", ISS 13-17 ottobre;
- "XXIII corso Introduttivo di Farmacoepidemiologia", ISS 7-11 novembre;
- "VIII corso Riconoscimento e segnalazione di reazioni avverse da prodotti di origine naturale", ISS 5-7 maggio;
- "IX corso Strumenti e metodi per l'analisi delle prescrizioni farmaceutiche", ISS 30 giugno- 2 luglio;
- "Uso delle fonti di dati sanitari correnti per finalità epidemiologiche", ISS 20-23 ottobre.
- Sono state realizzate repliche del "Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche" in collaborazione rispettivamente con l'Istituto Nazionale dei Tumori di Aviano, la Fondazione di Ricerche e Studi Ginecologici Eva Candela Onlus di Palermo e con l'AO S.G. Moscati di Avellino. Gli obiettivi del corso sono stati quelli di informare e formare il personale medico, oncologi, medici della riproduzione, psicologi ad offrire un corretto counselling sull'argomento; sensibilizzare i medici sulla necessità che le pazienti siano informate tempestivamente della possibilità di accedere ai trattamenti disponibili; diffondere una corretta informazione in merito al supporto psicologico adeguato, e creare un sistema di "RETE" per coordinare l'azione degli oncologi degli esperti di PMA e degli psicologi per offrire una cura globale ed efficiente.
- Per il Progetto EUROMED, rete dei registri tumori nell'Europa Mediterranea, è stato organizzato un corso residenziale rivolto ai registri tumori dei Paesi del Mediterraneo su metodi e software per l'analisi epidemiologica dei dati di popolazione, ISS 11-13 marzo;
- Sono state effettuate docenze in corsi di formazione per la valutazione del rischio cardiovascolare e applicazione della carta del rischio, registri di popolazione, associazione tra obesità e rischio cardiovascolare, epidemiologia delle malattie infettive, biostatistica, software per l'analisi dei dati per gli operatori sanitari organizzati dall'ISS, Regioni, ASL, Università e ECDC.
- FAD: corso di Formazione a Distanza sull'emorragia del post partum, corso di formazione a distanza sulla promozione dell'allattamento rivolto a tutti i professionisti e ad altre figure di sostegno; corso di formazione a distanza "Scenari di cronicità" per la promozione di una cultura diffusa sui modelli integrati di gestione delle patologie croniche.

Nel corso dell'anno 2014 sono stati organizzati ed espletati i seguenti convegni e seminari:

- Convegno Nazionale con più di 700 iscritti: III Manifestazione Nazionale del Programma Guadagnare Salute. Costruire insieme la salute. Programmi e interventi di promozione della salute, tra intrasettorialità, sostenibilità ed efficacia. Orvieto 22-23 ottobre
- V Conferenza ProFEA per il personale sanitario che ha partecipato alle varie edizioni del Programma di Formazione in Epidemiologia Applicata, organizzato dal CNESPS
- VIII Convegno "Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza" 7 novembre
- Convegno IGEA: dal progetto al sistema "L'integrazione delle cure per le persone con malattie croniche", ISS 25 marzo
- Convegno "I nuovi farmaci per HCV: frequenza della patologia, evidenze di efficacia e sicurezza, strategie di gestione", ISS 10 luglio
- Seminario "Il contributo dell'ISS alla Statistica Pubblica del nostro Paese" ISS 23 ottobre, in occasione della Giornata Italiana della Statistica, in cui si sono evidenziate le positive e trasversali interazioni dell'Ufficio di Statistica sia con le varie strutture dell'ISS che con l'ISTAT
- XXIII Seminario Nazionale di Farmacoepidemiologia "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia", ISS 9 dicembre

- Convegno Alcohol Prevention Day – XIII edizione, ISS 9 aprile
- Workshop "Il sistema nazionale delle linee guida – ISS: esperienze del passato e prospettive future" 6 marzo
- Workshop "L'impatto della cefalea cronica per la sanità pubblica" 31 marzo
- Workshop "Il contributo della sorveglianza Passi al Piano nazionale della prevenzione 2014-2018" ISS 26-27 marzo
- Workshop Valore dei dati sulla depressione prodotti dalla sorveglianza PASSI" ISS 24-25 settembre
- Workshop "I framework di public health awareness in cui le sorveglianze si inseriscono" ISS 17-18 dicembre
- Sono state realizzate quattro giornate di formazione per i referenti aziendali in Basilicata, Veneto, Puglia e Lombardia per l'avvio della IV raccolta dati di OKkio alla SALUTE; inoltre è stato fornito un pacchetto formativo (slide e manuali) disponibile online a tutti gli operatori che lavorano alla sorveglianza
- Sono state realizzate attività di formazione per la valutazione dello stato di salute nel Servizio Medicina Preventiva di Comunità della ASL di Bergamo
- È stata realizzata presso l'ISS una giornata di formazione per i Referenti delle Unità Operative partecipanti al progetto "Sistema di Sorveglianza sugli otto determinanti di salute del bambino, dal concepimento ai 2 anni di vita, inclusi nel Programma GenitoriPiù" per l'avvio della raccolta dati ed è stato fornito un pacchetto formativo (slide e manuali) disponibile online per tutti gli operatori che sono coinvolti nel progetto
- Nell'ambito del Progetto "Costituzione e sperimentazione di una rete epidemiologica regionale, basata sulle Unità Operative di Epidemiologia Aziendali, per la sorveglianza della salute della popolazione e la realizzazione degli interventi di prevenzione e il monitoraggio dei risultati" finanziato dalla Regione Calabria, Dipartimento Tutela Salute e Politiche Sanitarie.Tra marzo e settembre 2014 si sono tenuti i 4 corsi residenziali e la formazione sul campo previsti dal cronoprogramma.
- È stato realizzato il Piano di formazione 2014 per l'aggiornamento del personale sanitario e amministrativo sugli obiettivi strategici della Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute (svolti 4 corsi in presenza).
- Procede l'attività di formazione dei Rappresentanti dei Lavoratori per la Sicurezza (RLS) e del personale dell'ISS sui temi della comunicazione e del rischio stress lavoro correlato (art.37 DL.vo 81/2008) su richiesta del Servizio Prevenzione della Direzione Generale dell'ISS, sono stati svolti 10 corsi.
- Nell'ambito dell'attività di supporto alla rete regionale di farmacovigilanza della regione Lazio sono stati condotti incontri di formazione in presenza, presso l'ISS, e azioni formative locali.

Descrizione dei Reparti

Reparto Epidemiologia clinica e linee guida

Il Reparto persegue l'obiettivo di accrescere le conoscenze in campo biomedico attraverso attività di formazione, sorveglianza, sviluppo di studi clinici, revisioni sistematiche e meta-analisi, e infine la produzione e disseminazione di linee guida e altri documenti basati sull'*Evidence Based Medicine* ed *Evidence Based Prevention*, quali strumenti di sintesi

necessari a indirizzare le decisioni e i comportamenti degli operatori relativamente alla qualità dell'assistenza.

Nello specifico, vengono condotti studi clinico-epidemiologici nelle seguenti diverse articolazioni: studi diagnostici, trial terapeutici e preventivi, studi osservazionali per la valutazione degli esiti e per l'identificazione di fattori di rischio e di protezione, per la valutazione di qualità dell'assistenza sanitaria, nonché per la caratterizzazione della storia naturale delle patologie complesse. Vengono condotte revisioni sistematiche e meta-analisi sulle questioni sanitarie con maggiore profilo di incertezza sia negli ambiti terapeutici farmacologici e riabilitativi che nel settore dell'organizzazione dei sistemi socio-sanitari. Vengono pianificati implementati e mantenuti sistemi di sorveglianza problem oriented su alcune patologie quali l'epatite virale acuta e condizioni neurologiche specifiche. Vengono elaborati in modo sistematico e divulgati documenti di indirizzo, quali linee guida, consensus conference e revisioni rapide, che includono raccomandazioni di comportamento clinico al fine di supportare le decisioni relative a specifici interventi sanitari.

Un asse strategico sta nel trasferimento delle conoscenze epidemiologiche negli opportuni ambiti della medicina generale e specialistica attraverso un'intensa collaborazione con le associazioni mediche di categoria.

Il Reparto si avvale di competenze sugli aspetti etici della ricerca clinica ed epidemiologica a completamento e supporto delle attività svolte.

Tra le importanti attività del Reparto rientra la formazione degli operatori sanitari (medici, infermieri, psicologi clinici, fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti) in epidemiologia di base e clinica, nella valutazione di qualità dell'assistenza sanitaria e in metodologia della produzione di documenti *evidence-based*.

Principali linee progettuali

- Linee guida

  Presso il Reparto si svolge ormai da anni un'intensa attività di produzione di linee guida sotto l'egida del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che è nato nel 2006, in sostituzione al precedente Programma Nazionale Linee Guida (PNLG).

  La produzione di linee guida ha il duplice obiettivo di offrire ai pazienti i trattamenti più appropriati e di ridurre la variabilità di comportamento clinico, fenomeno questo, riscontrabile nei diversi campi della medicina. La metodologia del SNLG è conforme a quella utilizzata dalle principali agenzie internazionali che si occupano di appropriatezza, quale ad esempio quella inglese del *National Institute of Clinical Execellence* (NICE) e quella scozzese dello *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

  Le fasi di sviluppo di una linea guida sono le seguenti: definizione dei quesiti clinici, ricerca bibliografica mediante definizione delle strategie di ricerca e interrogazione delle banche dati, screening degli studi reperiti dalle strategie di ricerca, valutazione qualitativa della letteratura scientifica, estrazione dati degli studi inclusi, redazione della sintesi narrativa delle prove reperite, formulazione e grading delle raccomandazioni, stesura del documento finale, referaggio esterno, pubblicazione del documento in rete per un mese per sottoporlo ad una valutazione pubblica, stampa, presentazione ufficiale della linea guida, pubblicazione on line e diffusione.

  Oltre alle classiche linee guida sono stati elaborati altri documenti evidence based medicine, come i Documenti di Revisione Rapida (DRR) che rappresentano la risposta ad esigenze di chiarificazione in merito a quesiti molto specifici e i documenti di consenso, redatti a seguito di Consensus Conference, organizzate in caso non vi sia disponibilità di evidenze sufficienti per la stesura di una linea guida, ma vi sia comunque la necessità di governare attività cliniche altrimenti eterogenee.

Il SNLG ha anche prodotto linee guida non elaborate ex novo, ma utilizzando il metodo di adattamento/adozione di un documento esistente, dopo opportuna valutazione di qualità dello stesso.

- Malattie del fegato

  Al fine di migliorare la conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite virale acuta in Italia e promuoverne l'indagine e il controllo, il Reparto coordina la sorveglianza speciale SEIEVA (Sistema epidemiologico integrato delle epatiti virali acute): attraverso l'integrazione dei dati epidemiologici e microbiologici, viene stimato il contributo relativo dei principali fattori di rischio, la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e la valutazione dell'impatto dei programmi di prevenzione.

  Nell'ambito del SEIEVA inoltre, vengono promossi e condotti progetti di ricerca e studi specifici sulle epatiti virali, per la valutazione degli esiti conseguenti alle infezioni, la valutazione d'impatto delle strategie di prevenzione, lo studio di specifici fattori di rischio, la possibile correlazione tra alcune neoplasie di origine non epatica, lo studio della storia naturale e i meccanicismi patogenetici delle infezioni virali epatiche.

  Al momento attuale sono in corso i seguenti studi e progetti di ricerca:
  - Sorveglianza dell'epatite E in Italia
  - Indagine dell'epidemia di Epatite A associata al consumo di frutti di bosco
  - Studio di casi di epatite B in soggetti vaccinati
  - Studio del rischio di epatite nelle popolazioni immigrate.

- Valutazione degli esiti

  L'attività di valutazione degli esiti di interventi sanitari si svolge attraverso l'uso sia di dati routinari di tipo anmministrativo raccolti a livello nazionale che di dati clinici raccolti *ad hoc*; prevede l'organizzazione e il coordinamento di studi osservazionali di valutazione degli esiti su specifiche procedure diagnostico-terapeutiche o su specifici interventi sanitari con raccolta di dati clinici *ad hoc*.

  In particolare l'attività è rivolta alla creazione, gestione e valutazione di Registri di patologia per la valutazione di esito a breve, medio e lungo termine di procedure diagnostico terapeutiche nell'ambito delle patologie cardiovascolari; al coordinamento e conduzione di studi osservazionali volti alla valutazione comparativa di efficacia nella pratica clinica di nuovi trattamenti terapeutici in confronto a trattamenti tradizionali; alla collaborazione con le varie Società Scientifiche coinvolte per studi di valutazione della gestione diagnostica-terapeutica di pazienti ricoverati negli ospedali Italiani per eventi acuti; alla collaborazione con altri reparti del CNESPS o dipartimenti ISS in qualità di esperti nella gestione dei dati amministrativi per la realizzazione di progetti specifici.

- Neuroepidemiologia

  Il settore della neuroepidemiologia si articola su quattro direttrici principali connotate da un approccio di ricerca in sanità pubblica: la prima riguarderà la conduzione di una survey sui servizi dedicati alle demenze e la costruzione di un portale denominato "osservatorio nazionale delle demenze"; la seconda si occuperà degli aspetti clinici ed eziologici delle principali malattie neurologiche valutando anche la possibilità di poter implementare registri di patologie neurologiche di particolare interesse in termini di sanità pubblica, la terza riguarderà il tema della costruzione delle evidenze scientifiche nel settore della neuroriabilitazione e infine l'ultima direttrice si concentrerà sul contributo metodologico alla validazione degli strumenti clinici e neuropsicologi da utilizzare nell'ambito della neurologia.

- Bioetica

  Revisione della letteratura e della normativa di settore che si concretizza, come in passato, con alcune pubblicazioni a carattere nazionale, attività di formazione e attività

applicative presso un comitato etico. La recentissima normativa che ha portato al raggruppamento dei comitati etici consentirà inoltre, nel 2014 l'avvio di un esame di campioni altamente rappresentativi dei protocolli di ricerca su esseri umani e dei regolamenti dei comitati etici con l'individuazione oggettiva e sistematica e la segnalazione pubblica delle incongruenze di etica della ricerca presenti. Questa attività non ha bisogno di finanziamenti perché basata su competenze, strumenti, e dati presenti in Reparto o disponibili gratuitamente.

Formazione e comunicazione

- Corso "Epidemiologia di base: principi e metodi"
- Corso "Valutazione comparativa di efficacia di interventi sanitari: dai clinical trials agli studi osservazionali"
- Corso "Le linee guida nell'epidemiologia clinica"
- Corso "Epidemiologia clinica delle demenze"
- Corso "Etica della ricerca"
- Stesura e pubblicazione di manuali di epidemiologia di base e clinica per gli operatori sanitari e gli studenti universitari.
- Workshop "Il Sistema Nazionale delle Linee Guida – ISS: esperienze del passato e prospettive future", organizzato da ISS-CNESPS, Reparto Epidemiologia clinica e linee guida.
- Workshop "L'impatto della cefalea cronica per la sanità pubblica", organizzato da ISS-CNESPS, Reparto Epidemiologia Clinica e Linee Guida.
- VIII Convegno "Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza", organizzato da ISS-CNESPS, Reparto Epidemiologia clinica e linee guida.

Attività in corso

- Consensus conference "Linee di indirizzo per l'utilizzo della Medicina Narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative". Il Reparto, grazie alle competenze sviluppate nell'organizzazione ed elaborazione di linee guida, consensus conference e documenti di revisione rapida, ha partecipato alle attività della consensus conference sulla medicina narrativa, organizzata dal Centro Malattie Rare, nell'ambito del progetto "Laboratorio sperimentale di medicina narrativa". Il progetto partiva dalla raccolta di storie di pazienti con malattia rara e/o cronica e di loro caregiver e proseguiva con la loro analisi con l'obiettivo divulgativo di sensibilizzare e coinvolgere i cittadini sulla medicina narrativa, e quello scientifico di individuare ed elaborare "Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa", al fine di promuovere l'integrazione tra la *Narrative Based Medicine* e la *Evidence Based Medicine*. La consensus conference è stata celebrata presso l'ISS nei giorni 11-13 giugno 2014 e il testo definitivo è stato successivamente pubblicata sui Quaderni di Medicina de" Il Sole 24 ore".
- Pianificazione di future attività nell'ambito delle linee guida.
  - Accordi di collaborazione con l'Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e il contrasto delle malattie della Povertà (INMP) per l'elaborazione di documenti evidence-based su argomenti sanitari connessi alle popolazioni migranti.
  - Partecipazione al progetto del Ministero della Salute - Commissione per la Vigilanza e il controllo sul Doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD) per l'elaborazione di una "Linea guida italiana sull'uso del passaporto biologico negli atleti". L'elaborazione prevede un adattamento delle linee guida della World Anti-Doping Agency (WADA) alla realtà italiana e un aggiornamento delle evidenze

scientifiche disponibili sul tema. Tali attività verranno svolte in collaborazione con i ricercatori del Reparto di "Farmacodipendenza, Tossicodipendenza e Doping" del Dipartimento del Farmaco.

- Etica della ricerca:Le attività svolte si sono focalizzate pressoché unicamente su un'approfondita disamina del cosiddetto "conflitto d'interesse", condizione rilevata dapprima negli USA e studiata nell'ambito di una disciplina definita Responsible conduct of research, attinente alla deontologia, e al presente diventato tema d'interesse non solo di questo Reparto, ma dell'Istituto in quanto citato nel suo regolamento. Tale lavoro è stato principalmente dettato dal rinnovato impegno del Reparto per il Sistema nazionale linee guida, dal momento che è ormai ampiamente riconosciuto che la gestione del conflitto d'interesse condiziona fortemente la qualità delle linee guida a carattere clinico. Lo studio del conflitto d'interesse ha portato alla produzione di materiale formativo (per un seminario e per il corso di Reparto sulle linee guida) e informativo (articolo di Notiziario ISS). È stato inoltre prodotto un ampio articolo considerato "inadatto" dalle due redazioni a cui è stato proposto per la pubblicazione; si intende quindi per ragioni di tempo pubblicare tale articolo e altro materiale prodotto nel 2014 in un prossimo Rapporto ISS. L'attività del Reparto attinente all'etica della ricerca in particolare alla protezione dei partecipanti alla ricerca clinica è per il momento interrotta i contenuti formativi fin qui svolti saranno pubblicati in un prossimo Rapporto ISS.
- Sorveglianza dell'epatite acuta (SEIEVA), un sistema di sorveglianza speciale che, a partire dal 1985, si è aggiunto alla notifica obbligatoria delle malattie infettive, gestito dal Ministero della Salute. Il sistema è costituito da una rete di ASL distribuite in tutta Italia, la loro partecipazione è volontaria. Il numero delle unità partecipanti è in aumento dall'inizio delle attività SEIEVA. Infatti, la sorveglianza è iniziata con il contributo di poche ASL, ma, allo stato attuale, copre circa il 76% della popolazione italiana, quasi tutte le regioni del Nord, Centro e Sud Italia contribuiscono al SEIEVA, mentre solo una regione non partecipare ancora alla sorveglianza (Molise).
- Sorveglianza rafforzata dell'epidemia di epatite A associata al consumo di frutti di bosco congelati, che si è verificata in Italia a partire da gennaio 2013, da parte della task force attivata dal Ministero della Salute in cui erano coinvolti esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'Istituto zooprofilattico sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna.
- Sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia. L'obiettivo della sorveglianza è quello di valutare la diffusione dell'infezione da HEV in Italia e in particolare di stimare l'incidenza di epatite E per area geografica, età e sesso. Eventuali focolai epidemici individuati verranno studiati, in collaborazione con le ASL di pertinenza, con metodologia caso-controllo e di coorte.
- Studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 17 anni dalla somministrazione: reclutamento popolazione, raccolta dati e campioni biologici e diffusione dei risultati. L'obiettivo generale del progetto è quello di acquisire informazioni e conoscenze sulla persistenza a lungo termine della immunità umorale e cellulo-mediata acquisita in seguito a vaccinazione anti-epatite B.
- Studio osservazionale multicentrico sul trattamento e prognosi del rene policistico. Obiettivo del progetto è lo studio del decorso clinico della malattia in relazione alle varianti genetiche (PKDe e PKDr) e ai trattamenti eseguiti ai fini di identificare i fattori che concorrono al rallentamento della progressione della malattia verso l'insufficienza renale terminale (ESRD). Un ulteriore scopo dello studio è la descrizione della variabilità degli approcci assistenziali terapeutici alla malattia al fine di giungere a protocolli condivisi dai centri partecipanti.

- Registro di patologia (OBSERVANT) per la valutazione comparativa di efficacia a breve, medio e lungo termine delle procedure (TAVI *vs* AVR) utilizzate nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa. Lo studio mira alla valutazione comparativa di efficacia di procedure (AVR, TAVI e terapia medica) utilizzate nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa e alla produzione di uno score di rischio pre-intervento specifico per la popolazione affetta da questa patologia. A questo studio si affiancano altre attività che rappresentano spin-off dello studio OBSERVANT e che riguardano la valutazione di efficacia del trattamento TAVI in confronto ai trattamenti tradizionali per la cura dei soli pazienti SASS ad alto rischio pre-operatorio (TAVI *versus traditional approaches in treating severe symptomatic aortic stenosis*) e la valutazione della qualità della vita dei pazienti trattati con TAVI e AVR (*Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement*).
- Studio PRIORITY, studio di valutazione degli esiti a lungo termine (10 anni) in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BYPASS aortocoronarico isolato. Lo studio utilizza i dati raccolti nel 2002-2004 su oltre 34.000 pazienti arruolati nel "Progetto BPAC".
- Studio OPTION, che mira alla valutazione comparativa di efficacia del trattamento di chiusura endovascolare o chirurgica del forame ovale pervio *vs* il solo trattamento medico in pazienti con diagnosi di stroke criptogenetico. Lo studio prevede l'arruolamento di 60 neurocardiologie Italiane e raccolta *ad hoc* di dati clinici.
- Survey dei servizi socio-sanitari dedicati alle demenze e costruzione di un portale specifico denominato "Osservatorio sulle demenze" progetto finanziato dal Ministero della Salute –CCM per la rilevazione di tutti i servizi dedicati alle demenze e per la realizzazione di un portale dedicato alle demenze.
- Elaborazione di un Registro di patologia della SLA nella Regione Lazio, accordo di collaborazione con la Regione Lazio Direzione Regionale Politiche Sociali, Autonomie, Sicurezza e Sport, Area Integrazione socio-sanitaria.
- Attività di epidemiologia clinica nella costruzione delle evidenze scientifiche nel settore della neuroriabilitazione. Conduzione di revisioni sistematiche e meta-analisi nel settore della neuroriabilitazione e di studi primari per la valutazione degli interventi neuroriabilitativi.
- Dalla Stroke Unit alla Neurologia d'Urgenza: verso un modello di integrazione tra alta specialità e sistema dell'emergenza. Accordo di collaborazione con il Mondino
- Collaborazione nelle attività di ricerca della pratica clinica neurologica con IRCSS e strutture universitarie.
- Collaborazione nella redazione di un rapporto Istisan sulla comunicazione della diagnosi nella SLA
- Registro Italiano per la Fibrosi Cistica. È stata avviata in collaborazione con il Reparto di Epidemiologia genetica del CNESPS e il Centro Nazionale Malattie Rare, l'attività di gestione del Registro Italiano per la Fibrosi Cistica a cui partecipano tutti i centri di riferimento per la fibrosi cistica in Italia.

Collaborazioni

- Collaborazione con il Reparto Epidemiologia dei tumori per la realizzazione del progetto CCM 2012 "I pazienti lungo sopravviventi per neoplasie in età pediatrica e adolescenziale".
- Collaborazione con il Reparto Epidemiologia delle malattie infettive per la realizzazione di una revisione sistematica sulla vaccinazione nei gruppi a rischio, nell'ambito del

progetto CCM 2013 "Sperimentazione di applicazione di protocolli per il miglioramento delle coperture vaccinali nei soggetti con patologie croniche".
- Collaborazione alle attività riguardanti la stesura dei seguenti due elaborati di servizio dell'istruttoria di nuove vaccinazioni o modifiche dell'offerta vaccinale rispetto a quanto previsto dal PNPV 2012-14: "Dati e evidenze disponibili per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococcici nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani" e "Dati e evidenze disponibili per l'introduzione della vaccinazione anti-meningococco B nei nuovi nati e negli adolescenti".
- Collaborazione con la società scientifica GICR-IACPR per studi di valutazione della gestione di pazienti dopo ricovero per evento acuto cardiovascolare.
- Collaborazione con il Dipartimento di Urologia dell'Università Sapienza di Roma per valutazioni di efficacia dei test diagnostici in ambito urologico.
- Collaborazione con il Centro di Malattie Rare per la realizzazione di una consensus conference sulla medicina narrativa nell'ambito del progetto "Laboratorio sperimentale di medicina narrativa".
- Collaborazione con il Reparto Farmarcodipendenza, tossicodipendenza e doping del Dipartimento del Farmaco per il progetto del Ministero della Salute – Commissione per la Vigilanza e il controllo sul Doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD) per la realizzazione di un "Sistema Nazionale di Allerta Doping" e della formazione sulle tematiche del doping rivolta ad operatori sanitari.

Competenze sviluppate
- Competenza specifica nella prevenzione e nell'epidemiologia clinica delle malattie virali epatiche.
- Esperienza didattica nella consultazione delle fonti informative scientifiche online, uso della letteratura scientifica, sua valutazione ed estrazione dei dati in essa contenuti da applicare nel processo di elaborazione delle linee guida.
- Elaborazioni di revisioni sistematiche, linee guida e organizzazione di conferenze di consenso su argomenti prioritari per la sanità pubblica.
- Progettazione e conduzione di trial clinici.
- Esperienza didattica in epidemiologia generale, epidemiologia clinica ed etica della ricerca e nella formazione di operatori sanitari in ambito di valutazione di qualità dell'assistenza sanitaria.
- Stesura e pubblicazioni di manuali per la didattica.
- Esperienza di condivisione con le principali agenzie di salute pubblica europee ed extraeuropee in tema di sviluppo di metodi per l'elaborazione di linee guida.
- Esperienza specifica nella progettazione e conduzione di studi osservazionali multicentrici, nel follow-up delle popolazioni per la verifica dello stato in vita attraverso l'analisi dei dati amministrativi, nelle procedure di record linkage interne alla stessa fonte e tra fonti di dati diverse.
- Competenza specifica nell'uso di procedure per la valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari attraverso l'uso sia di dati routinari che di dati clinici raccolti *ad hoc*; nell'uso delle metodologie statistiche di risk/propensity adjustment per la stima di indicatori di esito; nella costruzione di funzioni di rischio pre-procedurali per specifiche categorie di pazienti; nella sperimentazione e valutazione di applicabilità di metodologie innovative per il calcolo di indicatori di esito.
- Competenze specifiche nell'ambito della conduzione di studi epidemiologici descrittivi e analitici sulle malattie neurologiche e sulla valutazione dei trattamenti farmacologici e riabilitativi.

- Esperienza specifica nella valutazione dell'impatto clinico, in termini di sanità pubblica, delle evidenze scientifiche disponibili sulle malattie neurologiche.
- Competenze specifiche nell'ambito della psicologia clinica, del counselling psico-educativo e del counselling telefonico su tematiche di tipo clinico e di sanità pubblica (prevenzione e promozione della salute, fattori di rischio collegati a stili di vita, dipendenze, doping); nella realizzazione di materiali informativi e formativi su tematiche di sanità pubblica per i cittadini e per gli operatori socio-sanitari.
- Competenze nell'ambito della costruzione di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali.
- Esperienza specifica nella costruzione di consensi informati per studi osservazionali prospettici e nella richiesta di approvazione da parte dei comitati etici delle strutture ospedaliere.

Alcuni siti tematici per la divulgazione dei risultati

- sito http://www.snlg-iss.it per favorire la disseminazione delle raccomandazioni e l'informazione sulle attività del Sistema Nazionale Linee Guida sul sito sono a disposizione tutti i documenti evidence based prodotti dall'SNLG, ma anche dalle varie articolazioni dell'SSN e dai Servizi Sanitari Regionali in conformità con il metodo SNLG (descritto nel Manuale metodologico disponibile all'indirizzo http://www.snlg-iss.it/metodo).
- sito http://www.iss.it/seieva/ dedicato alla diffusione di documenti e risultati derivanti dalla sorveglianza SEIEVA.
- sito http://bpac.iss.it dove sono riportati i risultati dello studio BPAC.
- sito http://www.iss.it/site/outcome/BPAC2/ dedicato alla raccolta dati e alla diffusione dei risultati dello studio Mattone Outcome – BYPASS.
- sito http://www.outcomeresearch.it/ a cui afferiscono tutti gli studi coordinati dal gruppo responsabile dell'area valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari.
- sito http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx per la diffusione di documenti e risultati che riguardano indicatori di esito calcolati nell'ambito del programma PROGRESSI.
- sito http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/ dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OBSERVANT.
- sito http://www.outcomeresearch.it/OPTION/ dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OPTION.

Reparto Epidemiologia dei tumori

Il Reparto è impegnato in studi descrittivi e analitici, di carattere sia nazionale che internazionale, nell'ambito dell'epidemiologia dei tumori. L'attività di ricerca è strutturata nei seguenti filoni principali:

- sviluppo e applicazione di modelli statistici per lo studio della diffusione dei tumori e del relativo carico sanitario; studio degli andamenti temporali degli indicatori epidemiologici (incidenza, prevalenza, mortalità), su base nazionale e regionale anche in relazione all'implementazione di programmi di screening oncologici;
- studi sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici in collaborazione con Registri Tumori di popolazione italiani ed europei;
- valutazione dei profili di diagnosi e trattamento dei pazienti oncologici e del relativo carico economico per l'SSN;

- studi eziologici su esposizione a potenziali oncogeni ambientali;
- valutazione dell'esposizione;
- valutazione degli errori in epidemiologia osservazionale;
- revisioni delle evidenze scientifiche (rassegne e meta-analisi);
- interpretazione delle evidenze epidemiologiche;
- comunicazione delle evidenze scientifiche.

Competenze sviluppate

- sistemi informativi sanitari e archivi amministrativi;
- epidemiologia descrittiva e analitica dei tumori;
- metodi statistici e demografici per lo studio della diffusione delle malattie croniche;
- metodi statistici di analisi della sopravvivenza;
- conduzione di progetti e gruppi di lavoro internazionali;
- progettazione e pianificazione di studi panel, caso-controllo e di coorte;
- metodi di valutazione dell'esposizione, con particolare riferimento a campi elettromagnetici (ELF e RF), a benzene e ad altri inquinanti atmosferici;
- metodi di stima della presenza di bias e del loro impatto in epidemiologia osservazionale;
- metodi e tecniche di divulgazione e comunicazione scientifica;

Attività in corso e principali risultati/ricadute

- Studi di sopravvivenza per tumore su base di popolazione. Il Reparto coordina, insieme all'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT), lo studio EUROCARE sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici in Europa. In particolare il Reparto gestisce la Banca Dati dello studio ed è responsabile delle analisi statistiche principali. EUROCARE include ad oggi una rete di 117 Registri Tumori dislocati in 30 Paesi Europei e costituisce la più vasta banca dati Europea sulla sopravvivenza per tumore (dati relativi a 20 milioni di diagnosi nel periodo 1978-2007). Nel corso del 2014 sono state pubblicate sulla rivista *Lancet Oncology* le prime analisi dello studio EUROCARE-5. Oltre a fornire evidenze su andamenti temporali e variabilità geografica della sopravvivenza per tumore in Europa, lo studio EUROCARE, con la sua ampia Banca Dati, consente di analizzare impatto e prognosi dei tumori rari (studio RARECARE-net Europeo e RITA-2 in Italia) o delle entità diagnostiche specifiche non disponibili nelle statistiche correnti (studio HAEMACARE sulle neoplasie del sistema emo-linfopoietico in Europa).
- Profili di incidenza, mortalità e prevalenza per tumore in Italia. Il Reparto contribuisce alla sorveglianza epidemiologica dei tumori attraverso la produzione sistematica di statistiche descrittive dei principali indicatori di controllo del cancro a livello regionale e nazionale. Incidenza, prevalenza e mortalità con proiezioni a medio termine per le neoplasie più diffuse o oggetto di programmi di screening (mammella, cervice uterina, colon-retto, stomaco, polmone, melanoma della pelle, prostata) vengono periodicamente aggiornate utilizzando la metodologia MIAMOD. Tali stime sono inserite nel Piano delle Statistiche Nazionali SISTAN e incluse nelle statistiche Eurostat (Health for All database). Nel 2014 sono stati pubblicati i profili regionali relativi al periodo 1970-2015 (Monografia Tumori, vol. 99, 2013). Le stime regionali sono anche interrogabili online sul sito www.tumori.net. La metodologia MIAMOD è stata sviluppata nel Reparto e viene applicata in ambito internazionale per stime e proiezioni in aree coperte parzialmente dai registri tumori di popolazione.
- Stima dei pazienti oncologici sopravviventi per fase di malattia e analisi dei profili di costo: Il Reparto è impegnato nella stima della distribuzione dei casi prevalenti di tumore in ciascuna fase del percorso di malattia, distinguendo una fase iniziale di diagnosi e

primo trattamento, una fase successiva di monitoraggio e una fase terminale, per i pazienti a prognosi peggiore, di trattamenti palliativi e terapia del dolore. A ciascun momento della malattia corrisponde una valutazione della spesa sanitaria specifica per tipo di tumore, stadio alla diagnosi ed età del paziente. La metodologia impiegata è stata ripresa da esperienze fatte in altri Paesi e adattata al contesto italiano. I dati utilizzati sono quelli dei registri tumori e di archivi amministrativi (principalmente schede di dimissione ospedaliera, ma anche schede di prestazione ambulatoriale e farmaceutica).

- Sviluppo di metodi e software per la stima di indicatori epidemiologici. Il Reparto ha contribuito allo sviluppo di metodologie di analisi degli indicatori epidemiologici dei tumori. Queste metodologie sono state implementate nei software più diffusi a livello internazionale per l'analisi dei dati dei registri di popolazione, in particolare nei software sviluppati e distribuiti dal *National Cancer Institute* (NCI-NIH) Statunitense (SEER*Stat e COMPREV). Nel 2013 nel software SEER*Stat è stata integrata la funzione di standardizzazione per età della sopravvivenza secondo la metodologia utilizzata nello studio EUROCARE. La metodologia MIAMOD/PIAMOD è implementata in un software *ad hoc* sviluppato in collaborazione con NCI/NIH e distribuito gratuitamente via web. Nel 2013, nel quadro del progetto CCM " I Tumori in Italia: il portale dell'epidemiologia oncologica per gli esperti e i cittadini" sono state aggiornate le funzionalità del software per ampliarne le modalità applicative e adeguare l'interfaccia grafica ai sistemi operativi correnti.
- Studi sulla salute di coorti di militari. Il Reparto ha completato lo studio epidemiologico finalizzato a valutare un possibile eccesso di mortalità delle coorti di militari impegnate nel teatro operativo dei Balcani.
- Studi di epidemiologia analitica.
  Questa area di ricerca, negli ultimi anni, si è articolata in due linee relative agli eventuali effetti cancerogeni dell'esposizione a bassi livelli di benzene e di campi elettromagnetici (a radiofrequenza, RF, e a frequenza estremamente bassa, ELF). In particolare, sono state svolte le seguenti attività:
  - Direzione scientifica del contributo italiano al Progetto *Interphone* (nel periodo 2007-2011 sono stati pubblicati numerosi articoli incentrati sui metodi, sui risultati degli studi collaterali di valutazione dei bias di recall e di partecipazione, nonché sull'analisi del rischio di tumori intracranici – glioma, meningioma e neurinoma del nervo acustico – in relazione all'uso del telefono cellulare; nel 2012 e 2013 sono state avviate ulteriori analisi relative a potenziali fattori di rischio per i tumori cerebrali e i neurinomi dell'acustico, quali allergie, rumore intenso, radiazioni ionizzanti a scopo diagnostico. Tali analisi sono attualmente in corso e i risultati verranno sottoposti per pubblicazione nel corso del 2014-15).
  - Direzione scientifica dello studio pilota su esposizione personale a benzene e leucemia infantile (l'articolo relativo a questo progetto è stato pubblicato nel 2013).
  - Collaborazione ad altre analisi dello studio caso-controllo SETIL sui fattori di rischio per la leucemia infantile (nel 2013 sono stati pubblicati i risultati delle analisi del rischio di leukemia infantile in relazione all'esposizione stimata del bambino ad inquinanti da traffico veicolare in prossimità dell'abitazione e in relazione all'esposizione dei genitori – in fase preconcezionale e in gravidanza –a solventi e altri agenti chimici).
  - Direzione scientifica del progetto *Transexpo Feasibility in Italy* (fasc. 11US/4-Italia-USA) – studio di fattibilità di un'indagine internazionale di coorte su bambini residenti in edifici nei quali sono collocati trasformatori elettrici MT/BT.

- Collaborazione al progetto COSMIC (Mortalità da tumori e altre cause in un'analisi combinata di 10 studi di coorte su piloti e altro personale di volo): l'articolo che descrive i risultati dello studio è stato accettato per Pubblicazione alla fine del 2013.
- Monitoraggio, sintesi e divulgazione delle evidenze scientifiche sui rischi da esposizione a campi ELF e RF: nel 2013 questa linea di attività ha dato luogo a diversi articoli pubblicati o accettati per la pubblicazione (una meta-analisi degli studi su tumori cerebrali e uso del cellulare; un articolo divulgativo sui problemi, contenuti e metodi di una comunicazione efficace e coerente con le evidenze scientifiche sui rischi da uso del telefono cellulare; un capitolo metodologico su confondimento, causalità inversa e fallacia ecologica nel contesto di un libro dedicato all'epidemiologia dei campi elettromagnetici).

Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari

Il Reparto svolge attività di ricerca eziologica e di valutazione del rischio nella popolazione italiana adulta, di sorveglianza, di formazione, di prevenzione a livello comunitario e individuale, di promozione della salute; gestione della banca dei campioni biologici del CNESPS, inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e nel BBMRI-Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure e nel nodo italiano del BBMRI.

Attività di ricerca eziologica

Attraverso la gestione della banca dati del Progetto CUORE-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari, caratterizzata da studi longitudinali (MONICA-Latina, MONICA-Friuli e MONICA-Brianza, MATISS, ATENA, FINE, OEC-1998 e OEC/HES-2008) di popolazione italiana adulta e follow-up per mortalità totale, per causa specifica e per eventi cardio-cerebrovascolari non fatali; la banca dati, composta da 45.659 soggetti esaminati tra il 1983 e il 2012 è arricchita dalla banca di campioni biologici raccolti a partire dal 1987 (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine delle 24h). Questi dati permettono di: 1. stimare l'incidenza di malattie cardiocerebrovascolari, incluse le forme meno gravi quali fibrillazione atriale, angina pectoris, insufficienza cardiaca, ipertrofia ventricolare sinistra, TIA e di altre patologie cronico-degenerative quali diabete, obesità, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica, malattia renale cronica; 2. valutare il ruolo predittivo dei classici fattori di rischio (età, sesso, pressione arteriosa, colesterolemia totale e HDL, glicemia, abitudine al fumo, familiarità per eventi cardiovascolari in età giovane) nei confronti delle malattie cardiocerebrovascolari, delle malattie legate all''invecchiamento, dei disturbi cognitivi e della disabilità; stimare l'associazione dei fattori di rischio cardiovascolare con i tumori; 3. stimare attraverso studi prospettici o caso-controllo annidati nella coorte, con l'utilizzo della banca di campioni biologici, l'associazione con nuovi fattori di rischio (fibrinogenemia, microalbuminuria, trigliceridemia, filtrato glomerulare, emoglobina glicata, fattori infiammatori, funzionalità polmonare, esposizione a fumo passivo); 4. partecipare a studi di genetica dei fattori di rischio e delle malattie cardiocerebrovascolari; 5. stimare lo sviluppo di malattie cardiocerebrovascolari e cronico-degenerative nella popolazione generale con profilo di rischio favorevole (basso rischio: persone esenti da malattie cardiovascolare e diabete, senza abitudine al fumo, con pressione arteriosa <120/80 mmHg, colesterolemia < 200mg/dL, indice di massa corporea <25kg/m^2,senza l'ausilio di terapie farmacologiche specifiche), valutando l'aspettativa di vita, gli anni di vita guadagnati rispetto al resto della popolazione, il costo e la qualità di vita in età avanzata; 6. attraverso l'utilizzo della banca dati del Progetto CUORE e la realizzazione di funzioni di rischio, specifiche per età e sesso, appropriate per la popolazione italiana, aggiornare le carte del rischio e il punteggio individuale per la predizione degli eventi coronarici

e cerebrovascolari in uomini e donne, non diabetici e diabetici; questi strumenti sono applicati nella pratica clinica per la stratificazione del rischio a medio e a lungo termine.

Attività di sorveglianza

Viene realizzata attraverso: 1. il coordinamento dei registri di popolazione per la valutazione dei tassi di attacco, delle complicanze a breve e a lungo termine e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari con lettura centralizzata degli ECG secondo il codice Minnesota e validazione degli eventi con l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati internazionali (MONICA-WHO ed ESC/ACC) per la costruzione dei valori predittivi positivi al fine di stimare tassi di attacco e letalità confrontabili a livello nazionale e internazionale; 2. l'applicazione di modelli (MIAMOD e IMPACT) per lo studio e la valutazione dei trend di incidenza, prevalenza e mortalità coronarica e cerebrovascolare attraverso l'utilizzo di diverse fonti di informazione (mortalità, schede di dimissione ospedaliera, studi longitudinali, registri di popolazione, OEC/HES, trial clinici di prevenzione secondaria); 3. la conduzione di *Health Examination Survey* con l'esame diretto di campioni di popolazione rappresentativi della popolazione adulta italiana arruolati in tutte le regioni per la valutazione dello stato di salute, della distribuzione dei fattori di rischio, della prevalenza delle condizioni a rischio, delle malattie cronico degenerative, della disabilità, della capacità cognitiva, della percezione dello stato di salute; 4. con la collaborazione di altri reparti, che hanno esaminato campioni di popolazione adulta (Reparto di Salute delle popolazioni: IPREA, ILSA; Reparto di Epidemiologia clinica: CAMELIA; Reparto di Epidemiologia genetica: TWINS) e di altri gruppi di ricerca (Regione Molise, MOLI-SANI) lo studio dei trend temporali dello stato di salute della popolazione adulta italiana con particolare riferimento allo svantaggio socio-economico e relative conseguenze sullo stato di salute; 5. la valutazione dell'efficacia di campagne di prevenzione comunitaria attraverso la raccolta di indicatori obiettivi per valutare alcune abitudini e stili di vita (escrezione del sodio e del potassio nelle urine delle 24 ore, abitudine al fumo, cotininemia, monossido di carbonio, nutrienti); 6. la sorveglianza del rischio cardiovascolare in prevenzione primaria stimato nella popolazione generale attraverso la raccolta dei dati con il software cuore.exe da parte dei medici di medicina generale, specialisti (cardiologi, medici del lavoro, diabetologi), centri trasfusionali (Osservatorio del Rischio Cardiovascolare) e farmacisti; 7. la stesura del capitolo sulle malattie cardiovascolari e sulla prevenzione cardiovascolare per la relazione sullo stato sanitario del Paese; 8. la collaborazione con l'ISTAT per la valutazione della performance fisica e la validazione di misure autoriportate nella *Health Interview Survey* (HIS) attraverso i dati raccolti nella OEC/HES; 9. la collaborazione con lo studio PASSI per la completezza di informazioni autoriportate nell'ambito delle patologie cardiovascolari, dei fattori di rischio e degli stili di vita; 10. la realizzazione del PSN dell'ISTAT che include gli studi HES e il Registro Nazionale degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari.

Formazione

Include l'organizzazione di corsi di formazione a livello nazionale del personale medico e paramedico su procedure e metodologie standardizzate per la raccolta di dati clinici; l'addestramento di personale medico e paramedico coinvolto in HES, per l'esecuzione di misure e di esami da condurre nella popolazione generale adulta per la valutazione dello stato di salute, seguendo metodologie standardizzate da impiegare negli studi epidemiologici; la responsabilità del piano nazionale di formazione dei medici di medicina generale per uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare e del punteggio individuale nella pratica clinica; l'organizzazione di corsi per trasfusionisti, associazioni dei donatori di sangue, medici del lavoro e farmacisti sull'uso e applicazione della carta del rischio; l'organizzazione di corsi a livello nazionale e internazionale (EURO-MED) per operatori dei registri di popolazione per la sorveglianza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, comprendenti la applicazione del

software di appaiamento dei file di mortalità e dimissione ospedaliera per l'identificazione degli eventi correnti, la validazione degli eventi anche attraverso la lettura di elettrocardiogrammi secondo il codice Minnesota, la costruzione dei tassi di attacco e di letalità secondo le raccomandazioni del progetto EUROCISS; l'organizzazione di corsi per la prevenzione secondaria dell'ictus. Il piano nazionale di formazione dei MMG comprende anche la raccolta di dati che confluiscono nell'Osservatorio del Rischio Cardiovascolare, nonché l'organizzazione di workshop regionali degli operatori che partecipano al Progetto CUORE per la discussione dei dati raccolti e l'implementazione della prevenzione a livello comunitario e individuale. I piani di formazione sono supportati da testi specificamente prodotti e scaricabili dal sito www.cuore.iss.it.

Comunicazione, prevenzione e promozione della salute

Il Progetto CUORE fa parte del progetto Guadagnare Salute del Ministero della Salute, contribuisce alla preparazione e alla disseminazione di materiale divulgativo e video per la riduzione e il mantenimento dei fattori di rischio a livello favorevole attraverso sani stili di vita (alimentazione, per una diffusione della dieta mediterranea aggiornata al XXI secolo e per la riduzione della assunzione di sale, una regolare attività fisica e l'abolizione del fumo); partecipa al programma MINISAL-GIRCI e coordina il Progetto MENO SALE PIÙ SALUTE per la riduzione del sale aggiunto nella alimentazione; per quest'ultimo programma valuta la eliminazione del sodio, del potassio e dello iodio nelle urine delle 24 ore nelle persone esaminate e partecipa alla realizzazione dell'intervento di prevenzione comunitaria finalizzato alla riduzione del consumo di sale e al suo monitoraggio a livello di popolazione per creare le basi per una strategia nazionale. La disseminazione dei risultati degli studi eziologici, di sorveglianza e delle attività di formazione e promozione della salute è aggiornata periodicamente nel sito www.cuore.it.

Attività internazionale

A livello internazionale partecipa nell'ambito dell'*Health Monitoring Programme* della DG-SANCO alla stesura di raccomandazioni degli indicatori per il monitoraggio delle malattie cardiocerebrovascolari in Europa (EUROCISS, EUHSID, EUGLOREH, FEHES, EHES, PARENT), alla definizione di procedure e metodologie per la validazione degli eventi, allo studio delle malattie cardiocerebrovascolari nei migranti (MEHO), allo studio sui trend di mortalità per malattie cardiocerebrovascolari nei diversi Paesi europei e alla valutazione dell'impatto sulla mortalità coronarica di scenari futuri in relazione a diverse opzioni di politica sanitaria (IMPACT-EURO HEART II); nell'ambito dei progetti MONICA, MORGAM, BIOMARCARE e FINE partecipa allo studio sul ruolo dei fattori di rischio nella predizione degli eventi cardiocerebrovascolari fornendo i dati italiani, la competenza per l'analisi dei dati e contribuendo alla stesura degli articoli; nell'ambito del progetto *Emerging Risk Factors Collaboration* (ERFC) del *Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge,* partecipa a metanalisi per la valutazione del ruolo dei lipidi (colesterolo totale, HDL, trigliceridemia, LDL), dei fattori della infiammazione, del fibrinogeno, della glicemia a digiuno, del BMI, del sovrappeso e obesità nello sviluppo delle malattie cardiocerebrovascolari e della mortalità totale e specifica per causa; partecipa al Progetto *The Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Project*, della *School of Public Health, Imperial College* di Londra per lo studio della distribuzione dei fattori di rischio nel mondo fornendo i dati italiani, la competenza per l'analisi dei dati e contribuendo alla stesura degli articoli; partecipa alla formazione in ambito europeo per l'uso e l'applicazione di modelli di valutazione dei trend della mortalità. Fa parte della *Joint Action* per la *European Health Examination Survey* italiana attraverso l'esame e la raccolta di dati e campioni biologici per la realizzazione di un sistema di sorveglianza europeo. Coordina lo studio sul ruolo della glicemia, della disglicemia e

della emoglobina glicata nella valutazione del rischio cardiovascolare nell'ambito dell'accordo Italia-USA dell'ISS.

Competenze sviluppate

Esperienza specifica nella epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari attraverso la sorveglianza, la valutazione del rischio, lo studio dei *trend* delle malattie, dei fattori di rischio e delle condizioni a rischio, la valutazione di campagne di prevenzione a livello comunitario e individuale. In questo ambito sono state sviluppate esperienze specifiche nella progettazione e conduzione di studi epidemiologici longitudinali, del follow-up delle popolazioni per la verifica dello stato in vita, per la raccolta della mortalità specifica per causa e degli eventi non fatali, coronarici e cerebrovascolari, per la validazione degli eventi con l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati confrontabili a livello internazionale quali la lettura degli ECG secondo il codice Minnesota, la codifica dei certificati di morte, la revisione delle cartelle cliniche; esperienze specifiche sono state sviluppate nella progettazione, conduzione, formazione del personale e controlli di qualità per la *Health Examination Survey*, incluse le problematiche relative al consenso del follow-up longitudinale e alla conservazione dei campioni biologici; esperienza specifica è stata sviluppata nella raccolta, nello stoccaggio e nella conservazione di campioni di materiale biologico a bassa temperatura (-196°C, -80°C e -30°C) secondo il tipo di materiale da conservare (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine) e nella archiviazione e mappatura dei campioni nella biobanca; esperienza specifica è stata sviluppata per l'appaiamento di varie fonti di informazione, nella validazione, nella costruzione di banche dati, nei relativi controlli di qualità, nella elaborazione e analisi di dati, in particolare nello sviluppo di modelli di predizione del rischio coronarico e cerebrovascolare e di valutazione degli andamenti temporali di incidenza e prevalenza; esperienza specifica è stata sviluppata nella formazione dei medici di medicina generale, dei trasfusionisti, dei medici del lavoro e dei farmacisti per l'uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare, per la prevenzione secondaria dell'ictus e sulla epidemiologia e la prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari, sulla applicazione di modelli di valutazione dei trend della mortalità.

Attività in corso

- Analisi dei dati relativi alla sorveglianza delle malattie cardiocerebrovascolari arteriosclerotiche realizzata attraverso i registri di popolazione del Paese basati sulla raccolta e validazione di dati, lettura centralizzata degli ECG, elaborazione di stime di occorrenza e letalità degli eventi nella popolazione adulta italiana;
- Analisi dei dati relativi allo screening di popolazione (*Health Examination Survey*) per la misura dei fattori di rischio (assetto lipidico e metabolico, pressione arteriosa, misure antropometriche), degli stili di vita (attività fisica, alimentazione, alcool, consumo di sodio e potassio, abitudine al fumo, esposizione a fumo passivo), delle condizioni a rischio (obesità, diabete, sindrome metabolica, ipertensione arteriosa, dislipidemia, insufficienza renale) delle malattie cardiovascolari inclusivi di raccolta, stoccaggio e conservazione di campioni biologici;
- Studi per l'integrazione dei dati sulla auto percezione dello stato di salute e del rischio cardiovascolare autoriferiti con lo studio PASSI;
- Studi per la validazione di misure della *Health Interview Survey* condotta dall'ISTAT attraverso i dati della *Health Examination Survey*-OEC/HES;
- Sorveglianza dell'uso e applicazione degli strumenti di valutazione del rischio cardiovascolare nella popolazione italiana attraverso la raccolta dei dati dell'Osservatorio del Rischio Cardiovascolare con il software cuore.exe;

- Studio di modelli di valutazione del declino della mortalità nazionale sulle malattie ischemiche del cuore e ictus identificando la parte attribuibile alle procedure terapeutiche in prevenzione secondaria, ai trattamenti in prevenzione primaria e ai cambiamenti dello stile di vita;
- Follow-up degli studi di coorte appartenenti al Progetto CUORE per la mortalità totale e specifica per causa, validazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali, attraverso la raccolta delle cartelle cliniche, la applicazione dei criteri diagnostici standardizzati, inclusa la lettura degli ECG secondo il codice Minnesota;
- Studio del ruolo predittivo dei classici e dei nuovi fattori di rischio nei riguardi delle malattie cardiocerebrovascolari e di altre patologie cronico degenerative;
- Studi predittivi di fattori di rischio cardiovascolare (obesità, fumo e alimentazione) nei confronti dei tumori;
- Studio del ruolo predittivo dei fattori di rischio e delle malattie cardiocerebrovascolari nello sviluppo di malattie legate all'invecchiamento (disturbi cognitivi e disabilità);
- Aggiornamento della carta del rischio e del software di calcolo del punteggio individuale con lo studio dell'inserimento di nuovi fattori di rischio (indice di massa corporea, frequenza cardiaca e familiarità, glicemia a digiuno, filtrato glomerulare);
- Partecipazione a studi europei sulla genetica delle malattie cardiocerebrovascolari;
- Partecipazione a metanalisi realizzate a livello europeo per valutare il ruolo di fattori di rischio emergenti nello sviluppo di malattie cardiocerebrovascolari;
- Studio della distribuzione dei fattori di rischio e della prevalenza delle condizioni a rischio nei diversi Paesi, stima del *global burden of metabolic risk factors of chronic diseases*;
- Realizzazione del piano di formazione dei MMG e altri operatori sanitari per la valutazione del rischio cardiovascolare e del piano di formazione dei MMG per la prevenzione secondaria dell'ictus;
- Costruzione di data base degli studi longitudinali condotti in altri reparti del CNESPS e nella Regione Molise per l'analisi dei dati relativa alla valutazione del trend temporale dello stato di salute con particolare riguardo allo svantaggio socio-economico e relativi effetti sullo stato di salute;
- Mantenimento e controllo di qualità della banca di campioni biologici.

Principali risultati/ricadute

- Sviluppo di funzioni per la valutazione del rischio cardiocerebrovascolare nella popolazione italiana attraverso studi longitudinali di popolazione generale;
- Carta del rischio e software di calcolo del punteggio individuale per la valutazione del rischio cardio-cerebrovascolare globale assoluto, basata su indicatori fisiologici, biochimici e sugli stili di vita;
- Stima degli anni di vita guadagnati con il mantenimento del profilo di rischio favorevole o con la riduzione di fattori di rischio attraverso il miglioramento degli stili di vita, identificati attraverso studi longitudinali di popolazione generale;
- Sviluppo di funzioni per la valutazione del rischio cardiocerebrovascolare nella popolazione europea attraverso gli studi longitudinali di popolazione generale condotti nell'area mediterranea;
- Manuale di formazione per i MMG su uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare;
- manuale di formazione dei MMG su prevenzione delle complicanze dell'ictus;
- Programma *cuore.exe* per la valutazione e archiviazione dei dati sul rischio cardiocerebrovascolare da raccogliere nella pratica clinica (disponibile sul sito

www.cuore.iss.it e scaricabile gratuitamente) con la possibilità di integrazione nei principali software di gestione di cartella clinica della medicina generale;
- Osservatorio del Rischio Cardiovascolare attraverso il sito http://cuore-iss.cineca.it per la sorveglianza del rischio cardiovascolare attraverso i MMG;
- Sito www.cuore.iss.it con la disponibilità dei dati raccolti per regione, per macroarea geografica e per l'intero territorio nazionale sui fattori di rischio e sulle condizioni a rischio attraverso l'esame diretto di campioni di popolazione e di informazioni derivate dall'appaiamento di dati provenienti da fonti routinarie validate nell'ambito delle malattie cardio-cerebrovascolari, (occorrenza, incidenza, prevalenza e letalità) nella popolazione adulta;
- Software per l'appaiamento di file di mortalità, dimissione ospedaliera, identificazione degli eventi correnti, per l'applicazione dei valori predittivi positivi e per il calcolo del tasso di attacco per eventi coronarici e cerebrovascolari per l'utilizzo a livello nazionale e internazionale (versione in italiano e in inglese);
- Manuale delle operazioni per la conduzione di HES, realizzato in collaborazione con gli altri Paesi dell'Unione Europea (in italiano e in inglese, disponibile sul sito www.cuore.iss.it);
- Materiali di divulgazione (opuscoli e video) per la prevenzione primaria attraverso gli stili di vita;
- Disponibilità di campioni biologici collezionati e conservati nella banca biologica www.iss.it/biobankcnesps;
- Software per la archiviazione e la localizzazione dei campioni biologici;
- Pubblicazioni con peer review e partecipazioni a congressi nazionali e internazionali;

Reparto Epidemiologia delle malattie infettive

L'obiettivo del Reparto è produrre evidenze scientifiche di supporto alle azioni di sanità pubblica per il controllo e la prevenzione delle malattie infettive sia a livello nazionale che internazionale. Le sue attività, in accordo con le indicazioni della CE, dell'ECDC e della WHO, hanno una ricaduta sull'SSN. Il Reparto è impegnato anche su attività di formazione nazionale e internazionale nel settore dell'epidemiologia delle malattie infettive per fornire un supporto e un aggiornamento costante agli operatori del settore. Nel Reparto vengono condotte attività che rispondono alle componenti che caratterizzano l'intero Centro: epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute.

Competenze sviluppate
- *Epidemiologia*. Conduzione di studi descrittivi e analitici sulla frequenza di alcune malattie infettive e i loro determinanti. Conduzione di indagini di campo in occasione di epidemie su richiesta delle autorità sanitarie locali o regionali competenti, del Ministero della Salute, o di organismi internazionali. Conduzione di studi epidemiologici analitici sui vaccini e le vaccinazioni (inclusi trial clinici). Sviluppo di modelli matematici sulla diffusione di alcune malattie infettive e l'impatto di interventi di prevenzione.
- *Sorveglianza*. Costruzione e gestione di sistemi di sorveglianza sperimentali o routinari basati sia sull'intera popolazione che sulla collaborazione di reti di medici sentinella o di laboratori di microbiologia. I sistemi di raccolta dati sono basati su flussi cartacei o su sistemi di raccolta dati via Web. Partecipazione alle attività di sorveglianza speciale in caso di eventi di massa ed emergenze sanitarie.
- *Promozione della salute*. Diffusione dei risultati delle attività mediante siti web rivolti sia agli operatori sanitari che al pubblico. Collaborazione alla redazione di documenti strategici nazionali come il Piano nazionale vaccini, il Piano di eliminazione del morbillo

e della rosolia congenita e il Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale. Partecipazione alla stesura della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese.

Attività in ambiti istituzionali

- Il Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive fornisce regolarmente contributi tecnico-scientifici nell'ambito della epidemiologia delle malattie infettive. In particolare nel 2014 ha contribuito alla stesura del Piano Nazionale di Prevenzione, Relazione sullo Stato Sanitario del Paese, rapporti, circolari e linee guida a livello nazionale.
- Consulenza, contributi e risposte a richiesta di pareri e interrogazioni parlamentari su argomenti inerenti la prevenzione e il controllo delle malattie infettive per il Ministero della Salute, le Regioni, le Autorità sanitarie locali e il Parlamento.
- Predisposizione dei documenti istruttori per l'introduzione di nuove vaccinazioni o modifiche dell'offerta vaccinale rispetto a quanto previsto dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-14 richiesti dal Ministero della Salute.
- Contributi tecnici alla stesura e revisione di linee guida e documenti strategici sulle malattie infettive per l'ECDC e per agenzie della Commissione Europea e delle Nazioni Unite.
- Supporto alle autorità sanitarie regionali e locali nella realizzazione di indagini di campo di epidemie (es. per legionellosi, epatite A, morbillo).
- Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita e delle informazioni necessarie alla Commissione Nazionale di Verifica della Eliminazione del morbillo e rosolia.
- Referente per l'Italia presso il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) per numerose malattie infettive e per l'*Advisory Forum*.
- Invio dei dati nazionali di sorveglianza al *The European Surveillance System* (TESSy) e partecipazione a reti di sorveglianza europee coordinate dall'ECDC.
- Coordinamento della Rete di Epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei 27 Paesi dell'area del Mediterraneo e dei Balcani. La rete ha ottenuto il *European Health Award* 2014.
- Coordinamento della Rete di esperti in vaccinologia in 29 Paesi Europei per lo scambio di informazioni sui programmi vaccinali europei e conduzione di indagini.

Attività di comunicazione

- Bollettini periodici per la diffusione di dati delle sorveglianze speciali (mensile Morbillo & Rosolia News; semestrale Rosolia congenita e in gravidanza News; settimanale Influnet; settimanale FluNews; settimanale Sistema di sorveglianza sindromica degli accessi ai Pronto soccorso; settimanale West Nile News).
- Rapporti periodici per la diffusione di dati delle sorveglianze speciali (quadrimestrale malattie batteriche invasive; semestrale copertura vaccinale HPV; annuale legionellosi)
- Contributi per la preparazione e revisione di testi sulle malattie infettive per la redazione del "Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a del CNESPS Epicentro" (http://www.epicentro.iss.it/).
- Contributi alla revisione dei rapporti sulle malattie infettive per l'ECDC e revisione del Rapporto Annuale Epidemiologico.

Attività di formazione

- Docenze in corsi di formazione in epidemiologia delle malattie infettive, biostatistica, software per l'analisi dei dati per gli operatori sanitari organizzati dall'ISS, dalle Regioni, dalle ASL, dalle Università e ECDC.
- Sede di selezione e addestramento nell'ambito del programma europeo di formazione in epidemiologia di campo (EPIET).

- Sede di tirocinio per borsisti, specializzandi e persone coinvolte in particolari programmi di addestramento, sia nazionali che internazionali.

Attività di sorveglianza

- Coordinamento di sistemi nazionali di sorveglianza per:
  - legionellosi;
  - malattie batteriche invasive da meningococco, Hib, pneumococco;
  - rosolia in gravidanza e rosolia congenita;
  - morbillo e rosolia post natale;
  - malattie trasmesse da vettori (West Nile, Chikungunya, Dengue e Zika virus nell'uomo).
- Coordinamento del sistema informativo sperimentale per la resistenza agli antibiotici (AR-ISS) e del network di laboratori di microbiologia (MICRONET);
- Coordinamento delle attività di monitoraggio e sorveglianza epidemiologica integrata della influenza:
  - sistema di sorveglianza sentinella delle sindromi influenzali (INFLUNET);
  - sistema informativo per il monitoraggio delle coperture vaccinali nelle categorie per le quali è raccomandata;
  - sorveglianza speciale delle forme gravi e complicate, dei decessi e delle ospedalizzazioni;
  - valutazione del numero di accessi al Pronto Soccorso e relativi ricoveri settimanali per le malattie respiratorie acute attraverso una rete sentinella di Pronto Soccorsi distribuiti sul territorio nazionale;
  - integrazione con nuove modalità di sorveglianza basata su cittadini che volontariamente inviano informazioni sul loro stato di salute via web (InfluWeb).
- Gestione di una piattaforma web per le notifiche delle malattie infettive (SIMIWEB) utilizzata in 6 regioni italiane.
- Coordinamento di un sistema di sorveglianza sindromica per gli immigrati nei centri di prima accoglienza.
- Sviluppo di un Sistema di Allerta Rapido (SAR) per produrre informazioni tempestive su rischi infettivi per la sanità pubblica con una componente attiva di screening sistematico di notizie, attinte da media, e una componente passiva basata sui sistemi esistenti di sorveglianza speciale e sindromica.
- Attività di preparazione di un sistema di sorveglianza basato su eventi per l'identificazione rapida di rischi infettivi durante l'EXPO' 2015.
- Ricognizione periodica delle decisioni regionali in merito alle strategie vaccinali per l'HPV e monitoraggio semestrale dei dati di copertura per la vaccinazione HPV per dose, coorte di nascita e Regione.
- Rafforzamento della sorveglianza epidemiologica dell'epatite A in Italia, attraverso l'integrazione delle diverse fonti di dati (SEIEVA, SIMIWEB e Sistema di Notifica delle Malattie Infettive del Ministero della Salute).
- Ricognizione periodica delle decisioni regionali in merito alle strategie vaccinali per l'HPV e monitoraggio semestrale dei dati di copertura per la vaccinazione HPV per dose, coorte di nascita e Regione.

Attività di ricerca

- Mantenimento di una banca biologica di sieri provenienti dalle popolazione italiana e ugandese, con relativa banca di dati anonimi.
- Malattie prevenibili da vaccino.
  - Indagine conoscitiva sugli aspetti comunicativi e organizzativi delle campagne regionali di vaccinazione per HPV e sui motivi di mancata vaccinazione e produzione di un

documento tecnico e un pacchetto formativo sulla conduzione di campagne vaccinali per HPV (Studio VALORE).
  - Revisione della letteratura per la stesura di protocolli per il miglioramento delle coperture vaccinali nei soggetti con patologie croniche a livello nazionale.
  - Analisi dei dati di notifica, sierologia e ricovero (varicella e tetano) per valutare l'andamento e l'impatto delle vaccinazioni.
  - Valutazione della sicurezza e degli effetti a lungo termine del vaccino influenzale pandemico in una coorte di gravide vaccinate nel II e III trimestre attraverso l'utilizzo dei dati (record linkage) di alcuni flussi correnti delle regioni (Studio EVIS).
  - Valutazione dell'efficacia del vaccino antiinfluenzale stagionale a livello nazionale e invio dei dati per l'analisi a livello europeo (studio IMOVE).
  - Indagine tra gli esperti in vaccinologia dei Paesi Europei finalizzata a valutare la qualità e completezza dei dati di copertura vaccinale raccolti e pubblicati dalla WHO al fine di migliorarne la fruibilità (progetto europeo VENICE 3).
  - Indagine sugli ostacoli alla vaccinazione e sulle migliori pratiche per promuovere l'adesione alle vaccinazioni negli operatori sanitari (progetto europeo HProImmune).
- Modelli per la valutazione dell'impatto di interventi di prevenzione.
  - Sviluppo di modelli per la valutazione dell'impatto delle diverse strategie di vaccinazione per il controllo e l'eliminazione del morbillo nella popolazione italiana.
  - Partecipazione ad un progetto per definire piani di lavoro e linee guida per l'introduzione di misure di contenimento e mitigazione costo-efficaci per l'influenza nella UE (progetto europeo Fluresp).
- Popolazioni migranti
  - Partecipazione ad un progetto multicentrico per valutare lo spettro clinico dell'HIV e aderenza, efficacia e tollerabilità della terapia HAART tra gli immigrati in Italia.
  - Studio per l'identificazione di indicatori da introdurre nella sorveglianza epidemiologica a livello europeo per il monitoraggio delle malattie infettive nelle popolazioni migranti (Progetto europeo EURO MoMiH)
  - Indagine sulle procedure e attività di screening per i migranti in entrata nei Paesi Europei per la Preparazione e Controllo delle Malattie Infettive Emergenti e Riemergenti (Progetto europeo EURO MoMiH)
  - Indagine sulle procedure e attività di screening per i migranti in entrata nei Paesi del Mediterraneo e del Mar Nero per la Preparazione e Controllo delle Malattie Infettive Emergenti e Riemergenti (Rete MedPreMIER)
- Preparazione a rischi ed emergenze sanitarie
  - Indagine sul coordinamento tra i sistemi di sorveglianza ai Punti di ingresso e i sistemi di sorveglianza nazionale in 4 Paesi del Mediterraneo finalizzata allo sviluppo delle Linee guida dell'Organizzazione Mondiale di Sanità per la migliore attuazione del nuovo Regolamento Sanitario Internazionale-IHR-2005.
  - Indagine sulla intersettorialità dei piani di preparazione alle emergenze nei Paesi Europei nel quadro della nuova Decisione Europea sulle minacce transfrontaliere per la salute (consorzio europeo CELESTE).
  - Messa a punto di uno strumento per la valutazione della preparazione a emergenze sanitarie da parte delle organizzazioni responsabili della pianificazione nei Paesi della Comunità Europea e del Vicinato (consorzio europeo Perphect).
  - Valutazione del livello di integrazione della sorveglianza delle malattie emergenti virali (virus respiratori e arbovirus) tra tutti i soggetti coinvolti nei tre settori del progetto (virologia umana, animale ed entomologia medica) nei Paesi del Mediterraneo e Mar Nero (MediLabSecure).

- Conduzione di uno studio sull'epidemiologia della resistenza di *Klebsiella pneumoniae* ai carbapenemi e di uno studio clinico sui fattori di rischio per mortalità da *Klebsiella pneumoniae.*

Reparto Epidemiologia genetica

Attività di ricerca

Il Reparto svolge attività di ricerca volte a migliorare la comprensione delle cause e dei meccanismi alla base delle malattie complesse a media ed elevata incidenza nella popolazione generale, stimando il ruolo che fattori genetici, ambientali e comportamentali giocano nella loro insorgenza. Gli ambiti di ricerca in cui il Reparto è coinvolto sono molteplici e riflettono l'azione trasversale che esso svolge all'interno del CNESPS in particolare, e dell'ISS in generale. Essi riguardano i determinanti del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale, le patologie immuno-mediate, quelle cronico-degenerative, la salute materno- infantile; è inoltre attiva una linea di ricerca che riguarda la percezione della popolazione verso il biobanking, la privacy e l'etica della ricerca, tematiche di importanza crescente per la ricerca in sanità pubblica.

- Determinanti del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale

  Durante il 2014 è continuata l'attività di ricerca nel settore della salute mentale, del benessere psicologico e sulla loro correlazione con specifici parametri biologici e outcome di salute. Si sta 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. È stata inoltre studiata l'associazione tra il livello di benessere psicologico e la qualità del sonno.

  In Friuli-Venezia Giulia è stata ultimata la fase di reclutamento di gemelli afferenti al Registro Nazionale Gemelli (RNG) per lo studio sull'interazione tra fattori genetici ed eventi psico-sociali stressanti nell'insorgenza delle psicosi; per lo stesso studio abbiamo inoltre predisposto il reclutamento in alcune aree selezionate della Lombardia. Presso l'università di Udine ed è iniziata la fase clinica per la raccolta dei dati immunologici, genetici e di *imaging* dei gemelli già reclutati. Sono stati pubblicati due studi sulla relazione di alcune caratteristiche della personalità legate al temperamento e al carattere con tratti di tipo schizofrenico e con tratti di tipo autistico.

  Sono state condotte analisi preliminari sul peso della componente genetica e di quella ambientale dell'empatia misurata tramite la scala *Empathy Quotient* (EQ, Baron-Cohen), contribuendo inoltre alla validazione della scala EQ per la prima volta in una popolazione gemellare. Nell'ambito della stessa indagine è stata investigata l'associazione tra empatia e attitudine alla donazione di campioni biologici per scopi di ricerca; i risultati sembrano suggerire possibili differenze di genere in tale associazione.

  Promosso dalla Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (SISSA) è iniziato a Trieste un nuovo studio che si propone di indagare con un approccio integrato, le basi biologiche del pregiudizio. Lo studio analizza in particolare, le interazioni tra fattori comportamentali, fisiologici e neurologici, e mira ad indagare i meccanismi cerebrali coinvolti nei giudizi sociali. Il Registro Nazionale Gemelli sta invitando a partecipare a questo studio tutte le coppie di gemelli dello stesso sesso, tra i 18 e i 40 anni, residenti in Friuli-Venezia Giulia.

- Patologie immuno-mediate

  È stato completato lo studio sulla stima dell'incidenza del diabete mellito tipo 1 tra i bambini di 0-4 anni in Italia, basata sull'analisi ragionata delle SDO. Sono state prodotte per la prima volta e pubblicate (2015) le stime meta-analitiche delle componenti genetica

e ambientale della sclerosi multipla sulla base di tutti gli studi rilevanti di tipo gemellare pubblicati sull'argomento nella letteratura internazionale.
Proseguono gli studi sull'eziologia dei disturbi respiratori e allergici, con particolare riferimento all'asma e alla rinite. Rispetto a questa linea di ricerca, è stata completata l'analisi dei dati sull'asma e sulla rinite allergica sia da pollini che da cause diverse dal polline su tutti i gemelli del RNG (1.400 coppie) per i quali era disponibile l'informazione autoriferita sui disturbi allergici; i risultati dei modelli genetici quantitativi mostrano una sostanziale correlazione genetica tra queste patologie, a favore dell'ipotesi sull'esistenza di un comune fenotipo atopico. È stata pianificata la stesura del relativo lavoro scientifico, da inviare per la pubblicazione su una rivista specialistica.
Sono stati inoltre analizzati i dati sulle infezioni respiratorie precoci e stimato l'effetto che l'esposizione al fumo passivo nei primi 2 anni di vita ha sul peso relativo di geni e ambiente nello sviluppo di queste patologie. È stato inviato uno short report alla rivista European Journal of Pediatrics per la pubblicazione.

- Biobanking, privacy ed etica della ricerca
  Nel 2014 è stata effettuata l'analisi della indagine CAP condotta negli anni 2012-13 su 5000 potenziali donatori del Registro Nazionale Gemelli, per *endpoint* non ancora sufficientemente investigati nel population-based biobanking: profilo demografico e socio-culturale dei potenziali donatori, preferenze rispetto il consenso informato; opinioni rispetto la tutela dei dati personali e dei campioni; accesso ai dati sanitari senza uno specifico consenso e impatto della normativa privacy sulle attività di ricerca epidemiologica; attitudine alla donazione per la ricerca. Sono i sono stati pubblicati i primi risultati e ulteriori dati sulla conoscenza delle biobanche e sui concerns dei potenziali donatori relativamente a comunicazione dei risultati, uso dei campioni, benefit della ricerca, etc sono stati analizzati e sottoposti la per pubblicazione sulla rivista *Biopreservation and Biobanking*. Questi lavori vanno a colmare un gap conoscitivo che riguarda il nostro Paese in particolare su tematiche di importanza crescente per la ricerca in sanità pubblica.
- Patologie dell'invecchiamento
  Recentemente i ricercatori del registro hanno partecipato ad un progetto internazionale sull'invecchiamento, in cui sono state valutate le componenti genetiche e ambientali, variabili con l'età, di alcuni parametri associati a cambiamenti strutturali dell'aterosclerosi, quali la velocità del flusso aortico, la rigidità della parete dell'aorta e il tono della parete dei vasi periferici. Tutto ciò potrebbe facilitare la futura comprensione della patogenesi dell'arteriosclerosi, l'identificazione di nuove strategie diagnostiche e di screening basate sull'individuazione di profili ad alto rischio per lo sviluppo di questa patologia. I risultati sono stati pubblicati su riviste internazionali a medio/alto impact factor. In particolare, utilizzando tecniche di analisi gemellare, è stato possibile confermare il ruolo determinante dell'età nello sviluppo di tratti aterosclerotici e definire che i fattori genetici hanno un effetto moderato sui tratti esaminati (32-49%), il contributo delle esperienze e abitudini condivise dai gemelli, legate principalmente ai primi anni di vita è marginale, la componente ambientale non condivisa spiega una porzione non trascurabile della variabilità dei fenotipi studiati (dal 25% al 37%). Durante il 2014 è terminata anche la seconda fase della ricerca, per cui i gemelli che avevano partecipato nel 2009 sono stati nuovamente sottoposti a visite ed esami ecografici presso 4 ospedali universitari (Padova, Perugia, Terni, Roma) per il follow-up dello studio.
  È iniziata una collaborazione con il gruppo spagnolo del *Department of Immunology and Oncology del National Center for Biotechnology*, CNB-CSIC sui temi dell'epigenetica dell'invecchiamento, che ha portato a una pubblicazione su Genome Research, rivista di elevato IF.

È in corso una collaborazione con i ricercatori del Dipartimento di Ambiente di questo Istituto, volta ad investigare il contributo del background genetico e di specifici fattori ambientali nei meccanismi di danno e di riparazione del DNA. Alcuni risultati preliminari sono stati presentati al 15° congresso internazionale degli studi sui gemelli.

Sono stati pubblicati i risultati della sopravvivenza degli nonagenari che avevano partecipato al progetto GEHA, sulla genetica del *Healthy Ageing*, dell'associazione tra mutazioni del DNA mitocondriale e DNA mitocondriale circolante con la longevità.

- Coorti di neonati e pediatriche

  Gli studi longitudinali di coorti di neonati offrono un'opportunità di ricerca unica per quanto riguarda l'eziologia di malattie che si sviluppano nel corso di tutta la vita. Con lo studio MUBICOS (*MUltiple BIrths COhort Study*), che intende arruolare una coorte di neonati gemelli (circa 1000 coppie) e i loro genitori, il RNG sta costruendo una risorsa per la ricerca futura su gravidanza gemellare, genetica, epigenetica, sul ruolo che i fattori del periodo prenatale esercitano sulla salute materna, sulla salute del feto e sul suo sviluppo successivo. I gemelli sono ricontattati a 6, 12, 18 e 36 mesi per richiedere informazioni sullo stato di salute, la crescita e lo sviluppo psicomotorio. Lo studio raccoglie anche materiale biologico che confluirà nella banca biologica del CNESPS. 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. È stata attivata una convenzione con la fondazione Chiesi Onlus e il progetto ha preso ufficialmente il via ad aprile 2014. Durante il 2014 si è proceduto ad una sistematizzazione dei database e dei campioni biologici per poter cominciare lo studio finanziato. Si è inoltre iniziata la stesura del questionario sulle malattie respiratorie e la crescita nel primo anno di vita, che sono gli argomenti di principale interesse dello studio.

  Si è conclusa la fase di analisi 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. Dai 550 campioni di saliva è stato estratto il DNA e sono stati genotipizzati 48 SNP che sono coinvolti con il metabolismo dell'acido folico e/o con la gemellarità.I dati da questionario sono stati analizzati insieme ai dati genetici al fine di stimare l'interazione gene-ambiente nella probabilità di avere una gravidanza gemellare in seguito ad assunzione di acido folico in epoca pre-concezionale.

  Il Reparto è copromotore del progetto PICCOLI+. Si tratta della sorveglianza epidemiologica di una coorte nazionale di nati, circa 3000 arruolati in 6 punti nascita sul territorio nazionale, di cui è disponibile, stoccato presso la banca biologica del CNESPS, materiale biologico delle mamme e dei bambini.

  Nell'ambito del progetto europeo HEALS (*Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys*), il Reparto collabora con i Dipartimenti di Biologia cellulare e Neuroscienze e di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria all'armonizzazione dei dati esistenti nelle diverse coorti europee per le esposizioni e gli outcome previsti dal progetto e partecipa all'*Ethics Review Board.*

Attività di sorveglianza

Il Reparto gestisce il Registro Italiano per la Fibrosi Cistica in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare e i Centri di riferimento regionali per la fibrosi cistica.

È attiva una collaborazione con il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze sulle attività sul Registro Nazionale Ipotiroidismo Congenito per la sorveglianza della patologia e lo studio dei sui determinanti.

Per il Registro Italiano ArtroProtesi continua l'attività nell'ambito del Comitato Scientifico del Registro.

Tra le varie attività di sorveglianza del Reparto, stiamo potenziando quella relativa al Registro Nazionale Gemelli (RNG), che da strumento di ricerca potrebbe anche diventare un osservatorio per la valutazione dei bisogni sociosanitari della popolazione generale: potendo disporre del consenso individuale al trattamento dei dati autoriferiti, rilevati direttamente in examination surveys e provenienti da fonti sanitare correnti, la popolazione gemellare afferente al RNG (26mila gemelli) è una "popolazione sentinella" ideale.

Attività di formazione

Il Reparto è impegnato nella formazione degli operatori dell'SSN e di enti di ricerca (epidemiologi, statistici, biologi molecolari, bioinformatici, matematici e statistici) nel settore dell'epidemiologia genetica; dell'etica nella ricerca scientifica e degli aspetti legali della ricerca osservazionale e del biobanking.

Attività di comunicazione

In collaborazione con il Ministero della Salute, è stata avviata una campagna di informazione a livello nazionale per ampliare la conoscenza delle attività svolte dal RNG e per promuovere la partecipazione attiva dei gemelli. È stato realizzato uno spot pubblicitario e costruita una pagina fan del RNG sul social network Facebook.

Competenze sviluppate

Le competenze sviluppate sono:

- Progettazione e conduzione di indagini epidemiologiche (anche di campo) su popolazione generale e gemellare.
- Gestione di database relazionali per dati epidemiologici, clinici e genetici, inclusa gestione con piattaforme dedicate.
- Modellistica per la stima della componente genetica (ereditabilità) e delle sue interazioni con la componente ambientale in studi eziologici.
- Know-how per la raccolta, il processamento e il biobanking di materiale biologico in studi epidemiologici e per i relativi aspetti etico-legali.
- Analisi dei protocolli di studio dalla prospettiva etico-legale, per la messa a punto degli strumenti informativi e di consenso per i partecipanti e per i Comitati Etici.
- Promozione della partecipazione attiva dei cittadini alla ricerca scientifica con nuovi strumenti di comunicazione.

Reparto Farmacoepidemiologia

Il Reparto di Farmacoepidemiologia è impegnato nello studio dell'uso dei farmaci nella popolazione per produrre conoscenze sul profilo beneficio-rischio dei farmaci e informazioni che possano essere utilizzate anche a sostegno dei processi decisionali in Sanità pubblica.I risultati degli studi hanno, in alcuni casi, condotto ad azioni regolatorie in merito alla modifica delle indicazioni terapeutiche e alla sospensione della commercializzazione dei farmaci. Sono state altresì sviluppate attività di supporto a diversi organismi quali: l'AIFA, il Ministero della Salute e gli Assessorati alla Sanità delle Regioni Umbria e Lazio.

Il Reparto ha acquisito, grazie alla sua attività pluriennale, competenze specifiche relative alla definizione del rapporto beneficio-rischio dei farmaci attraverso l'attivazione di sistemi informativi, la creazione di banche dati, lo sviluppo di modelli di analisi, lo sviluppo e il coordinamento di studi descrittivi ed eziologici su temi di rilevanza nazionale e internazionale. Accanto agli studi di farmacoepidemiologia e, a volte, a partire da studi su particolari categorie

di farmaci, è stata sviluppata una serie di attività relative alla definizione di modelli innovativi per l'assistenza alle persone con patologie croniche.

Attività di informazione e comunicazione

Il Reparto organizza annualmente convegni sui temi dell'attività di ricerca. Dal 1992, il convegno sulla valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci è divenuto punto di riferimento nazionale per tutti gli esperti del settore. Informazioni, documenti e dati sulle attività di ricerca sono riportati su pagine web, dedicate, del portale Epicentro.

Attività di formazione

Il Reparto svolge, dal 1990, un'intensa attività di formazione in presenza e a distanza, rivolta a operatori dell'SSN, sulla metodologia della ricerca e su specifici temi oggetto dell'attività di ricerca. Il personale è coinvolto, inoltre, come docente in corsi aziendali, Master universitari e Corsi di laurea ed è responsabile di tirocini, tesi di laurea e dottorati di ricercasu temi rilevanti di salute pubblica.

Finanziamenti

EU, Ministero della Salute, AIFA, Regioni.

Attività condotte nel 2014 con i principali risultati/ricadute

- Farmaco-utilizzazione, appropriatezza d'uso dei farmaci, valutazione del rischio/beneficio e farmacovigilanza
  - Rapporto sulla prescrizione farmaceutica in Umbria
    Nel corso del 2014 sono state completate le analisi sulla prescrizione farmaceutica nella regione Umbria. In particolare è stato valutato l'andamento temporale e geografico delle categorie terapeutiche a maggior prescrizione nella popolazione. L'approfondimento della variabilità a livello di ASL, di distretto e di gruppi di medici ha consentito di mettere in evidenza differenze nell'uso, non spiegate da differenze demografiche nelle popolazioni a confronto, che potrebbero essere oggetto di interventi formativi e informativi degli operatori sanitari. È stato anche analizzato l'uso dei farmaci nella popolazione pediatrica che pone in alcune categorie di farmaci come ad esempio gli antibiotici e i farmaci respiratori problemi di appropriatezza e di sicurezza d'uso simili a quelli rilevati nella popolazione adulta.
  - Uso di triptani nella popolazione
    La cefalea da abuso di farmaci (medication-overuse headache) è una patologia che ha nel sintomo "mal di testa" la sua manifestazione principale e nell'utilizzo di farmaci anti-emicrania la sua causa. Paradossalmente, quindi, i pazienti affetti da questa patologia assumono molti farmaci per il mal di testa e questo peggiora la loro sintomatologia. A livello italiano pochi studi hanno valutato l'uso di questi farmaci nella popolazione anche se il consumo è in costante aumento. Con l'obiettivo di descrivere l'utilizzo dei triptani nella popolazione e di quantificare il fenomeno del sovra utilizzo è stato condotto uno studio nella popolazione della Regione Umbria e della ASL di Vercelli. I risultati di questo studio (pubblicato su *Cephalalgia*. 2014) hanno consentito di quantificare il fenomeno dell'overuse da triptani nella popolazione e di valutarne il rischio per singola molecola.
  - Uso di tiotropio nelle formulazioni *Handihaler* e *Respimat*
    A partire da un segnale di farmacovigilanza emerso a livello europeo, che ha sollevato dubbi sul profilo di sicurezza del tiotropio Respimat, rispetto alla formulazione Handihaler, è proseguito nella popolazione della regione Umbria lo studio sui fattori prognostici, associati all'uso di ciascuna formulazione, che possono spiegare almeno in parte il segnale osservato. Nel corso del 2014 sono state completate le analisi

relative alla descrizione della popolazione di utilizzatori incidenti e di coloro che sono andati incontro a uno switch dalla formulazione Handihaler a Respimat. Lo studio è in corso di pubblicazione nella rivista *BMJ open*.

- Farmaci biosimilari
  La perdita del brevetto dei farmaci biologici, e l'immissione in commercio dei biosimilari, può rappresentare un'occasione di notevole risparmio per i servizi sanitari. Tuttavia, nonostante l'autorizzazione dei farmaci biosimilari sia preceduta da prove che devono documentare l'equivalenza rispetto al prodotto di riferimento, le preoccupazioni circa l'impiego dei farmaci biosimilari nella pratica clinica riguardano sia l'equivalenza terapeutica nei pazienti naive, che l'accettabilità della sostituzione con un biosimilare in un paziente già in terapia con un prodotto di riferimento. Allo scopo di indagare la frequenza con la quale, nella pratica clinica, si verifica una sostituzione fra prodotti biologici di una categoria terapeutica è stata condotta, nella Regione Umbria, un'analisi preliminare sul fenomeno dello switch nei pazienti utilizzatori di eritropoietine. Le analisi suggeriscono che la probabilità di andare incontro a uno switch è funzione della durata d'uso, e che il fenomeno non è ristretto alla sostituzione fra farmaci originator e biosimilari e viceversa. In modo altrettanto consistente si documenta un passaggio fra prodotti diversi, siano questi originator ancora coperti da brevetto o prodotti con brevetto scaduto (inclusi i biosimilari).
- Sostituzione tra farmaci equivalenti e adesione alla terapia nelle persone con diabete
  Allo scopo di valutare quanto incida il fenomeno del cambiamento di marchio nella terapia per il diabete, e di verificare se la sostituzione tra differenti prodotti contenenti lo stesso principio attivo possa modificare l'adesione alla terapia, è stato condotto uno studio nella popolazione residente nella Regione Umbria. I risultati dello studio sono stati pubblicati sugli *Annali ISS*.
- Uso di farmaci antiipertensivi in gravidanza
  Nonostante la presenza di numerosi studi osservazionali che hanno indagato le caratteristiche del consumo di farmaci durante la gravidanza, solo un numero limitato si è specificamente focalizzato sull'uso degli antiipertensivi. È stato quindi condotto uno studio che mirava a confrontare i modelli d'uso dei farmaci antipertensivi nelle donne in gravidanza con le raccomandazioni della linea guida europea ESH-ESC (*European Society of Hypertension & European Society of Cardiology*). È stata anche valutata l'associazione tra l'uso di farmaci non raccomandati e fattori di salute e socio-demografici. L'uso di antiipertensivi raccomandati aumenta durante la gravidanza, tuttavia una proporzione non trascurabile di donne è esposta a farmaci non raccomandati in tutti e tre i trimestri. Il rischio di ricevere farmaci non raccomandati aumenta con il numero di comorbidità, con un massimo tra le donne con almeno quattro condizioni cliniche prima della gravidanza (OR 2,68; IC95% 1,10-6,73).
- Uso dei farmaci e allattamento
  Allo stato attuale, esiste un bisogno emergente d'informazioni affidabili, accessibili e individualizzate sull'uso dei farmaci durante il periodo dell'allattamento. L'inappropriatezza d'uso dei farmaci e di gestione dell'allattamento porta alla sospensione o interruzione ingiustificata dell'allattamento, a un trattamento farmacologico inadeguato, sub ottimale o alla rinuncia del trattamento da parte delle madri. Le principali attività sono:
  - studio quali-quantitativo CAP sull'uso dei farmaci in allattamento, farmacovigilanza e fitosorveglianza. I risultati dello studio sono in corso di pubblicazione;
  - incontri di formazione ECM destinati ai farmacisti, in collaborazione con l'Ordine dei Farmacisti di Roma e Provincia;

- formazione a distanza ECM sulla protezione, promozione e sostegno dell'allattamento, incluso l'uso dei farmaci, farmacovigilanza e fitosorveglianza, che ha coinvolto oltre 26000 professionisti sanitari e gruppi di sostegno nelle comunità in tutto il Paese;
- studio descrittivomulticentrico sui contenuti informativi dei cartellini di dimissione neonatali;
- studio multicentrico sugli effetti delle pubblicità delle formule di proseguimento, in collaborazione con l'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste (pubblicazione dei risultati su *Archives of Disease in Childhood*).

- Profilassi antibiotica in chirurgia elettiva pediatrica: promozione dell'appropriatezza d'uso - Studio Apache
  Lo studio Apache è uno studio multicentrico, con una valutazione effettuata pre-post di un intervento per promuovere l'adesione alle raccomandazioni sulla profilassi antibiotica perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica. Partecipano allo studio: Ospedale dei Bambini di Brescia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, Ospedale Santobono di Napoli. L'obiettivo primario dello studio è valutare l'impatto di un programma multidisciplinare e multiprofessionale per l'implementazione delle raccomandazioni delle Linee Guida per la profilassi perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica. Durante il 2014 sono stati conclusi gli interventi di formazione e la rilevazione post-intervento dei dati sulla profilassi antibiotica. I risultati dello studio sono in fase di analisi e alcuni dati preliminari sono stati presentati al XXXVII Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia.
- Studio di coorte sul profilo beneficio-rischio della profilassi con anticoagulanti in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio - Studio ProChange
  Lo Studio ProChange è uno studio di coorte multicentrico al quale partecipano il Policlinico Universitario Agostino Gemelli, la Casa di Cura San Feliciano, l'Ospedale Fatebenefratelli San Pietro, l'Ospedale San Camillo. Obiettivo dello studio èconfrontare l'incidenza degli eventi clinici tromboembolici ed emorragici nei pazienti in profilassi con anticoagulanti sottoposti a chirurgia protesica di anca e di ginocchio, rispetto alla popolazione di pazienti inclusa nelle sperimentazioni cliniche, e paragonare il profilo beneficio-rischio degli anticoagulanti nuovi e tradizionali. Nel 2014 è iniziata la raccolta dati attraverso una piattaforma informatica dedicata allo studio.
- Sorveglianza post-marketing dei vaccini- Gruppo di lavoro Vaccino-sorveglianza
  Conduzione dell'analisi delle segnalazioni spontanee a vaccini, in collaborazione con l'AIFA, per la stesura del rapporto relativo all'anno 2013. Le analisi hanno riguardato 3.727 segnalazioni a vaccini registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.
- Istruttoria per l'introduzione di nuove vaccinazioni o modifiche dell'offerta vaccinale rispetto a quanto previsto dal PNPV
  Il Ministero della Salute, su richiesta del Coordinamento Inter-regionale della Prevenzione, ha incaricato un gruppo di lavoro del CNESPS di condurre due istruttorie tecnico-scientifiche che fornissero ai decisori elementi condivisi per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococcici e del nuovo vaccino antimeningococco.
- La farmacovigilanza nella Regione Lazio
  Sono proseguite tutte le attività, iniziate nel 2009, di supporto alla rete regionale di farmacovigilanza in collaborazione con la Commissione Regionale per la Farmacovigilanza. In particolare nel 2014 sono state condotte le seguenti attività:supporto alla Comunità di Pratica con incontri di formazione in presenza, azioni formative locali, studio di conoscenza, atteggiamento e pratica su diversi target di professionisti;studio sui determinanti della sotto- segnalazione di sospette ADR da

parte degli infermieri; progettazione e realizzazione dello spazio web per la gestione dei processi di imputabilità della Regione Lazio (Regionale e Interregionale) del gruppo Gruppo di Lavoro per l'Analisi dei Segnali e la Sicurezza dei farmaci (GLASS).

- Reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi
  - Sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria
    Dal 1999 il CNESPS coordina lo studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria. Attualmente partecipano allo studio 11 centri clinici (ospedali pediatrici, o dipartimenti universitari di pediatria) di 8 Regioni italiane. Obiettivo dello studio è stimare il rischio di ospedalizzazione associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per le seguenti patologie: piastrinopenie; lesioni esofago–gastroduodenali; problemi neurologici; malattie muco–cutanee non infettive e vasculiti. La stima del rischio di insorgenza di eventi associati all'uso di farmaci o vaccini viene effettuata utilizzando un modello di analisi caso-controllo. Nel corso del 2014 sono stati condotti approfondimenti sulle convulsioni afebbrili associate alle vaccinazioni e sulle porpore di Henoch-Schonlein.
  - Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale
    Il Reparto coordina dal 2002 l'attività di monitoraggio della sicurezza dei prodotti di origine naturale, in collaborazione con il Ministero della Salute e l'AIFA. Il sistema di sorveglianza si basa sulla raccolta e valutazione di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione/somministrazione di: integratori alimentari; preparazioni galeniche a base di piante officinali; altri preparati a base di piante officinali e altri preparati di origine naturale non vegetale (es. propoli, estratti di lumaca, etc); medicinali omeopatici. Le segnalazioni sono effettuate, tramite una scheda *ad hoc*, da chiunque osservi una sospetta reazione avversa associata con questi prodotti e inviate via fax al CNESPS. Eventuali esami tossicologici per la ricerca di eventuali contaminanti o di farmaci presenti nei prodotti e preparazioni galeniche o "casalinghe" sono predisposti dall'ISS, e affidati ai ricercatori del Dipartimento di Salute Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare o del Dipartimento del Farmaci. Le 969 segnalazioni registrate nel database fino a ottobre 2014 hanno riguardato prevalentemente donne (65%), con età media di 44 anni. In oltre il 45% dei casi le segnalazioni si riferiva a eventi gravi. La maggior parte dei prodotti associati a sospette reazioni avverse sono risultati a base di piante officinali. Nel 9% delle segnalazioni era indicato un medicinale omeopatico quale prodotto sospetto.
- Modelli assistenziali e qualità della cura per le persone con malattie croniche
  Le malattie croniche possono essere, in larga parte prevenute, agendo sui fattori di rischio comuni, tabacco, alcol, alimentazione e attività fisica, e possono essere prevenuti i problemi, le complicanze, legati alle malattie croniche attraverso la promozione della salute, un'adeguata organizzazione delle cure e l'empowerment delle persone con malattie croniche.
  - Joint Action CHRODIS - Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle
    Testimonianza dell'impegno europeo, anche in risposta agli obiettivi posti dalle Nazioni Unite, è l'avvio della JA-CHRODIS dedicata al contrasto delle malattie croniche e alla promozione dell'invecchiamento "in salute" nel corso della vita (www.chrodis.eu). La Joint Action è finanziata dalla EU nell'ambito dell'Health Programme 2008-2013. Il WP7, Diabetes: a case study on strengthening health care for people with chronic diseases, coordinato dall'ISS, affronta tutti gli aspetti relativi a una patologia complessa come il diabete, dalla prevenzione al management, al

miglioramento della cooperazione fra Stati per un'azione efficace di contrasto alla cronicità. Al WP7 partecipano 35 partner di 17 Nazioni.

- Sistema IGEA: un sistema per l'integrazione delle cure e dell'assistenza per le persone con malattie croniche.
  In collaborazione con il Centro di documentazione della regione Piemonte (DORS) è stata condotta una ricognizione delle esperienze esistenti direttamente riconducibili ai progetti di gestione integrata delle malattie croniche e di alcune patologie specifiche quali diabete, BPCO, scompenso, ictus, demenza. I risultati preliminari dell'indagine sono stati presentati nel corso del Convegno IGEA [www.epicentro.iss.it/igea]. Queste attività costituiscono la naturale evoluzione del progetto IGEA (avviato nel 2006 dal CNESPS, su mandato del CCM) che ha realizzato iniziative e interventi orientati a favorire il miglioramento dell'assistenza alle persone con diabete, e alle persone con malattie croniche, tramite l'adozione di un modello di gestione integrata della malattia.
- Registro diabete
  Collaborazione all'Azione Centrale del Piano nazionale di prevenzione (ACP 1.2 - DM 4/8/2011) per l'elaborazione di una proposta di intesa su registri e sistemi di sorveglianza giustificata su criteri di rilevanza. I risultati del progetto (coordinato da Agenas, ISS e Università di Torino) sono in corso di stampa come Rapporto ISTISAN.
- Qualità dell'assistenza per le persone con diabete
  In collaborazione con il Gruppo di Sorveglianza PASSI, è stata condotta l'analisi dei dati sulla salute delle persone con diabete. Il modulo specifico sul diabete, introdotto nel 2010, fornisce informazioni preziose per la valutazione della qualità dell'assistenza.
- Percorso formativo a distanza (FAD) sui temi della cronicità
  Si è conclusa la FAD - ECM "Scenari di cronicità" realizzata in collaborazione con l'Ufficio Relazioni Esterne dell'ISS. Hanno partecipato circa 2000 professionisti sanitari. Sono in corso l'analisi dei dati di Conoscenza, Atteggiamenti e Pratiche e il follow-up.
- Studio longitudinale sull'aderenza agli standard di cura in soggetti con epatocarcinoma nella pratica clinica.
  Studio prospettico di 3 anni su 92 pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC) con lo scopo di fornire una descrizione del quadro epidemiologico, diagnostico e terapeutico dei pazienti con HCC in un unico centro di riferimento del sud Italia e di valutare la sopravvivenza dei pazienti con HCC, secondo i programmi di sorveglianza e aderenza agli attuali standard di trattamento basati sul sistema di stadiazione BCLC.

– Altri progetti
  - Laboratorio dei Sistemi di Babele
    Il gruppo di lavoro "Laboratorio dei sistemi di Babele" è nato con l'obiettivo di valutare le potenzialità derivanti dal processo di integrazione di fonti di dati correnti, per progetti di sorveglianza sanitaria e studi epidemiologici. Le attività sono svolte in collaborazione con l'Università di Padova, l'Agenzia sanitaria dell'Emilia-Romagna, l'Agenzia sanitaria della Toscana, l'ASL RMC. Nel 2014 è stato condotto il secondo corso nazionale sull'uso epidemiologico dei dati sanitari correnti (http://www.epicentro.iss.it/babele/).
  - Disuguaglianze di salute (Progetto CCM 2012)
    Obiettivo del progetto (coordinato da Agenas) è il miglioramento della capacità del sistema di prevenzione italiano di monitorare le disuguaglianze di salute. L'unità

operativa dell'ISS ha come obiettivo quello di orientare l'analisi dei dati raccolti dal sistema di sorveglianza PASSI allo studio del trend temporale delle differenze sociali nelle dimensioni della salute soggettiva e dei comportamenti.

- Progetto di avvio di una rete regionale per l'epidemiologia applicata e la salute di popolazione in Regione Calabria.
  È proseguito in collaborazione con l'Unità di Formazione e Comunicazione del CNESPS il coordinamento didattico del Master in Epidemiologia Applicata e Salute di Popolazione in convenzione con l'Università degli Studi di Roma Tor Vergata e con la Regione Calabria. Il progetto di avvio di una rete regionale è in corso di realizzazione.
- Progetto di rafforzamento della rete di supporto delle attività di monitoraggio e valutazione del PRP-Piano Regionale di Prevenzione in Regione Sicilia
  Nell'ambito delle formazioni in salute pubblica gestite dal CNESPS, è iniziata la pianificazione di un progetto di rafforzamento delle attività di prevenzione in Regione Sicilia. L'obiettivo è di garantire la disponibilità di un pool di operatori dell'area della sanità pubblica delle Aziende Sanitarie adeguatamente formati per coordinare e sostenere lo sviluppo il monitoraggio e la valutazione del nuovo Piano Regionale di Prevenzione. L'iniziativa si inserisce nell'ambito dei Progetti Obiettivi di Piano Sanitario Nazionale – Intesa Stato Regioni del 10.2.2014 – CSR 27. Il progetto include la realizzazione di un Master di II livello in "Promozione della Salute della Popolazione ed Epidemiologia Applicata alla Prevenzione – PROSPECT" della durata di 2 anni e sarà realizzato in collaborazione con il DASOE, CEFPAS e Università di Palermo.

Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva

Il Reparto ha come obiettivo principale la produzione di evidenze scientifiche di supporto alle azioni di sanità pubblica riguardanti la salute della donna, dei bambini e degli adolescenti, sia a livello nazionale che internazionale. In questi anni il Reparto ha svolto attività su molti aspetti della salute materno-infantile, in particolare: percorso nascita, interruzione volontaria di gravidanza, contraccezione, infertilità, abortività spontanea, nati pretermine, prevenzione tumori femminili, procreazione medicalmente assistita, menopausa, mortalità materna, salute della popolazione immigrata, vaccinazioni, salute sessuale degli adolescenti e obesità infantile.

Competenze sviluppate

Le competenze sviluppate sono:

- Allestimento e gestione di sistemi di sorveglianza attiva.
- Realizzazione di indagini campionarie multicentriche e studi epidemiologici.
- Messa a punto, implementazione e valutazione di progetti operativi di promozione della salute.

Attività in corso

Le attività in corso sono:

- Coordinamento del progetto "Sorveglianza della mortalità materna: progetto pilota in Regioni del Nord, Centro e Sud Italia" in 6 Regioni italiane.
- Coordinamento del progetto "*Near miss* ostetrici in Italia: l'emorragia grave del *post partum*" in collaborazione con 6 regioni italiane.
- Partecipazione all'INOSS.

- Coordinamento del progetto "Analisi del consumo di farmaci in gravidanza e valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nella Regione Lazio" in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale Lazio.
- Coordinamento del progetto "Sistema di Sorveglianza sugli otto determinanti di salute del bambino, dal concepimento ai 2 anni di vita, inclusi nel Programma GenitoriPiù".
- Coordinamento del Sistema di sorveglianza "OKkio alla SALUTE" su sovrappeso e obesità nei bambini della scuola primaria e fattori di rischio associati
- Coordinamento e gestione del Sistema di Sorveglianza epidemiologica dell'Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) e partecipazione alla stesura della relazione parlamentare del Ministro della Salute sull'applicazione della Legge 194/1978.
- Partecipazione al progetto europeo *WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative* (COSI).
- Partecipazione al progetto della Comunità Europea (DGSANCO) *Promoting healthy eating and physical activity in local communities* (HEPCOM).
- Realizzazione di indagini campionarie relative all'uso dell'acido folico in periodo periconcezionale, al fumo in gravidanza, all'allattamento al seno e all'uso della contraccezione nel *post-partum*.
- Collaborazione con il Reparto di Salute della Popolazione e suoi Determinanti nell'ambito del progetto CCM sugli incidenti domestici (fasc. 3M61)– Unità Operativa Sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni rilevate dai centri antiveleni perla valutazione dell'impatto di interventi di prevenzione degli incidenti causati da detergenti in eco-dosi tramite l'analisi dell'andamento temporale di misure di occorrenza e le stime di rischio relativo prima e dopo l'implementazione di detti interventi.
- Partecipazione al Comitato Percorso Nascita Nazionale istituito dal Ministro della Salute con decreto del 12.04.2011 nell'ambito delle "Linee di indirizzo per la promozione e il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesareo.
- Partecipazione al Gruppo di Lavoro per la revisione del Decreto Ministeriale 10 settembre 1998 "Aggiornamento del decreto ministeriale 6 marzo 1995 concernente l'aggiornamento del decreto ministeriale 4 aprile 1984 recante i protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità"
- Partecipazione al Tavolo Tecnico "Piena applicazione Legge 194/1978 (IVG)" istituito a luglio 2013 dal Ministero della Salute.
- Attività di focal point per le stime di mortalità materna su designazione della WHO.

Principali risultati e ricadute

Le attività, oltre ai risultati scientifici riportati nella letteratura nazionale e internazionale, hanno permesso di svolgere un ruolo significativo nella formulazione delle linee guida ministeriali per il miglioramento della salute materno-infantile e la riqualificazione dei consultori familiari, che hanno trovato una completa rappresentazione nel Progetto Obiettivo Materno Infantile (POMI) e in altri documenti ministeriali.

Inoltre l'attività di sorveglianza epidemiologica sull'IVG ha permesso dal 1980 di fornire le analisi del fenomeno al Ministero della Salute e collaborare con loro alla predisposizione delle bozze delle relazioni annuali che i Ministri della Salute hanno presentato al Parlamento. In particolare nel 2014 si è collaborato con il Ministero allo studio del fenomeno dell'obiezione di coscienza e si è effettuata una stima aggiornata dell'aborto clandestino.

Dal 2008 è stato implementato il sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE che ha fornito per la prima volta in Italia dati, misurati con le stesse procedure da personale addestrato e per tutte le regioni italiane, su sovrappeso, obesità, abitudini alimentari e attività motoria dei bambini delle scuole primarie e altre informazioni riguardanti la salute dei bambini. I dati della raccolta effettuata nel 2014 hanno evidenziato una progressiva diminuzione della prevalenza del sovrappeso e obesità dei bambini italiani, sebbene i valori rimangano tra i più alti in Europa (20,9% in sovrappeso e 9,8% obesi). Sono stati inoltre raccolti dati su stili di vita e comportamenti importanti per la salute dei bambini. Al suo interno sono state sviluppate attività di formazione e comunicazione. Attraverso questo sistema di sorveglianza l'Italia partecipa all'iniziativa COSI della Regione Europea della WHO.

Dal 2008 sono stati realizzati una serie di progetti multiregionali coordinati dall'ISS con gli obiettivi di raccogliere dati affidabili e di qualità sulla mortalità e grave morbosità materna, di validare la metodologia di un progetto pilota di sorveglianza della mortalità materna e di promuovere l'aggiornamento dei professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza al percorso nascita. Questi progetti hanno permesso di rilevare una sottostima del 63% del rapporto di mortalità materna (11,8/100.000 nati vivi) rispetto al dato ISTAT (4,4/100.000) tra il 2000 e il 2006 in 5 regioni; validare l'efficacia del progetto pilota di sorveglianza attiva nel definire le cause dei decessi e le eventuali criticità assistenziali e organizzative con l'obiettivo di migliorare la pratica clinica e ridurre la mortalità e la grave morbosità materna evitabile; partecipare, con il nome di ItOSS, all'INOSS coordinato dal Regno Unito che, attraverso una collaborazione multinazionale di organizzazioni, conduce studi population-based su eventi morbosi gravi in gravidanza o al parto; raccogliere, attraverso uno studio prospettico population based, i casi incidenti di near miss da emorragia del post post partum, placentazione anomala invasiva, rottura d'utero e isterectomia peri partum e offrire, gratuitamente, una formazione a distanza (FAD) sull'emorragia del post partum, accreditata ECM, a tutti i medici e ostetriche del Paese.

Il progetto "Analisi del consumo di farmaci in gravidanza e valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nella Regione Lazio" ha adottato due metodologie distinte: uno studio trasversale di popolazione generale linkando il flusso dei certificati di assistenza al parto a quello delle prescrizioni farmaceutiche e un'indagine campionaria rivolta a campioni di donne che partoriscono in alcuni punti nascita della regione. Questo duplice approccio ha permesso di rilevare in maniera esaustiva i farmaci assunti dalle donne in gravidanza comprendendo anche quelli non soggetti a prescrizioni e non rimborsabili attraverso il sistema sanitario regionale. Tra il 2008 e il 2012 il numero mediano di prescrizioni per parto è risultato pari a 3 e la proporzione di parti con almeno una prescrizione in gravidanza pari al 75,5%. La percentuale di prescrizioni a rischio teratogeno pari al 4% e a rischio di inappropriatezza clinica pari al 15%.

Poiché le evidenze scientifiche disponibili documentano sempre più chiaramente come alcuni rilevanti problemi di salute del bambino e dell'adulto sono prevenibili mediante semplici azioni realizzabili nel periodo perinatale e nei primi anni di vita, sia attraverso la riduzione dell'esposizione a fattori di rischio, che alla promozione di fattori protettivi, nel 2013 il Ministero della Salute/CCM ha promosso la sperimentazione di un sistema di sorveglianza dal concepimento ai 2 anni di vita del bambino coordinato da questo Reparto. Alla sperimentazione partecipano 6 regioni e la raccolta dei dati avviene nei effettuata nei centri vaccinali in occasione delle vaccinazioni. È prevista la raccolta dati su campione di circa 12.000 bambini sui seguenti indicatori: assunzione di acido folico, abitudine al fumo, consumo di bevande alcoliche, allattamento materno, posizione in culla, lettura al bambino e vaccinazioni.

In generale le attività del Reparto hanno favorito a livello regionale e locale la riorganizzazione dei servizi dell'area materno-infantile e la diffusione di interventi per la promozione di stili di vita salutari.

Altre attività di servizio riguardano:
- formazione sui principali metodi di epidemiologia e statistica (in particolare indagini campionarie, sistemi di sorveglianza);
- formazione su modelli di promozione della salute;
- formazione a distanza accreditata ECM sulla prevenzione e gestione dell'emorragia del post-partum rivolta a medici e ostetriche;
- formazione per i professionisti impegnati sui vari sistemi di sorveglianza coordinati dal Reparto;
- formulazione di pareri da esperti sulla salute della donna, dei bambini e degli adolescenti;
- produzione di software per attività di sorveglianza e di gestione di programmi di promozione della salute.
- produzione di materiale di comunicazione per la promozione della salute dei bambini e giovani (in collaborazione con l'Unità di comunicazione del CNESPS).

Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti

Le attività del Reparto vengono di seguito raggruppate e descritte in quattro tematiche principali: alcol, indicatori di salute, invecchiamento, sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni.

Alcol

Il Reparto sede dell'Osservatorio Nazionale Alcol (ONA) del CNESPS è dal 1998 il riferimento formale e ufficiale dell'ISS per la ricerca, la prevenzione, la comunicazione e la formazione in materia di alcol e problematiche alcol-correlate.

Organismo di riferimento nazionale per i Ministeri, la Presidenza del Consiglio e la Commissione europea, garantisce un continuo collegamento e confronto con le iniziative europee e internazionali. Designato dal 2001 WHO-CC (*World Health Organization - Collaborating Centre*) dalla WHO ha ruolo di focal point e finalità di interfaccia, promozione e di supporto alle attività nazionali e internazionali dedicate alla ricerca, formazione, valutazione, coordinamento e disseminazione per la riduzione dei rischi per la salute legati al consumo dannoso e rischioso di alcol. L'ONA produce e fornisce alla WHO le evidenze emergenti dalle attività scientifiche svolte e da quelle disponibili a livello nazionale sull'impatto e sui rischi connessi al consumo di alcol, sulle conseguenze sanitarie e sociali fornendo gli elementi utili per le politiche d'intervento nazionali, europee e internazionali, prendendo parte attiva nei processi di definizione delle strategie e dei piani d'azione di public health e di health policy, fornendo un expertise epidemiologico di assistenza e consulenza ai gruppi di lavoro definiti a livello internazionale, europeo e nazionale.

Le attività dell'ONA, in funzione della coincidenza con il piano di lavoro concordato tra WHO e Governo Italiano per il *Collaborating Centre*, sono oggetto di reporting periodico e valutazione formale richiesta annualmente dall'*Head Quarter* di Ginevra della WHO per il necessario accreditamento della struttura come Centro Collaboratore. Ogni quattro anni tutte le attività svolte vengono accreditate attraverso la valutazione da parte del *WHO Regional Screening Committee*, dal *WHO Global Screening Committee* e dalla Direzione Generale dell'Ufficio Europeo di Copenaghen che esprimono il parere vincolante ai fini della certificazione internazionale che l'*Head Quarter* di Ginevra trasmette formalmente al Presidente dell'ISS, al Ministro della Salute e al Direttore del Centro.

L'ONA in collaborazione con il Ministero della Salute e ai sensi della Legge quadro 125/2001:

- promuove e realizza annualmente il convegno *Alcohol Prevention Day* che rappresenta un importante momento di confronto e discussione fra esperti nazionali, europei e internazionali e occasione per illustrare e aggiornare i dati e le azioni utili a prevenire l'uso dannoso e rischioso di alcol in Italia e nel mondo.
- tramite il Centro Servizi documentazione Alcol (CSDA-ONA) realizza, aggiorna e diffonde su territorio nazionale materiali divulgativi (libretti, opuscoli, pieghevoli e poster) destinati alla popolazione generale e a target specifici quali bambini, giovani, donne e anziani. Il CSDA aggiorna il sito web (www.epicentro/alcol) e cura la casella dedicata alla tematica: alcol@iss.it.
- fornisce consulenza tecnico-scientifica al Ministero della Salute, alla Presidenza del Consiglio dei Ministri, alle Regioni e alle ASL e alle scuole e collabora con questi per realizzare campagne di informazione, sensibilizzazione e comunicazionevolte a raggiungere i target più vulnerabili.
- fornisce annualmente al Ministro della Salute per il Parlamento il report epidemiologico comprensivo delle valutazioni di sanità e salute pubblica emergenti dalle analisi dei dati aggiornati ed elaborati sul consumo di alcol.

L'ONA ha contribuito, per mandato del Ministero della Salute, alla realizzazione e attivazione del Telefono verde alcol dell'ISS (800 63 2000) e, su mandato del Ministero della Salute e della Consulta nazionale alcol, ha svolto il ruolo di segreteria scientifica della prima Conferenza nazionale alcol (Roma, 20-21 ottobre 2008). L'ONA è stato richiesto dalla Presidenza del Consiglio quale organismo esperto nella Consulta nazionale tossicodipendenze (DPR 309/1990, art. 132).

Il Ministero della Salute ha designato l'ONA :

- quale rappresentante unico governativo italiano nel Cnapa "Committee on National Alcohol Policies and Action" insediato nel 2007 in Commissione europea; l'ONA ha anche ruolo di rappresentanza nell' "European Alcohol and Health Forum" della Commissione europea e ha rappresentato sino al 2006 l'Italia nel "Working Group Alcohol and Health", contribuendo a gestire le informazioni e i flussi richiesti a livello europeo del database nazionale con dettaglio regionale del sistema di monitoraggio epidemiologico basato sul SISMA, sistema di monitoraggio alcol, adottato per il reporting della relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento (Legge 125/2001).
- quale rappresentante unico italiano, a titolo di *Associated Partner* per la *Joint Action on Reducing Alcohol Related Harm* (JA RARHA) avviata nel 2013.

L'ONA collabora ed è membro della International Network on Brief Interventions for Alcohol & Other Drugs (Inebria) per l'identificazione di strategie di diagnosi precoce e di intervento breve (IPIB) finalizzato alla riduzione del rischio e danno alcol-correlato e diffonde, tramite corsi di formazione nazionale destinati al personale sociosanitario, le specifiche procedure IPIB perché vengano integrate nelle attività professionali quotidiane (Prisma, Phepa, Ipib, Alice rap, Bistairs, Rarha ecc). L'ONA ha realizzato lo standard di formazione per l'identificazione precoce e l'intervento breve dei corsi svolti per il Dipartimento delle Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio e per la Scuola Superiore della Pubblica Amministrazione.

Monitoraggio e indicatori

Dal 2006 l'ONA è impegnato in attività di raccolta e analisi centralizzata di flussi informativi e dati relativi all'impatto del consumo dannoso e rischioso di alcol in Italia, in supporto all'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute.

La costante valutazione dei sistemi di monitoraggio dei dati consente la definizione di standard nazionali e regionali che sono valutati e comparati con quelli europei e internazionali attraverso un core set di indicatori condivisi, idonei a monitorare i trend temporali di consumo e valutare adeguati interventi di prevenzione e politiche sanitarie.

I dati del monitoraggio confluiscono nel Piano Statistico Nazionale (PSN) con la statistica derivata ISS-34. Aggiornati ed elaborati vengono pubblicati come rapporto Istisan e confluiscono in ottemperanza alla Legge 125/2001, nella Relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento.

Le iniziative e i protocolli di studio europeo e internazionale sono rivolte a:

- attività epidemiologiche, di prevenzione, di monitoraggio e di confronto fra indicatori nazionali, europei e internazionali (Who Alcohol Control Database, Who Global Alcohol Survey and status report ed European Community Health Indicators for Monitoring - Echim).
- aggiornamento periodico e continuo delle basi di dati informative nazionali previste dal Sistema Europeo Informativo sull'Alcol (Eias) della WHO (*Alcohol Control Database*), favorendo lo sviluppo di attività di programmazione, ricerca e prevenzione ispirate alla necessità di ridurre il rischio alcol-correlato in Europa.
- collaborazione con la *International Network on Brief Interventions for Alcohol & Other Drugs* (Inebria) - di cui l'ONA è membro - per l'implementazione e la diffusione delle strategie di identificazione precoce del consumo rischioso e dannoso di alcol.
- verifica dei dati per i *Country Reports* nazionali nell'ambito del *Global Survey on Alcohol* della WHO di Ginevra per il quale il WHO-CC dell'Istituto ha collaborato nella fase pilota di sperimentazione e validazione internazionale.
- elabora periodicamente contributi per i report epidemiologici della Commissione europea e della WHO, tra questi il Global Report http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/.

Valutazione

Il Progetto "Strumenti flessibili basati sulla evidenza per la determinazione delle priorità sanitarie", finanziato all'ISS dal Ministero della Salute nell'ambito delle attività SIVeAS (Sistema nazionale di Verifica e controllo sull'Assistenza Sanitaria), ha elaborato un modello di valutazione, basato sull'esperienza condotta negli Stati Uniti dai CDC di Atlanta con cui il Reparto Salute della Popolazione del CNESPS ha collaborato per l'intera fase progettuale producendo una metodologia ampliata e dati originali aggiornati alla realtà italiana.

Indicatori europei per il monitoraggio dello stato di salute

La *JA for Echim* finanziata dall'Ue nell'ambito del *Second Programme of Community Action in the Field of Health* 2008-2013, è stata creata per proseguire i lavori dei progetti Echi (1998-2001), Echi-2 (2002-2004) ed *Echim* (2005-2008) con l'obiettivo di rendere disponibile un sistema di indicatori di salute pertinenti e comparabili per il monitoraggio dello stato di salute dei cittadini europei. Il Reparto Salute della Popolazione è il partner italiano, su mandato del Ministero della Salute, per la collaborazione formale europea prevista dalle attività della *Joint Action Echim*.

Il principale obiettivo raggiunto nel corso del progetto *Echim* è stata la creazione di una lista contenente 88 indicatori: la short-list Echi e la creazione di un sito contenente tutta la documentazione tecnica relativa agli indicatori. I presupposti per l'applicazione di questi indicatori, la disponibilità e la comparabilità delle fonti esistenti sono stati valutati in oltre 30 Paesi europei attraverso la collaborazione di esperti provenienti dagli Stati membri e in collaborazione con la Commissione europea, Eurostat, la WHO e l'OECD. L'ultima versione della short-list a cui l'ISS ha collaborato comprende oltre agli 88 indicatori, anche i fogli di

documentazione per ogni indicatore, la definizione e l'origine dei dati che gli esperti Echim attualmente ritengono sia la migliore opzione disponibile. Un'applicazione interattiva per presentare le informazioni pertinenti e comparabili sulla salute a livello europeo denominato Heidi *data tool* è attualmente in fase di sviluppo da parte della Dg Sanco.

Invecchiamento e patologie cronico-degenerative

Il Reparto Salute della Popolazione e suoi Determinanti è impegnato in numerose attività di ricerca sull'invecchiamento e l'epidemiologia delle patologie cronico-degenerative età-correlate, con particolare riferimento a malattia di Alzheimer e demenze, deterioramento cognitivo, depressione, e studio dei relativi fattori di rischio.

Gran parte delle attività di ricerca condotte in questo ambito sono riconducibili alle coorti longitudinali ILSA e IPREA, di cui il Reparto ha la responsabilità scientifica e gestisce le banche dati.

ILSA e IPREA rappresentano le due maggiori coorti storiche longitudinali italiane mirate allo studio dell'invecchiamento e del deterioramento cognitivo. Entrambe le coorti sono basate su campioni randomizzati e stratificati di popolazione di età compresa tra i 65 e gli 84 anni (ILSA n=5632; IPREA n=4785), selezionati dalle liste anagrafiche dei centri italiani partecipanti (8 per l'ILSA e 12 per l'IPREA). Le informazioni scaturite dalle indagini longitudinali e il follow-up di mortalità totale e per causa, tutt'ora in corso per entrambe le coorti, sono alla base di una intensa attività di analisi e produzione scientifica.

Gli studi di coorte ILSA e IPREA sono ricompresi tra quelli censiti e acquisiti nel 2013 dall'*Action Group del Joint Programme on NeuroDegenerative Research* (JPND) quali risorsa di riferimento per la ricerca scientifica europea e internazionale sulle malattie neuro-degenerative.

Nel corso degli anni il Reparto ha partecipato a numerosi progetti sull'invecchiamento, deficit cognitivo e le demenze contribuendo all'ERA-NET europeo tramite le attività dei progetti nazionali ed europei di settore: ULISSE, DESCRIPA, ERA-AGE, ERA-AGE2, FUTURAGE, VINTAGE.

Dal 2011 il Reparto è stato ufficialmente riconosciuto e certificato in qualità di nodo di eccellenza della rete internazionale di ricerca sull'invecchiamento *GARN-Global Ageing Research Network*, promossa dall'*International Association of Gerontology and Geriatrics*, sotto l'egida della WHO (IAGG-GARN ID n° 2011-321).

Sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni

La progettualità è finalizzata a rendere disponibile una base informativa per la sistematica caratterizzazione delle esposizioni pericolose a farmaci e non farmaci, l'individuazione di problematiche emergenti e la verifica di allerte, la conduzione di attività di sorveglianza e di indagini di approfondimento su problematiche specifiche, la pianificazione di interventi di prevenzione mirati basati sulle evidenze e la verifica a posteriori delle loro ricadute. La progettualità nelle sue diverse articolazioni tematiche contribuisce all'adempimento di vari compiti istituzionali richiesti dalla normativa italiana ed europea.

Attività di sorveglianza

Mantenimento del Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose (SIN-SEPI), implementato a partire dal 2006 in collaborazione con il Centro Antiveleni (CAV) di Milano, principale Centro di riferimento nazionale. Il SIN-SEPI, inserito nel Piano Statistico Nazionale, acquisisce su base annua informazioni dettagliate su circa 45.000 nuovi casi di esposizione umana gestite dai CAV, verifica la qualità dei dati raccolti secondo procedure standard concordate, effettua analisi descrittive presentate tramite rapporti annuali. Il data base del SIN-SEPI, che comprende attualmente informazioni riferiti a circa 580.000 casi di

esposizione umana, viene utilizzato per le attività di sorveglianza, approfondimento e ricerca di seguito riportate:

- Sorveglianza Nazionale delle Intossicazioni Acute da Biocidi (SNIAB) - revisione, classificazione e analisi dei casi di intossicazione da pesticidi-biocidi rilevati dal SIN-SEPI e da altre fonti informative. Attività svolta in riferimento al Regolamento (EU) 528/2012 e nell'ambito di un accordo tra Ministero della Salute e ISS.
- Sorveglianza Nazionale delle Intossicazioni Acute da Fitofarmaci (SNIAF) - revisione, classificazione e analisi dei casi di intossicazione da fitosanitari rilevati dal SIN-SEPI e da altre fonti informative. Attività svolta in riferimento alla Direttiva 2009/128/CE, DL.vo n. 150 del 14 agosto 2012 e Decreto ministeriale del 22 gennaio 2014.
- Farmacovigilanza degli errori terapeutici e delle reazioni avverse esaminate dai CAV (FarViCAV Nazionale)- revisione, classificazione e analisi descrittiva dei dati rilevati dai CAV di Milano, Bergamo, Pavia, Firenze, Napoli e Foggia. Attività svolta in riferimento alla Direttiva 2010/84/EU.
- Sorveglianza Nazionale delle Esposizioni Pericolose in Ambiente Domestico (SNEP-AD) - revisione, classificazione e analisi dei casi esposti a prodotti di uso domestico rilevati dal SIN-SEPI. Attività svolta in riferimento alla Legge 493/1999 e alla Raccomandazione UE del 31 maggio 2007.
- Sorveglianza Nazionale delle intossicazioni da detergenti in eco-dosi (SNID-EcoDosi) – controllo di qualità, classificazione e analisi dei dati sui casi esposti a detergenti in eco-dosi rilevati dal CAV di Milano. Problematica emergente a livello nazionale e internazionale.
- Sorveglianza nazionale delle intossicazioni da liquidi per sigarette elettroniche (SNID-ESig) -acquisizione, controllo di qualità, classificazione e analisi dei casi rilevati dal CAV di Milano a seguito di esposizione a liquidi per sigarette elettroniche verificatesi nel 2013, acquisizione e revisione dei dati rilevati nel 2014. Problematica emergente a livello nazionale e internazionale.

Attività di ricerca

- Studio per la valutazione di impatto di interventi per la prevenzione degli incidenti causati da esposizioni a detergenti in eco-dosi rilevati nel corso della sorveglianza SNID-EcoDosi, tramitel'analisi dell'andamento temporale di misure di occorrenza e stime di rischio relativo prima e dopo l'implementazione di detti interventi.
- Indagini per la valutazione di impatto di misure adottate per la prevenzione degli errori terapeutici da farmaci basate sulla casistica rilevata nell'ambito del progetto FarViCAV Nazionale, econdotte su richiesta di AIFA.
- Studio per la messa a punto di un sistema di classificazione delle esposizioni a pesticidi condivisibile a livello europeo, a supporto delle attività di sorveglianza e documentazione degli incidenti da fitosanitari e biocidi rilevati dagli Stati Membri, secondo quanto previsto dalla Direttiva 2009/128/CE e dal Regolamento (EU) 528/2012, rispettivamente. Attività svolta nell'ambito del progetto europeo ASHTIII.

Reparto Salute mentale

Missione

Contribuire alla promozione e al miglioramento della salute mentale delle persone che soffrono di disturbi psichici, dei loro familiari e della popolazione mediante:

- ricerche scientifiche (studi eziologici, prognostici e di prevalenza);
- sperimentazione di interventi di prevenzione primaria e secondaria.
- valutazione dei servizi di salute mentale.

Competenze sviluppate

Le competenze sviluppate sono state le seguenti:

- Ricerca: applicazione di un approccio epidemiologico globale ai disturbi mentali comprendente:
  - studi eziologici, prognostici e di prevalenza;
  - studi epidemiologici genetici;
  - studi sui rapporti tra salute mentale e salute fisica;
  - sviluppo e validazione di strumenti di valutazione standardizzata in campo psichiatrico;
  - ricerca applicata nei servizi di salute mentale;
  - studi sull'efficacia di interventi psicosociali nelle aree della prevenzione e trattamento.
- Attività per il miglioramento di qualità dei servizi di salute mentale:
  - aggiornamento e formazione del personale nell'ambito di convegni e dei progetti;
  - trasferimento di componenti e attività di un sistema di qualità (strumenti di valutazione degli esiti, indicatori, registri orientati agli esiti);
  - diffusione di programmi di promozione della salute mentale e di screening dei disturbi mentali.

Attività di ricerca in corso e risultati

Le attività di ricerca sono:

- Studio su aspetti psicosociali dell'epilessia,per cui è attiva una specifica rete di collaborazione tra il Reparto e gli IRCCS di Neurologia e Psichiatria italiani. Tale studio si prefigge vari obiettivi, tra i quali: descrivere e caratterizzare i pazienti con epilessia afferenti agli IRCCS nei loro aspetti sia clinici epilettologici, sia di salute mentale, salute fisica, qualità della vita, e carico familiare; ottenere informazioni sui trattamenti prescritti ai pazienti in precedenza in centri di I e II livello, allo scopo di valutare l'appropriatezza delle prescrizioni e identificare aree critiche nella prescrizione che possano essere oggetto di interventi; acquisire informazioni sul fenomeno della farmacoresistenza totale o parziale e sui suoi correlati. Lo studio ha disegno trasversale e viene condotto presso i reparti di degenza, i Day Hospital e gli ambulatori dei sei IRCCS italiani di neurologia e psichiatria. Vengono inclusi nello studio i pazienti non istituzionalizzati con epilessia che afferiscano alle suddette strutture di ciascuno degli IRCCS. Il reclutamento, su base consecutiva, ha già condotto all'arruolamento di circa 800 pazienti.
- Studi sui determinanti genetici e ambientali di aspetti di personalità e psicopatologia. In collaborazione con il Reparto di Epidemiologia genetica, CNESPS, ISS, sono stati pubblicati e diffusi i risultati di studi riguardanti:
  - le influenze genetica e ambientale sulla relazione tra il temperamento, il carattere e i tratti autistici negli adulti;
  - le attitudini e la disponibilità nella popolazione generale alla donazione di campioni biologici per la ricerca;
  - il contributo dei fattori genetici e ambientali alle differenze individuali nell'ideazione magica, un aspetto importante della schizotipia che è collegato al rischio di psicosi schizofrenica.
- Studi di prevalenza dei disturbi mentali. Nell'ambito della collaborazione con le attività di ricerca del sistema di sorveglianza PASSI sono stati condotti 2 studi sui sintomi depressivi nella popolazione generale in cui sono state valutate rispettivamente le associazioni dei suddetti sintomi con condizioni di svantaggio socio-economico e con stili di vita non salutari (fumo, consumo eccessivo di alcol, sedentarietà). Nell'ambito della collaborazione con le cliniche psichiatriche universitarie per l'effettuazione di studi di

prevalenza dei disturbi mentali nella popolazione generale è stato ultimato uno studio su prevalenza e burden dei disturbi del comportamento alimentare.

- Nell'ambito della ricerca sui servizi è stato finalizzato un articolo pubblicato su The Journal of Nervous and Mental Disease all'interno di un prestigioso numero speciale dedicato alla psichiatria italiana. Si tratta di un articolo di rassegna sull'attività di Health Services Research svolta in Italia negli ultimi due decenni, che ne descrive i risultati e ne traccia le implicazioni.
- Nell'ambito del progetto di ricerca "L'individuazione e il trattamento precoce delle psicosi: esiti clinici e implicazioni economiche per i servizi di salute mentale", svolto nell'ambito del Progetto di Ricerca con Coinvolgimento del Volontariato ex art. 56 Legge 289/2002 e guidato dall'Ospedale Niguarda di Milano, sono stati finalizzati e diffusi i risultati relativi alla descrizione dei pazienti al primo episodio di psicosi e le implicazioni per il trattamento.
- Nell'ambito delle attività del Reparto relative alla costruzione e validazione di strumenti per la valutazione della psicopatologia, dello stress, del funzionamento cognitivo e di aspetti della personalità correlati alla salute, sono stati finalizzati e pubblicati i lavori relativi a: la costruzione e validazione di uno strumento per la misurazione della reazione soggettiva del clinico nel corso del primo incontro con il paziente psichiatrico e del suo potenziale valore diagnostico; la validazione e la valutazione delle proprietà psicometriche della versione italiana della scala di Jefferson per l'empatia in una popolazione di studenti; i valori normativi per la popolazione italiana adulta delle forme parallele del più importante test neuropsicologico di memoria verbale, il *Rey Auditory Verbal Learning Test*; l'invarianza di misurazione dello strumento ECR per la valutazione dello stile di attaccamento in popolazioni diverse quali soggetti non clinici, pazienti psichiatrici, pazienti epilettici e pazienti dermatologici.
- Il Reparto ha inoltre collaborato con il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze alla pianificazione di attività di ricerca sui disturbi dello spettro autistico e alla costituzione di una rete nazionale di collaborazione sul tema.

Diffusione di interventi psicosociali nelle aree della prevenzione e del trattamento e della promozione del benessere

- Progetto Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post-partum. In conformità alle previsioni del progetto è iniziata per una UO e continuata per le altre due UO le attività relative alla verifica di fattibilità e valutazione di efficacia nella pratica dell'intervento psicologico di trattamento precoce della depressione post-partum messo a punto da Milgrom e collaboratori e per due UO iniziate le attività di ricognizione di dati riguardanti l'efficacia nella pratica dell'intervento psicologico di trattamento precoce della depressione post-partum su menzionato e di sviluppo di materiale informativo per l'adozione dell'intervento nei servizi. Alla data del 30 giugno 2014 sono state sensibilizzate all'intervento in totale 2409 donne. Delle donne sensibilizzate, 1979 (82,2%) hanno dato la disponibilità ad aderire al progetto e fornito i dati per essere ricontattate. Di queste, 1892 (95,6%) erano nel periodo utile per essere sottoposte allo screening per il rischio di depressione post partum. Il campione sottoposto a screening risulta complessivamente composto da 1370 donne. Delle 1370 donne sottoposte a screening, 104 (7,6%) sono risultate positive al test EPDS (forse meglio inserire il nome della scala x esteso). Delle 104 donne positive allo screening 83 (79,8%) hanno accettato l'approfondimento diagnostico. Per 63 (76,0%) delle 83 donne sottoposte ad approfondimento è stata confermata la diagnosi di depressione e di esse 3 sono state inviate ai servizi per rischio di suicidio o per un quadro clinico particolarmente grave (disturbo psicotico in atto). Alla data del 30 giugno 2014 hanno iniziato il trattamento 58

(55,8%) delle 104 donne risultate positive allo screening. Di esse 44 (75,9%) lo hanno concluso. I confronti pre-post per i 44 soggetti che hanno concluso il trattamento hanno evidenziato un generale miglioramento della condizione, significativo sotto il profilo statistico oltre che clinico in tutte le dimensioni psicopatologiche e di benessere considerate. La valutazione effettuata sui 22 soggetti che hanno effettuato il follow-up conferma tale miglioramento. Nei tre centri clinici di Roma, aggiunti successivamente, sono state sensibilizzate 955 donne. Di queste, alla data del 30 giugno 2014, le donne che si trovavano nel periodo giusto per lo screening e che lo hanno effettuato sono 184 e di esse 21 (11,4%) sono risultate positive.

- Si sta lavorando, in collaborazione con alcune scuole e Dipartimenti di Salute Mentale, alla messa a punto di un adattamento per le scuole medie inferiori del programma di promozione della salute mentale "Definizione di obiettivi e soluzione di problemi", già disponibile per le scuole medie superiori. Nell'ambito di una fase sperimentale pilota è stato condotto uno studio di efficacia nella pratica di questo adattamento.
- È stata condotta una revisione delle evidenze sulla psicoterapia dei disturbi dell'umore, che riepiloga le evidenze di efficacia disponibili per i diversi approcci nei vari disturbi, sia unipolari che bipolari, descrive le basi teoriche e la conduzione delle principali forme di psicoterapia, e prende in esame problemi clinici particolari come il trattamento della depressione cronica, il lavoro con pazienti depressi in adolescenza, il trattamento integrato psicofarmacologico e psicoterapeutico.

Miglioramento di qualità dei servizi di salute mentale

- Progetto "Caratteristiche cliniche dei pazienti ricoverati negli Ospedali Psichiatrici Giudiziari: I risultati del Progetto OPG-ISS". Il progetto, avviato nel marzo 2012, e che giungerà alla sua conclusione il 26 febbraio 2015, ha avuto l'obiettivo principale di realizzare un registro psichiatrico web-based orientato clinicamente, in grado di fornire informazioni affidabili sulle caratteristiche cliniche e psicosociali e sui bisogni della popolazione ricoverata negli OPG mediante l'impiego di strumenti standardizzati per la valutazione periodica della natura e gravità dei disturbi mentali in atto e del loro decorso. In vista del definitivo superamento degli OPG, la disponibilità di queste informazioni potrà probabilmente dare un contributo alla complessa pianificazione degli interventi per i circa 1000 pazienti attualmente ricoverati in OPG.
  Gli OPG di Castiglione delle Stiviere (MN), Reggio Emilia, Montelupo Fiorentino (FI), Aversa (CE) e Napoli e il DSM della ASP di Messina per l'OPG di Barcellona Pozzo di Gotto (ME) hanno partecipato al progetto in qualità di Unità Operative (UO). La valutazione dei pazienti, definita dal comitato scientifico del progetto composto da un gruppo di esperti nazionali e condivisa con 16 referenti regionali in materia di OPG ha previsto al baseline: 1) diagnosi psichiatrica di asse I secondo il DSM-IV TR tramite SCID-I RV, 2) diagnosi di disturbo di personalità tramite SIDP-IV, 3) valutazione di gravità psicopatologica e clinica e del funzionamento psicosociale tramite BPRS e GAF, 4) valutazione cognitiva tramite MMSE e Matrici di Raven, 5) valutazione dei bisogni tramite CANFOR-R; al follow-up a 12 mesi, una seconda somministrazione di BPRS, GAF e CANFOR e una scheda *ad hoc* per la raccolta dei dati sociodemografici, relativi all'anamnesi psichiatrica e medica, alla rete familiare e sociale, ai contatti con i servizi psichiatrici dell'area di provenienza e agli interventi riabilitativi effettuati.
  Nel corso del 2014 sono proseguite le valutazioni sui 988 pazienti ricoverati nei 6 OPG nazionali al 1° giugno 2013 secondo la metodologia del progetto. Parallelamente sono iniziati gli inserimenti nel sistema online, per la trasmissione dei dati dalle UO al centro di coordinamento dell'ISS, relativi alle suddette valutazioni (schede anagrafiche e anamnestiche complete e valutazioni della gravità psicopatologica, della salute fisica, del

funzionamento personale e sociale e dei bisogni). A partire dal mese di giugno è stata avviata la valutazione di follow-up a 12 mesi. I risultati finali del progetto saranno presentati il 18 febbraio 2015 in occasione del convegno finale.
Inoltre il progetto è entrato a far parte del network europeo della COST *Action Towards an EU research framework on forensic psychiatric care.*

- Sono stati diffusi i risultati del programma "Sviluppo e produzione di indicatori di processo per le strutture residenziali e di ricovero in salute mentale" relativi al sistema di indicatori denominato *PRocess Indicator System for Mental health* (PRISM), comprendente 31 indicatori su diverse caratteristiche relative alle strutture di ricovero e residenziali. La rilevazione pilota del sistema di indicatori PRISM ha coinvolto 14 strutture psichiatriche residenziali e 16 strutture ricovero di Lombardia, Emilia-Romagna, Umbria, Abruzzo, Marche e Lazio. Il sistema di indicatori PRISM completo, costituito dalle schede dettagliate di ciascun indicatore, dalle schede di rilevazione, e dal manuale per la rilevazione, è disponibile ai soggetti istituzionali interessati su richiesta.

Ufficio di Statistica

L'Ufficio di Statistica dell'ISS (d'ora in poi denotato come UdS) cura tutti gli adempimenti, previsti per Legge, di interazione tra ISS e SISTAN (Sistema Statistico Nazionale), di cui l'Istituto fa parte. Le attività connesse con tali adempimenti sono descritte nella sezione "Attività in corso con i principali risultati/ricadute".

Gestione attività

Le attività dell'Ufficio di Statistica consistono nel contribuire alla conoscenza dello stato di salute delle popolazioni, in primo luogo attraverso l'analisi statistico epidemiologica di dati demografici e sanitari provenienti da flussi correnti: Mortalità, Popolazioni e SDO. Tali attività (descritte in modo più articolato nella sezione "Attività in corso con i principali risultati/ricadute) possono essere sommarizzate come segue:

- Banche dati riguardanti flussi correnti (Mortalità e SDO)
  L'UdS riceve annualmente, in virtù di due convenzioni stipulate dall'ISS - rispettivamente con l'ISTAT e il Ministero ella Salute - dei dati aggiornati di mortalità, popolazione e SDO, di cui il responsabile per l'ISS è il direttore dell'UdS.
  Aggiornamento della Banca Dati sulla Mortalità per Causa in Italia, avvalendosi dei dati di popolazione e di mortalità più recenti messi a disposizione dall'ISTAT; studi descrittivi che danno luogo a report e altre pubblicazioni sulla mortalità generale e specifica, ai vari livelli territoriali.
  Aggiornamento della Banca Dati SDO, avvalendosi dei dati sulle dimissioni ospedaliere più recenti disponibili, forniti dal Ministero della Salute e sui dati di popolazione rilasciati dall'ISTAT; studi sull'occorrenza (incidenza, prevalenza) di patologie basate sulle schede di dimissione ospedaliera.
  Allineamento dei dati comunali di popolazione, forniti dall'ISTAT, con quelli di mortalità e ospedalizzazione, per tener conto della dinamica dei comuni italiani, che nel tempo si modificano; stima delle popolazioni.
- Epidemiologia Ambientale
  Descrizione del profilo di salute dei residenti in aree a forte pressione ambientale utilizzando flussi correnti, disponibili centralmente; studi su patologie correlate a particolari esposizioni ambientali (quali le patologie asbesto-correlate); studi basati su dati raccolti da strutture che operano localmente, quali osservatori epidemiologici regionali, comunali o di particolari territori; studi riguardanti l'impatto ambientale in

particolare sulla salute dei bambini (SENTIERI Kids); collaborazione con il *WHO Collaborating Centre for Environmental Health in contaminated sites*, istituito presso il Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria dell' ISS e con il *WHO European Centre for Environment and Health* (ECEH), Bonn.

- Epidemiologia dei tumori
  Studi sull'incidenza, ospedalizzazione e mortalità per selezionate sedi tumorali e aree geografiche, svolti in collaborazione con l'AIRTUM e con il Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e anatomopatologiche dell'Università Sapienza di Roma.
- Altri studi statistico-epidemiologici basati su dati correnti su argomenti di rilievo per la sanità pubblica, quali il fenomeno suicidario
- Studi di valorizzazione/validazione dei flussi correnti di dati, quali le SDO, a fini di ricerca in sanità pubblica; studi sul fenomeno suicidario.
- Studi su procedure diagnostiche e terapeutiche
- Progettazione e realizzazione del Registro Italiano ArtroProtesi (anca, ginocchio, spalla); partecipazione a studi europei e nazionali per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche.

L'UdS è anche chiamato a dare risposte in tempi brevi a quesiti estemporanei riguardanti la mortalità e la morbidità, rivolti da soggetti istituzionali (es. Interrogazioni e Mozioni Parlamentari, risposte a question time, Audizioni di Ministri/Sottosegretari al Parlamento, ecc..).

Competenze sviluppate

- Conoscenza delle caratteristiche normative e tecnico scientifiche attinenti al Sistema Statistico Nazionale e al PSN.
- Esperienza specifica nell'analisi statistico-epidemiologica della mortalità (comprese le cause multiple di morte).
- Sviluppo di metodi per ottenere stime di occorrenza di patologie basate sull'utilizzo dei dati correnti (in particolare SDO) per patologie per le quali non esistano altre fonti informative a copertura nazionale (es. tumori rari; diabete mellito di tipo 1 nei bambini).
- Conduzione di studi epidemiologici descrittivi in aree con pressione ambientale, che si avvalgano della collaborazione di strutture sanitarie che operano sui territori.
- Esperienza specifica di progettazione e realizzazione di Registri Nazionali su temi rilevanti di Sanità Pubblica che si avvalgono di flussi correnti, integrati da informazioni *ad hoc*.
- Conduzione di progetti e network internazionali.
- Approfondimenti sulla normativa e le esperienze dei Paesi europei sulla tutela della privacy e aspetti etici nella conduzione di Health Examination Survey.
- Approfondimenti sulla normativa relativa alla tutela dei dati personali nell'ambito del SISTAN.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

- Attività in ambito SISTAN
  Coordinamento delle attività legate alla partecipazione dell'ISS alle indagini annuali del PSN che raccolgono informazioni sulle varie istituzioni, quali: Rilevazione sulla ricerca e sviluppo nelle istituzioni pubbliche, coordinata dall'ISTAT; Rilevazione dei prezzi relativi a beni e servizi per le pubbliche amministrazioni, coordinata dal MEF; Rilevazione di Informazioni, Dati e Documenti necessari alla Classificazione di Unità Economiche nei settori istituzionali stabiliti dal Sistema Europeo dei Conti Nazionali e Regionali della Comunità, coordinata dall'ISTAT e molte altre.
  Proposta, istruttoria e coordinamento dei contributi dell'ISS al PSN, il corpus della Statistica Ufficiale del nostro Paese che riguarda molteplici settori sociali ed economici:

tale attività è stata come sempre svolta in primo luogo all'interno dell'ISS con un'interlocuzione attiva con le varie strutture tecnico scientifiche che possono contribuire al PSN.

Partecipazione in rappresentanza dell'ISS a due "Circoli di Qualità" (organi costituiti dai responsabili degli uffici di Statistica degli Enti che fanno parte del SISTAN e operano nei vari settori): "Sanità, Salute e Assistenza" ed" Ambiente e Territorio", che vagliano tutti i lavori statistici proposti dai vari Enti SISTAN per entrare a far parte del PSN; una particolare attenzione è rivolta agli aspetti di tutela dei dati personali.

Nel 2014 con 27 lavori statistici (di cui due afferenti direttamente all'UdS) l'ISS è stato il secondo contributore nel settore Sanità (dopo il Ministero della Salute); inoltre, per la prima volta un lavoro statistico dell'ISS (lo Studio SENTIERI) è entrato, su proposta dell'UdS, a far parte del PSN nel settore Ambiente e Territorio.

La collaborazione dell'UdS con le varie strutture tecnico-scientifiche dell'ISS è ampia: sono infatti 7 i Dipartimenti/Centri i cui lavori statistici fanno parte del PSN. Per ulteriori informazioni, vedere il sito www.sistan.it.

– Banche dati riguardanti flussi correnti (Mortalità e SDO)
  - Aggiornamento delle Banca Dati sulla Mortalità per Causa in Italia; per effetto di un regolamento della Comunità Europea, gli Istituti di Statistica (in Italia, l'ISTAT) i dati debbono rilasciare i dati di mortalità entro 24 mesi dal periodo di riferimento; nel nostro Paese, nel corso dell'anno 20xx – di solito nel ventiquattresimo mese – sono resi disponibili da parte dell'ISTAT i dati relativi alla mortalità avvenuta nell'anno 20xx-2; all'inizio dell'anno successivo, l'UdS può procedere all'aggiornamento della Banca Dati; nello specifico, i dati della mortalità relativi all'anno 2012 sono stati rilasciati dall'ISTAT nel dicembre 2014 ed entro il primo trimestre del 2015 l'UdS completerà l'aggiornamento della Banca Dati.

    In seguito al suddetto aggiornamento, viene inoltre prodotto annualmente un Rapporto ISTISAN sulla mortalità in Italia.
  - Aggiornamento della Banca Dati SDO; le SDO vengono rese disponibili all'UdS dell'ISS dal parte del Ministero della Salute in virtù di una apposita convenzione; le SDO di ciascun anno di calendario vengono rese disponibili nel corso dell'anno successivo; nel corso del 2014 sono state rilasciate le SDO relative al 2013 e con esse è stata aggiornata la base di dati.
  - Per procedere all'aggiornamento delle due suddette basi di dati è necessario effettuare delle stime delle popolazioni a cui mortalità e ospedalizzazione si riferiscono; inoltre, poiché i Comuni italiani sono soggetti ad un processo dinamico (alcuni comuni o quartieri di essi vanno a confluire in un altro Comune, ovvero uno o più quartieri di un Comune ne vanno a costituire un altro) occorre ogni anno procedere ad un allineamento del dato comunale di mortalità e ospedalizzazione con quello di popolazione.
  - Fornitura dei dati di mortalità e SDO ai soggetti interni all'ISS che secondo la normativa vigente hanno facoltà di ottenerli.
  - Analisi statistico-epidemiologiche rapide in risposta a quesiti estemporanei di Sanità Pubblica rivolti da soggetti istituzionali: Interrogazioni e Mozioni Parlamentari e risposte in question-time; richieste specifiche del Ministero della Salute.

    Le suddette attività sono svolte nell'ambito di una specifica Azione Centrale del CCM del Ministero della Salute, in capo all'UdS.

– Salute e ambiente

Elaborazione di profili di salute dei residenti in aree a forte pressione ambientale (Azione Centrale CCM, Convenzione con la Regione Basilicata, Gruppo di Lavoro Terra dei Fuochi).

L'UdS è parte attiva del Progetto SENTIERI (Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento) che nasce con la finalità di valutare la mortalità nei Siti di Interesse Nazionale per le Bonifiche (SIN) per poi estendersi all'ospedalizzazione e all'incidenza tumorale (in collaborazione con AIRTUM). Le attività del progetto hanno dato luogo a tre corpose monografie della Rivista Epidemiologia e Prevenzione:

- SENTIERI - Valutazione della evidenza Epidemiologica (2010)
- SENTIERI - Risultati (2011)
- SENTIERI - Mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri (2014)

– Studi su patologie correlate a particolari esposizioni ambientali, quali le patologie asbesto-correlate

L'UdS è Unità Operativa (UO) nel Progetto CCM "Piano di informatizzazione e sviluppo integrato delle attività del Registro Nazionale dei Mesoteliomi per la prevenzione delle patologie asbesto-correlate", coordinato dall'Area di Ricerca ISPESL/INAIL; l'UdS è UO nel "Programma Nazionale Amianto", coordinato dall'ISS, occupandosi di sorveglianza epidemiologica della patologia asbesto-correlata (mesotelioma di pleura, peritoneo, pericardio e tunica vaginale del testicolo; tumore maligno di polmone, laringe e ovaio; asbestosi) nei siti di interesse nazionale per le bonifiche, con particolare riferimento a quelli per i quali la presenza di amianto è esplicitamente menzionata nei decreti istitutivi.

Uno specifico filone di ricerca riguarda il sito di Biancavilla, caratterizzato dalla presenza di fluoro-edenite, una fibra asbestiforme presente nei suoli e in particolare nel materiale lapideo ampiamente utilizzato per decenni nell'edilizia locale. L'UdS ha contribuito con lo studio "Health impact of the exposure to fibres with fluoro-edenitic composition on the residents in Biancavilla (Sicily, Italy): mortality and hospitalization from current data" ad una monografia pubblicata nel 2014 sugli *Annali dell'ISS* (*Commentary. The fibres with fluoro-edenitic Composition in Biancavilla (Sicily, Italy): health impact and clues for environmental remediation*). Tale monografia è alla base del riconoscimento da parte della IARC della cancerogenicità della fluoroedenite (2014).

– Studio del rischio riproduttivo in aree inquinate

L'UdS è UO nel Progetto CCM "RISCRIPRO_SENTIERI: Valutazione del rischio riproduttivo in aree a forte pressione ambientale" coordinato dall' IFC (Istituto di Fisiologia Clinica) del CNR di Pisa, con il compito di svolgere uno studio di fattibilità dell'uso di fonti informative innovative per l'epidemiologia ambientale e i rischi riproduttivi, quali le SDO e di applicare modelli di analisi statistico epidemiologica a selezionati siti di interesse nazionale (SIN) per le bonifiche Collaborazione con il *WHO Collaborating Centre for Environmental Health in contaminated sites*, istituito presso il DAMPP ISS e con il WHO *European Centre for Environment and Health* (ECEH), Bonn.

– Epidemiologia dei tumori
  - studi su tumori basati sull'analisi di fonti innovative (quali cause multiple di morte e SDO), in collaborazione con il Dip. Scienze Radiologiche, Oncologiche, Anatomopatologiche (Università Sapienza di Roma);

– Studi statistico-epidemiologici su argomenti di rilevo per la sanità pubblica basati su dati correnti: il fenomeno suicidario

Studi epidemiologici condotti in collaborazione con NESMOS (UOC di Psichiatria, Centro Studio e Prevenzione dei Disturbi dell'Umore e del Suicidio, Università La Sapienza di

Roma). Tali studi sono basati su fonti di dati correnti quali le SDO e il dato di mortalità di fonte ISTAT integrati da da informazioni provenienti da altre fonti amministrative e ospedaliere (in particolare dati raccolti presso il NESMOS) e da dati ambientali e di natura socio-demografica. In particolare, mediante appropriate tecniche statistiche viene monitorata e analizzata la variabilità spazio-temporale dei tassi di suicidio, nella popolazione generale e nei diversi sottogruppi di popolazione, anche in relazione alle variazioni di natura economica e socio-demografica del contesto ambientale.

- Studi statistico-epidemiologici su argomenti di rilevo per la Sanità Pubblica basati su dati correnti: Studi di incidenza basati su SDO per patologie per le quali non esistano altre fonti informative esaustive a livello nazionale.
  In particolare, è stato messo a punto un algoritmo di selezione della SDO per la selezione dei nuovi casi di Diabete Mellito di Tipo 1 che ha consentito, per la prima volta, di stimare, per i bambini di 0-4, a livello nazionale e per tutte le regioni italiane (anche quelle non coperte da registri di patologia), le prime ospedalizzazioni come proxy di incidenza di questa patologia anni; le stime sono state prodotte per il periodo 2005-2010. Mediante l'analisi dei dati SDO aggiornati al 2013 si aggiorneranno le stime di prime ospedalizzazioni, come proxy di incidenza per la classe di età 0-4 anni a livello nazionale e regionale. Verranno poi effettuate analisi atte a valutare la possibilità di estendere le stime alla classe di età 5-9 anni e alle singole province italiane.
- Studi su procedure diagnostiche e terapeutiche
  RIAP (Registro Italiano Artroprotesi): Istituzione del RIAP (attuazione del DM 221); raccolta dati su anca, ginocchio e spalla; implementazione di procedure per identificazione e caratterizzazione del dispositivo medico e valutazione dell'esito mediante misura della qualità della vita. Supporto all'organizzazione del registro delle protesi mammarie. Per ulteriori informazioni, vedere il sito http://www.iss.it/riap/
  Partecipazione a studi europei per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche: Progetto EUROTRACS (*EUROpean Treatment & Reduction of Acute Coronary Syndromes cost analysis*): coordinamento del WP2 (*dissemination*); partecipazione al *Clinical Investigation and Evaluation group* presso la Commissione Europea.
- Diffusione delle informazioni statistico epidemiologiche
  È stato messo a punto il sito web dell'UdS che viene continuamente aggiornato con documenti e dati che riguardano sia le attività che in esso vengono condotte, che dati salienti sulla salute elaborati a partire da fonti correnti, che informazioni sul Sistema Statistico Nazionale (http://www.iss.it/statistica/); sul sito è disponibile, nella forma dedicata al pubblico, la Banca Dati della Mortalità in Italia, che è la più visitata in ISS.
- Collaborazione alla stesura della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese (RSSP).
  Contributo alla RSSP per argomenti di pertinenza dell'UdS (mortalità per causa, impatto delle malattie, suicidi, malattie osteoarticolari, comorbidità, stili di vita, SIN per la bonifica).

Centro operativo del Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita (RPMA)

Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della Legge 40/2004 (art. 11 e art. 15), svolge diverse attività:

- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime;
- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale raccogliendone dati identificativi, descrittivi, tecnici, strutturali e organizzativi
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti nei centri di PMA;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; e alle loro eventuali sospensioni o revoche da parte delle Regioni
- aggiorna e monitorizza il sito web del Registro situato all' interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata e dove vi è una pagina dedicata ai cittadini con contenuti specifici sulle tematiche riproduttive, sulle tecniche di PMA e sui principali eventi scientifici nazionali e internazionali che riguardano le tematiche in oggetto.
- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere;
- collabora costantemente con gli osservatori epidemiologici regionali per raccogliere e diffondere le informazioni per garantire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita e dei risultati conseguiti;
- fornisce pareri tecnici e risposte ad interrogazioni parlamentari inerenti la PMA; fornisce notizie alle Autorità preposte ai Controlli sulla documentazione di attività dei centri PMA per svolgere adeguatamente le azioni ispettive predisposte.
- si interfaccia e coordina con le società scientifiche raccogliendone le istanze, le informazioni, i suggerimenti, le proposte per poter implementare, migliorare e attualizzare le informazioni raccolte con il sistema di raccolta dati;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva in collaborazione con le società scientifiche, le Regioni e gli Istituti universitari, IRCCS e le AO;
- stila report e invia i dati italiani all'*European IVF Monitoring consortium*, EIM, che raccoglie i dati dei Registri di altri 36 Paesi europei; e tramite quest'ultimo all'*International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies*, ICMART ai fini dello scambio di dati anonimi anche aggregati, anche mediante l'utilizzo di strumenti elettronici;
- organizza incontri con esperti nazionali e internazionali per validare e eventualmente implementare i dati annualmente raccolti ed elaborati riguardanti le tecniche di PMA;
- redige e invia entro il 28/2/2014 la relazione annuale per il Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati; che permette al Ministro della Salute di relazionare al Parlamento entro il 30 giugno di ciascun anno;
- nell' ambito delle azioni di promozione della fertilità e prevenzione della infertilità organizza e realizza corsi di formazione ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche in collaborazione con le Regioni e Istituti universitari, IRCCS, aziende ospedaliere che offrono percorsi dedicati/integrati per la Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici; con l' obiettivo della formazione di sistemi di rete per l' assistenza globale.

CENTRO NAZIONALE DELLE SOSTANZE CHIMICHE

Il Centro nazionale Sostanze Chimiche (CSC) è il punto di riferimento del sistema nazionale per la valutazione dei pericoli e rischi connessi ai prodotti chimici, dalle "sostanze chimiche", alle miscele e articoli. Con le sue elevate e specifiche competenze rappresenta l'interfaccia italiana dell'ECHA per tutti gli aspetti connessi alla salute umana. In base alle disposizioni vigenti ha un preciso ruolo quale struttura di supporto tecnico-scientifico del Ministero della Salute, Autorità competente REACH e CLP, e delle Regioni e PA anche al fine di implementare e coordinare la rete dei laboratori di controllo per quanto riguarda il controllo dei prodotti chimici (DM 22/11/2007 compiti e funzioni e risorse finanziarie e Accordo Stato-Regioni n. 181/2009).

Il Centro è stato appositamente istituito nel 2007 nell'ambito delle strutture dell'ISS sulla base dall'art. 5 bis della Legge 46/2007 con lo scopo di adempiere agli impegni internazionali previsti dalla normativa europea, per l'identificazione dei pericoli, la stima dell'esposizione umana, la caratterizzazione e valutazione dei rischi per la salute umana correlati ai prodotti chimici sia ad uso industriale che diretti al consumatore e il controllo.

Le attività sono finalizzate al raggiungimento degli obiettivi previsti dal quadro normativo europeo e nazionale riguardanti: la registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze (Regolamento (CE) 1907/2006, REACH); la classificazione di pericolo, etichettatura e imballaggio delle sostanze e miscele (Regolamento (CE) 1272/2008, CLP), la valutazione delle sostanze e dei prodotti biocidi, dei presidi medico chirurgici e della classificazione dei fitosanitari; il controllo dei rischi connessi ad incidenti rilevanti da sostanze pericolose; l'esposizione agli agenti chimici; la sicurezza generale dei prodotti per la tutela della salute (DL.vo 206/2005 s.m.i. o Codice del Consumo) che ha introdotto un sistema di scambio rapido di informazioni per garantire un elevato livello di protezione della salute e sicurezza dei consumatori (RAPEX); le disposizioni specifiche sulla sicurezza dei preparati pericolosi e degli articoli, compresi quelli destinati a fasce di popolazione vulnerabili, il tessile, i prodotti cosmetici, i detergenti, i materiali per le costruzioni e trasporto, i prodotti per autodifesa e altri prodotti; l'accreditamento e la vigilanza del mercato per l'attuazione dei Piani di controllo.

Partecipa allo sviluppo di programmi di ricerca in collaborazione con l'ECHA e altri centri di eccellenza nazionali ed europei e collabora con le Regioni e PA per la predisposizione del Piano di Controllo annuale nell'ambito del sistema di vigilanza. Con particolare riferimento al Regolamento CLP e ai Preparati pericolosi, il CSC svolge un ruolo chiave a livello nazionale per la classificazione di sostanze e miscele e per il supporto ai Centri Antiveleni per la gestione delle emergenze attraverso l'Archivio preparati pericolosi.

L'attività del CSC è finalizzata a garantire che i rischi derivanti dalla produzione e l'uso di sostanze, di preparati pericolosi e non pericolosi e di articoli siano adeguatamente controllati e che le sostanze estremamente preoccupanti siano gradualmente sostituite da alternative idonee, che i test su animali siano ridotti al minimo e sostituiti con l'utilizzo di metodi alternativi, assicurando il buon funzionamento del mercato interno dell'Unione Europea. Le ricadute delle valutazioni e delle proposte di misure di gestione dei rischi, dalle autorizzazioni alle restrizioni d'uso, interessano le imprese, i consumatori e le autorità nazionali ed europee.

Altre attività di particolare rilievo sono rappresentate dalla partecipazione dei suoi esperti ai diversi Comitati dell'ECHA, quali il *Risk Assessment Committee*, il *Member States Committee*, il FORUM per l'armonizzazione delle procedure di vigilanza e il Comitato CE delle Autorità competenti degli Stati Membri (CARACAL), il *Biocides Product Committee* (BPC), i comitati OECD, in particolare, il *Cooperative Chemicals Assessment Meeting* (COCAM) e la *Task Force*

on Exposure Assessment (TFEA) e a livello nazionale al Comitato tecnico di coordinamento REACH-CLP istituito in attuazione alla Legge 46/2007 e suoi gruppi di lavoro e, nell'ambito della valutazione del rischio nella filiera alimentare, al Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare.

Nel ruolo di interfaccia dell'ECHA, interviene in diversi processi quali, la formulazione di proposte di inserimento di sostanze prioritarie da candidare per il "Piano di azione a rotazione Comunitario (CoRAP)" gestito dall'ECHA, il coordinamento delle attività per la selezione delle sostanze potenzialmente identificabili come SVHC da valutare a livello europeo e, su incarico specifico dell'Autorità competente REACH, gestisce le attività di valutazione delle sostanze assegnate all'Italia nell'ambito del CoRAP; le valutazioni riguardano l'identificazione dei pericoli per la salute umana e per i vari comparti ambientali, la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente e, in collaborazione con ISPRA, la valutazione dell'esposizione ambientale mediante l'uso di modelli predittivi. Inoltre elabora pareri su sostanze prodotte o importate per scopi di ricerca e sviluppo e definisce le informazioni supplementari da richiedere alle imprese per le sostanze in fase di valutazione. Ha il compito di valutare i pericoli e i rischi relativamente ai prodotti/articoli pericolosi in commercio su richiesta degli Organi di vigilanza e dell'AC ed è coinvolto nel coordinamento dell'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici in commercio e su problematiche legate alle sostanze, preparati pericolosi e non e articoli anche nell'ambito del sistema RAPEX e della vigilanza.

Gestisce, in accordo con l'Autorità competente e con le Regioni e PA, il sistema informativo integrato per la gestione dei dati (sistema REACH-IT e la piattaforma RIPE) e garantisce lo scambio di informazioni con l'ECHA sulle sostanze prodotte o importate nel territorio nazionale anche per l'attività di vigilanza; altri compiti prevedono la formulazione di proposte al Comitato Tecnico di Coordinamento, in merito a iniziative per l'informazione del pubblico sui rischi chimici, alle sostanze da candidare per le autorizzazioni (allegato XIV REACH) o per le procedure di restrizione (allegato XVII REACH) e alle proposte di classificazione armonizzata predisponendo i relativi fascicoli.

In attuazione all'Accordo Stato Regioni e PA del 2009 fornisce supporto tecnico-scientifico alle strutture competenti per le attività di controllo e alla rete dei laboratori, predisponendo il Protocollo tecnico di campionamento e analisi, IL Piano di controllo analitico annuale e i criteri per l'implementazione dei Sistemi di gestione per la qualità dei laboratori di controllo; partecipa alla rete per lo sviluppo e validazione di metodi alternativi ai test con animali da raccomandare ai centri di saggio per le attività di ricerca. Partecipa con propri esperti alle attività di informazione e formazione in materia REACH e CLP, fornisce supporto tecnico – scientifico alle attività dell'Helpdesk nazionale REACH, svolta dal Ministero dello Sviluppo Economico e gestire le attività relative alla classificazione di pericolo delle sostanze secondo il sistema introdotto dal regolamento CLP, assicurando il funzionamento dell'Helpdesk nazionale CLP. Altri interventi del Centro riguardano le attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione, le attività OECD e ONU sulla valutazione del pericolo e sulla classificazione armonizzata e l'etichettatura per le sostanze e le attività correlate alla Convenzione di Rotterdam.

Il CSC ha inoltre il compito di gestire e aggiornare diversi archivi/sistemi informatici: 1) Inventario Nazionale Sostanze Chimiche; 2) Archivio Preparati Pericolosi; 3) Banche Dati delle Sostanze Chimiche; 4) Banca dati dei Cancerogeni; 5) Banca dati dei Sensibilizzanti; 6) Banca dati delle Bonifiche; 7) sistema informatico "Conversione GHS".

In attuazione ad altre disposizioni nazionali ed europee e a convenzioni stipulate con il Ministero della Salute, il Centro svolge attività di valutazione delle sostanze attive biocide, dei prodotti biocidi, dei Presidi Medico Chirurgici (PMC) ed è inoltre coinvolto nella gestione tecnico-scientifica della fase di transizione dai PMC ai biocidi e nella valutazione delle sostanze

attive antiparassitarie per gli aspetti di classificazione di pericolo, anche attraverso la partecipazione alla CCPF. Nell'ambito delle attività sopradescritte partecipa alle attività comunitarie e all'OECD sui biocidi.

Altre attività coinvolgono il CSC nelle verifiche ispettive BPL e negli audit in materia di sistemi di gestione per la qualità UNI CEI EN ISO/IEC 17025 su incarico dell'Organismo nazionale di accreditamento. Per le attività previste dal Regolamento REACH, al CSC sono assegnate annualmente le risorse di cui all'art. 5-bis della Legge 6 aprile 2007 n. 46, stabilite specificatamente dal DM del 22 novembre 2007.

Resoconto attività 2014

Attività di valutazione del rischio e supporto all'Autorità competente nazionale e all'ECHA

Nel 2014 il CSC ha continuato la sua attività di coordinamento nazionale per la valutazione delle sostanza e dei dossier di registrazione in ambito REACH, in particolare per la valutazione tecnico-scientifica delle *Draft Decisions* dell'ECHA, la selezione e predisposizione di dossier tecnico-scientifici per l'identificazione di sostanze estremamente pericolose (SVHC), la gestione delle attività di valutazione nell'ambito del Piano d'azione a rotazione comunitario (CoRAP). Per quanto riguarda le Draft Decisions dell'ECHA sono stati valutati 85 progetti di decisione relativi ai controlli di conformità ECHA (*Compliance Checks*) e 29 progetti di decisione relativi alle proposte di sperimentazione presentate dalle industrie (*Testing Proposals*). Nell'ambito del Piano CoRAP nel 2014 sono state presentate e discusse al *Member State Committee* le tre sostanze assegnate all'Italia nel 2012 (Clorometano, Decanolo, Idrochinone). Per quanto riguarda le sostanze assegnate all'Italia nel 2013 (octabenzone, diisodecilazelato e ter-butilperbenzoato), sono state completate le valutazioni ai commenti delle imprese registranti relativi alle richieste del CSC per quanto riguarda l'octabenzonee inviate all'ECHA a gennaio 2015; sono in preparazione le valutazione sui commenti dei registranti per le altre due sostanze. Per quanto riguarda le sostanze assegnate all'Italia per il 2014, sono state preparate le Draft Decsion con le valutazioni degli esperti del CSC. Il CSC ha collaborato anche all'attività di *Manual Screening* coordinata dall'ECHA che ha portato alla selezione delle potenziali sostanze pericolose da includere nel CoRAP, riguardante tutti gli Stati membri, per il periodo 2015-2017. Nell'ambito delle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA sulla valutazione del pericolo per la salute umana, ha iniziato la valutazione in qualità di Rapporteur delle proposte di declassificazione dell' acido borico, dell'*octaboratetetrahydrate* (DOT) e del *Disodiumoctaborateanhydrate* (DOA). È stato predisposto e presentato all'ECHA il dossier di revisione della classificazione armonizzata del Metanolo e avviato il processo di revisione del dossier di classificazione di un colorante, secondo il regolamento CLP. L'attività ha riguardato inoltre la valutazione dei dossier di proposte di classificazione, restrizione e autorizzazione presentati all'ECHA dagli altri Stati membri. In supporto ad ECHA, è stata predisposta la prima Draft opinion dell'ECHA sulle sostanze attive ATMAC e Triflumuron.

Nell'ambito delle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA sulla valutazione del pericolo per la salute umana é stata assicurata la partecipazione a tutte le riunioni del comitato RAC (Committee for Risk Assessment) contribuendo ai lavori mediante la valutazione in qualità di rapporteur di tre proposte di classificazione armonizzata per le sostanze (Disodioottaborato tetraidrato e Disodioottaborato tetraidrato anidro e benzovindiflupyr) per la revisione dell' allegato VI del regolamento CLP e mediante commenti e opinioni sulle restrizioni, autorizzazioni e classificazioni per le sostanze presentate al RAC da altri Stati Membri. È stato presentato all'ECHA e discusso il Dossier Allegato XV per la riclassificazione del Metanolo, presentato nel 2013, e sono stati valutati i fascicoli presentati dalle imprese per proposta di

riclassificazione relative a due sostanze (Acid Black e Berillio). Per la sostanza N,N-Dimetilformammide sono stati approntati e presentati il questionario e il dossier di *risk management option analysis* (RMOAs) e successivamente il dossier Allegato XV di proposta di restrizione. È stato effettuato l'aggiornamento delle 250 Schede Di Sicurezza (SDS) nella banca dati di modelli di schede di sicurezza sul sito dell'ISS nell'ambito del progetto "Incremento e mantenimento della banca dati delle schede di sicurezza" e nella banca dati sono state inserite 40 nuove sostanze.

Nanomateriali

A livello europeo, gli esperti designati del CSC sono stati impegnati su aspetti chiave dei nanomateriali, in ambito REACH e CLP, attraverso la partecipazione al "Competent Authorities for REACH and CLP" (CARACAL), nello specifico sottogruppo "SubGroup on nanomaterials" (CASG Nano), coordinato dalla Commissione Europea e al Working Group on Nanomaterials dell'ECHA (ECHA_NMWG). Allo scopo di definire l'applicabilità degli attuali e proposti regimi regolatori e affrontare l'analisi del rischio dei nanomateriali, è stata assicuratala la partecipazione agli Steering Groups (SGs) 5/6 "Risk Assessment and Regulatory Programmes" del *Working Party on Manufactured Nanomaterials* (OECD WPMN). Una proficua collaborazione con altre unità dell'ISS nell'ambito del progetto FP7 "NANoREG, A common Europeanapproach to the regulatorytesting of nanomaterials" (H2020) e con il Ministero della Salute, in particolare per contribuire ad esplicitare gli interrogativi sugli aspetti regolatori e alle eventuali carenze relative ai nanomateriali e partecipare alle attività di disseminazione e comunicazione. Nell'ambito del Gruppo di Lavoro ISS "Nanomateriali e Salute" è stata condotta anche una intensa attività progettuale che ha avuto esito positivo per il progetto "NMP27-CSA ProSafe" che sarà svolto nel biennio 2015-2016.

REACH-IT- RIPE

L'attività ha riguardato il coordinamento e la gestione hardware e software degli strumenti informatici del REACH (REACH-IT e IUCLID) per la gestione delle informazioni sulle sostanze chimiche, agendo da interfaccia con l'ECHA, in particolare attraverso l'attività del *Security Officer* REACH IT nazionale che è sottoposta annualmente ad Audit da parte terza e trasmessa all'Autorità competente e al Security Officer ECHA per la valutazione conclusiva. Sono stati attivati due nuovi portali R4BP e PIC rispettivamente per la gestione dell'iter autorizzativo dei prodotti biocidi e delle procedure di autorizzazione alla importazione/esportazione delle sostanze chimiche. È proseguita l'attività di gestione degli aspetti hardware e software della piattaforma informatica RIPE per il collegamento tra il Forum – ECHA, il Ministero della Salute e il personale delle Regioni/PA per la vigilanza in ambito REACH e CLP.

Helpdesk CLP

È stato assicurato il funzionamento dell'Helpdesk nazionale CLP approntando risposte a 162 quesiti per l'attuazione del Regolamento CLP e partecipando come rappresentanti italiani per l'Helpdesk CLP presso il gruppo Helpnet dell'ECHA.

Attività per il semestre di Presidenza Italiana del Consiglio UE

In riferimento alle attività connesse al semestre di Presidenza italiana del Consiglio dell'Unione Europea, il CSC dell'ISS ha fornito il proprio supporto tecnico-scientifico nell'ambito degli argomenti trattati dal Gruppo Ambiente Internazionale del Consiglio dell'Unione Europea (*Working Party on International Environment Issues – WPIEI Chemicals*) e nel quadro dei Programmi e delle Convenzioni internazionali in materia di sostanze chimiche. In particolare, tali attività hanno previsto la partecipazione a diverse riunioni internazionali da parte degli esperti del CSC che hanno svolto un ruolo rilevante tra cui quello di co-chair della

delegazione della Presidenza italiana per il coordinamento degli stati membri dell'Unione Europea al fine di agevolare il raggiungimento di posizioni armonizzate nel corso dei negoziati. Per lo svolgimento di tali attività di supporto tecnico-scientifico è stato stipulato un accordo di collaborazione con il Ministero dell'Ambiente.

Partecipazione a Comitati a livello nazionale, europeo e internazionale

Al fine di supportare l'Autorità Competente REACH e l'ECHA, ha partecipato ai lavori dei diversi comitati europei e internazionali:

- Comitato RAC (*RiskAssessment Committee*) presso ECHA;
- Comitato degli Stati Membri dell'ECHA;
- *Working Party on International Environment Issues – WPIEI Chemicals*;
- *Enforceability of Restrictions* del FORUM dell'ECHA;
- Comitato Autorità Competenti del REACH e del CLP (CARACAL);
- Gruppi europei ECHA-*Nanomaterial Working Group* (NMWG) ed ECHA-*Group of Assessment Already Registrant Nanomaterials* (GAARN);
- PBT *Expert Group* presso l'ECHA;
- *Risk Management Expert Meeting*;
- *Cooperative Chemicals Assessment Meeting* (CoCAM) dell'OECD. Per tale attività si è tenuta a settembre 2014 a Parigi 1 riunione nel corso della quale è sono stati presentati i dossier di valutazione tossicologica degli acidi alifatici e dei composti del rame.
- Comitato di valutazione del Concorso REACH-CLP II edizione (task Force del Gruppo formazione e informazione);
- *Task Force on Hazard assessment*;
- *Task Force on Exposure assessment*;
- Task Force on Exposure Assessment – OECD; Exchange Network on Exposure Scenarios – ECHA);
- VI riunione del Comitato Negoziale Intergovernativo (INC6) della Convenzione di Minamata sul mercurio (Bangkok, 3-7/11/ 2014 nel semestre europeo di Presidenza Italiana);
- *Task Force on ExposureAssessment* con riunioni presso l'istituto NITE di Tokyo;
- II riunione del Gruppo (OEWG, *Open-EndedWorking Group*) sullo stato di attuazione del Programma SAICM (*Strategic Approach to International Chemicals Management*) dell'UNEP concernente l'Approccio strategico alla gestione a livello internazionale delle sostanze chimiche (Ginevra, 15-17/12/2014 nel semestre europeo di Presidenza Italiana);
- Comitato tecnico di Coordinamento REACH (CTC);
- Gruppo di Lavoro "Sostegno alle imprese" del CTC;
- Tavolo di Lavoro "Dialogo con le imprese";
- Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare nell'ambito della valutazione del rischio nella filiera alimentare;
- PBT *Expert Group* presso l'ECHA nell'ambito dei lavori relativi alla "Roadmap to 2020 per l'identificazione di SVHC";
- *Risk Management Expert Meeting* (RiME);
- Gruppo di Lavoro "Attività di valutazione e Supporto ai Comitati dell'ECHA" del CTC del quale l'esperto del Reparto Gestione Dati, coordinatore;
- Commissioni istituite dal Ministero del Lavoro per la individuazione di valori limite di esposizione professionale ad agenti chimici e stesura di linee-guida e documenti per l'applicazione della valutazione del rischio negli ambienti di lavoro e ai lavori dell'Agenzia sicurezza e salute negli ambienti di lavoro; in questo ambito sono state recepite i valori limite di esposizione professionali per 19 sostanze pericolose presenti

nelle attività lavorative. Sono state inoltre prodotti documenti per la corretta gestione dei rischi nel comparto degli articoli pirotecnici;

- Tavolo di lavoro per l'aggiornamento della circolare del 25 novembre 1991 n. 23 su "Usi delle fibre di vetro isolanti - problematiche igienico-sanitarie, istruzioni per il corretto impiego";
- Attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione all'interno della task force per la valutazione del pericolo delle sostanze chimiche e al Comitato ONU per la definizione e l'aggiornamento del sistema globale armonizzato GHS (*GloballyHarmonized System of Classification and Labelling of Chemicals*);
- Gruppi di lavoro sui prodotti biocidi (Coordination Group – UE);
- *Technical Meeting on Biocidal Product Directive 98/8/EC*;

Controlli e valutazioni del rischio e ai fini autorizzativi per il Ministero della Salute e altre organizzazioni nazionali REACH-CLP-BIOCIDI-FITOSANITARI

- Valutazioni su sostanze, prodotti e articoli
  Sono stati elaborati pareri relativi alla valutazione dei rischi associati a esposizione a prodotti chimici su specifica richiesta del Ministero della Salute, dell'autorità giudiziaria e delle autorità competenti regionali in relazione ad emergenze sul territorio nazionale. In particolare ha elaborato la valutazione dei pericoli e dei rischi associati a sostanze e all'uso di sigarette elettroniche e miscele per ricarica, parametri tossicologici chimici di sostanze, profumatori d'ambiente, articoli vari, preparati pericolosi, detergenti, filiera del tessile, calzature, articoli per l'infanzia, preparati per tatuaggi, sostanze pericolose nei cosmetici, fibre artificiali vetrose (FAV) in pannelli isolanti e discariche, e pareri sulla conformità alle disposizioni dei regolamenti REACH e CLP per un totale di 51. Altre valutazioni e controlli analitici hanno riguardato la conformità della classificazione di pericolo delle sostanze chimiche e delle miscele secondo i due sistemi (DSD e CLP) e anche nell'ambito del sistema RAPEX relativo ai prodotti chimici e agli articoli in commercio che rientrano nel campo di applicazione del Codice del consumo (DL.vo 6 settembre 2005, n. 206). In particolare è stata affrontata la problematica relativa alla sigaretta elettronica, alla pericolosità dei liquidi di ricarica contenti nicotina e alla conformità della classificazione ed etichettatura alle norme vigenti. A tale scopo è stata elaborata una linea guida sulla classificazione ed etichettatura per l'armonizzazione delle attività di controllo. Attività di valutazione ai fini autorizzativi di sostanze e prodotti biocidi In ambito nazionale ha inoltre effettuato attività di valutazione e controllo analitico per l'applicazione dei regolamenti REACH e CLP per la valutazione della sicurezza di preparati e articoli a seguito di sequestri dei NAS e GdF.
- Attività di valutazione ai fini autorizzativi di prodotti biocidi e fitosanitari.
  La valutazione delle domande di autorizzazione dei prodotti biocidi e della documentazione ad esse relativa è finalizzata all'autorizzazione all'immissione sul mercato dei prodotti biocidi e al riconoscimento reciproco delle autorizzazioni all'interno dell'Unione. Nell'ambito di tale attività, sono stati valutati 37 fascicoli relativi alle prime autorizzazioni, 33 fascicoli relativi al mutuo riconoscimento comunitario, 1 fascicolo relativo all'autorizzazione di una formulazione quadro, 4 fascicoli relativi al mutuo riconoscimento di formulazioni quadro, 2 fascicoli relativi alla modifica dei termini di autorizzazione e 7 fascicoli relativi alla revisione di un parere, per un totale di 84 fascicoli. Nel settore dei Prodotti Fitosanitari sono stati prodotti 20 pareri relativi al rischio di esposizione. Nell'ambito del programma di revisione delle sostanze attive biocide, sono state presentate e discusse al *Biocidal Products Committee* (BPC) dell'ECHA i principi attivi biocidi: ATMAC (PT8) e Triflumuron (PT18). A supporto di

tale attività sono stati presentati all'ECHA i *Draft Final* CARs, gli *Assessment Reports* e le *Draft Opinions* per suddetti principi attivi. A causa delle problematiche riscontrate a livello di valutazione dei rischi ambientali, il principio attivo Triflumuron (PT18) è stato presentato a due diversi BPC durante i quali l'eCA è stata chiamata a valutare documentazione integrativa presentata dalla Ditta. Inoltre, a supporto della discussione del *Working Groups of the Biocidal Products Committee* (WG BPC) l'eCA ha presentato all'ECHA il *Draft Final* CAR del principio attivo TMAC (PT8) integrato dalla valutazione dei rischi per la salute umana connessa agli effetti locali di irritazione. Attività di valutazione ai fini autorizzativi di PMC e Prodotti Fitosanitari e valutazione del rischio per Preparati pericolosi.

Nel settore dei PMC, attività soggetta a tariffa ai sensi del Decreto del Presidente dell'ISS del 14 maggio 2010, sono stati prodotti 380 pareri, mentre nel settore dei Prodotti Fitosanitari le valutazioni hanno riguardato 185 prodotti con l'emissione dei pareri relativi alla classificazione ed etichettatura dei principi attivi. Sono stati effettuati 12 pareri sulla pericolosità nell'impiego di Preparati pericolosi a seguito di segnalazioni da parte del Ministero della Salute, NAS, Sistema di allerta RAPEX e CAV.

- Attività di valutazione ai fini autorizzativi di PMC e prodotti fitosanitari e valutazione del rischio per preparati pericolosi.

  Nel settore dei PMC, attività soggetta a tariffa ai sensi del Decreto del Presidente dell'ISS del 14 maggio 2010, sono stati prodotti 315 pareri, mentre nel settore dei Prodotti Fitosanitari sono stati prodotti 174 pareri relativi alla classificazione ed etichettatura. Sono stati effettuati 8 pareri sulla pericolosità nell'impiego di Preparati pericolosi a seguito di segnalazioni da parte del Ministero della Salute, cittadini, NAS, Sistema di allerta RAPEX e CAV.

Coordinamento della rete dei laboratori di controllo e supporto alle Autorità centrale e regionali

In attuazione all'art. 10 dell' allegato all'Accordo Conferenza Stato-Regioni n. 181-2009 il CSC su richiesta delle Regioni e PA, ha implementato il Sistema della rete dei laboratori nazionali (ARPA e LSP) e coordinato le attività tecnico – scientifiche per l'armonizzazione dei criteri di campionamento e dei controlli analitici per il Piano di controllo REACH -CLP.

A tale scopo il CSC sulla base del Protocollo tecnico di campionamento e analisi per le attività di controllo REACH-CLP in fase di approvazione alla Conferenza Stato – Regioni, su richiesta dell'ECHA ha ridefinito i criteri dei metodi di prova da adottare a livello nazionale ed europeo per i controlli REACH-CLP e ha elaborato il compendio dei metodi di prova di riferimento e dei metodi normalizzati adottati dalla rete dei laboratori nazionali per il controllo REACH-CLP, con le relative tecniche analitiche, campi di misura e caratteristiche di rendimento rilevanti ai fini dei controlli delle restrizioni. Il documento è stato trasmesso all'ECHA FORUM WG. I lavori hanno previsto anche la valutazione e raccolta delle informazioni relative ai metodi di prova per la ricerca delle sostanze in restrizione ma applicati su altre matrici per il Piano nazionale di controllo.

Attività di ricerca

L'attività di ricerca nell'ambito di Convenzioni con altri Enti di ricerca e con il Ministero della Salute, progetto CCM sono state focalizzate verso:

- studio dell'efficacia/efficienza diagnostica dei bioindicatori, valutate tramite confronto casi/controlli, differenze di genere e dell'efficacia/efficienza clinica dei bioindicatori per il monitoraggio dello stress ossidativo indotto da agenti chimici esogeni, in pazienti in trattamento;

- validazione di procedure diagnostiche rapide per la valutazione dello stress ossidativo e la comparazione delle nuove procedure con il metodo di riferimento HPLC-UV tramite determinazioni in fluidi biologici da campioni di controllo e pazienti alcolisti esposti a sostanze pericolose, la determinazione di sostanze volatili in gas cromatografia/spazio di testa (HS/GC) con particolare riguardo all'etanolo su prodotti commerciali non destinati ad uso alimentare per la valutazione del pericolo legato all'uso improprio del prodotto;
- sviluppo e la validazione di un metodo analitico per la determinazione degli IPA nei granuli di pneumatico in riferimento alle restrizioni REACH;
- studio di un metodo analitico per la misura degli IPA negli oli diluenti utilizzati nella fabbricazione dei pneumatici e battistrada per rigenerazione; in particolare lo studio parte da campioni di olio diluente e di pneumatico prodotto con lo stesso olio;
- sviluppo e implementazione di metodi validati e/o alternativi per la determinazione delle caratteristiche fisico-chimiche e della potenziale attività geno/tossicologica di nanomateriali fabbricati, importati e utilizzati in quanto tali o come componenti di articoli e miscele;
- sono state inoltre sviluppate e validate procedure analitiche in LC-MS/MS e GC-MS per la determinazione di nicotina nei preparati pericolosi per liquidi per sigarette elettroniche per la valutazione del rischio per la salute umana e per la ricerca di benzene e altri COV ai fini della valutazione del rischio correlato all'utilizzo della sigaretta elettronica;
- le ricerche hanno inoltre portato alla validazione di procedure per la determinazione del benzene tramite gas cromatografia/spazio di testa (HS/GC) nei preparati pericolosi, sia mediante GC-MS sia per confronto con tecnica HS-GC ai fini della valutazione del rischio per la salute umana;
- Nell'ambito del progetto CCM su "Aspetti peculiari del lavoro in agricoltura e ricadute sul processo di prevenzione e protezione: scenari di esposizione a prodotti fitosanitari nelle lavorazioni in serra e percezione del rischio per la salute e sicurezza in lavoratori agricoli stranieri" le attività sono state finalizzate a migliorare il processo del rischio nel settore agricoltura in relazione ad alcune criticità legate alle peculiarità degli scenari espositivi delle lavorazioni in serra nel sud Italia e alla percezione di rischio per i lavoratori stranieri; nell'ambito dell'obiettivo generale l'ISS (CSC) contribuirà alla definizione di una procedura di valutazione del rischio chimico in serra.

Attività di formazione e informazione in ambito REACH e CLP

Gli esperti del CSC effettuato sono stati coinvolti in attività di docenza in diversi MASTER e Corsi di formazione organizzati da Università e enti nazionali e per il corso di formazione del Gruppo ispettivo centrale per l'attività di controllo sui prodotti chimici organizzato dal Ministero della Salute esulla Buona Pratica di Laboratorio per la certificazione dei centri di saggio. Il CSC ha continuato a collaborare nell'ambito del Comitato di redazione del sito web istituzionale per il REACH (www.reach.gov.it).

Normative e linee guida

- Sicurezza e CLP
  Il CSC ha continuato a svolgere consulenza per gli aggiornamenti al progresso tecnico del regolamento CLP. Sono state inoltre promosse iniziative di collaborazione con altri enti coinvolti nella gestione e applicazione di normative correlate (luoghi di lavoro, rifiuti, Seveso, ecc.).
- Biocidi e prodotti fitosanitari
  Per quanto concerne gli aggiornamenti di normative ha partecipato alla redazione di linee guida di coadiuvanti, di prodotti per piante ornamentali, ai lavori di gruppi di lavoro inerenti alla sicurezza sul lavoro e fitofarmaci, ha contribuito alla stesura del

Guidance document on TE dell'ECHA e alla revisione delle linea guida OECD (settore: *phisical-chemical properties/analytical methods*), partecipato ad un *Workshop on children exposure to chemicals*.

Attività di supporto tecnico-scientifico, informazione/formazione e audit nel settore dell'accreditamento

Nell'ambito della convenzione tra ISS e Organismo Nazionale di Accreditamento (ACCREDIA), il CSC ha svolto attività di informazione/formazione per i laboratori di prova accreditati che operano nel settore delle prove e nell'ambito della sicurezza dei prodotti e per gli ispettori dell'Ente, relativamente ai rischi emergenti e alle recenti disposizioni in materia di sicurezza nei laboratori di prova e alla norma ISO 17025. In particolare, congiuntamente con ACCREDIA, ha organizzato nel febbraio 2014 un Convegno sui rischi connessi alla sigaretta elettronica. Sono state elaborate linee guida per supportare i laboratori nell'applicazione dei requisiti della norma 17025, con particolare riferimento alla scelta dei metodi di prova, validazione dei metodi, interpretazione del risultato di misura associato l'incertezza e ai criteri per valutare l'equivalenza dei metodi. Prosegue l'attività di audit per l'Organismo nazionale di accreditamento attraverso lo svolgimento di verifiche per accreditamenti e sorveglianze dei laboratori di prova UNI CEI EN ISO/IEC 17025 e la partecipazione all'attività di accreditamento nell'ambito del Comitato Settoriale di accreditamento e del Comitato per l'attività di accreditamento di ACCREDIA.

Buona pratica di laboratorio e verifiche ispettive REACH-CLP

Gli esperti del Centro hanno dato supporto all'unità di monitoraggio per la Buona Pratica di Laboratorio (BPL) istituita presso il Ministero della Salute (DL.vo 50/2007). Sono state svolte 10 verifiche (ispettive di BPL presso i Centri di saggio certificati dal Ministero della Salute.

Banca dati Archivio Preparati Pericolosi (APP)

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

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

Certificazione CE 0373 per dispositivi medici

Attività di valutazione per 46 fascicoli tecnici (2014) ai fini della certificazione/rinnovo di prodotti come dispositivi medici ai sensi della Direttiva 93/42/CEE e s.m.i. e 45 verifiche ispettive per la certificazione/sorveglianza/rinnovo di dispositivi medici ai sensi della direttiva 93/42/CE e s.m.i..

Descrizione dei Reparti

Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio

Le principali attività del Reparto sono:

- svolge attività di interfaccia con l'Agenzia europea ECHA per la gestione dei dati per registrazioni, autorizzazioni e restrizioni;
- svolge attività di consulenza alle imprese per quanto riguarda il contenuto dei dossier di registrazione, l'individuazione del rappresentante unico, le esenzioni dall'obbligo di registrazione, la registrazione degli intermedi, le questioni procedurali, la condivisione dei dati, la pre-registrazione;
- partecipa alle attività di sviluppo e gestione del sistema REACH-IT;
- gestisce la fase di transizione dall'attuale procedura di Notifica per le nuove sostanze chimiche alla registrazione prevista da REACH;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione;
- partecipa con propri esperti alle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA per gli aspetti di valutazione del rischio per la salute umana;
- effettua la valutazione delle richieste di esenzione per ricerca e sviluppo;
- per le sostanze la cui valutazione è affidata all'Italia effettua la valutazione dell'esposizione umana, collaborando con APAT per la valutazione dell'esposizione umana attraverso l'ambiente;
- per le sostanze la cui valutazione è affidata all'Italia, effettua con APAT la valutazione dell'esposizione ambientale;
- per le sostanze assegnate all'Italia, effettua la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente;
- crea e gestisce gli sviluppi di un sistema informativo con le Regioni;
- contribuisce a definire proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- stabilisce, per gli aspetti di competenza rapporti diretti e operativi con l'ECHA;
- fornisce, per gli aspetti di competenza supporto tecnico-scientifico alle attività di Helpdesk nazionale;
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni.

Attività correlate sono:
- valutazione dell'esposizione umana e ambientale per le sostanze attive biocide;
- caratterizzazione del rischio per le sostanze attive biocide;
- partecipazione, per gli aspetti di competenza, alle attività legate alla Convenzione di Rotterdam;
- partecipazione alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006.

Reparto Metodologie di valutazione e qualità dei laboratori

Le principali attività del Reparto sono:
- sviluppo di linee guida per supportare i processi di accreditamento dei laboratori di prova operanti in conformità alla normativa volontaria, ai principi della BPL per l'attuazione del Regolamento REACH in materia di sostanze chimiche;
- elaborazione di procedure, sviluppo di metodi di prova, linee guida in materia di sistemi di gestione per la qualità, approcci metodologici innovativi, validazione dei metodi, stima dell'incertezza di misura, riferibilità delle misure e controllo di qualità interno ed esterno;
- formazione in materia di sistemi di gestione per la qualità di laboratori operanti ai fini della salute umana, sicurezza alimentare, controllo delle sostanze chimiche secondo le norme e le disposizioni legislative vigenti.

Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele

Le principali attività del Reparto sono:
- gestione delle problematiche relative ai preparati e le miscele nei confronti del Regolamento REACH;
- valutazione della qualità delle schede di sicurezza di preparati e miscele nell'ambito delle informazioni da scambiare lungo la catena di approvvigionamento;
- consulenza sugli obblighi specifici e valutazione dei rapporti sulla sicurezza chimica (CSR) elaborati dagli utilizzatori a valle;
- consulenza e valutazione critica sulle esenzioni dall'obbligo di registrazione per sostanze presenti in prodotti fitosanitari e biocidi;
- contributo per la definizione di proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- stabilisce rapporti diretti e operativi con l'ECHA per gli aspetti di competenza;
- partecipa alle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA, in particolare per sostanze fitosanitarie e biocidi con propri esperti, per gli aspetti di competenza;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione;
- fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di helpdesk nazionale per gli aspetti di competenza;
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni.

Attività correlate sono:
- gestione delle problematiche relative alla classificazione di pericolo dei preparati e delle miscele secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema GHS;
- gestione delle attività e sviluppo dell'Archivio Preparati Pericolosi;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati biocidi;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati antiparassitari;
- partecipazione alle attività OECD sui biocidi;
- partecipazione alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006;
- partecipazione all'attività ispettiva prevista dalla Direttiva 93/42/CEE per i dispositivi medici per l'Organismo Notificato 0373;
- partecipazione all'attività ispettiva prevista dalla Direttiva 93/42/CEE per i dispositivi medici per l'Organismo Notificato 0373 alla valutazione dei fascicoli tecnici dei dispositivi medici;
- attività di segretariato tecnico-scientifico per i preparati biocidi;
- attività di valutazione nel campo dei prodotti fitosanitari, principalmente nel campo della classificazione di pericolo, e anche attraverso la partecipazione diretta alle attività della Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari;
- parere sulle richieste di autorizzazione dei preparati biocidi;
- parere sulle richieste di registrazione dei Presidi Medico Chirurgici insetticidi, insetto repellenti e disinfestanti, e gestisce per gli aspetti di competenza dell'Istituto la fase di transizione da PMC a biocidi, anche attraverso la partecipazione diretta alle attività della Commissione Consultiva biocidi e a diversi tavoli di lavoro sulla materia;
- pareri sulla pericolosità dei preparati destinati al commercio.

Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche

Le principali attività del Reparto sono:

- partecipa alla formulazione delle proposte di inserimento delle sostanze prioritarie nel Piano di Azione a Rotazione;
- partecipa alle attività dei Comitati Tecnici dell'Agenzia europea ECHA per gli aspetti di valutazione del pericolo per la salute umana con propri esperti;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione;
- partecipa ai lavori di commissioni istituite dal Ministero del Lavoro per la individuazione di valori limite di esposizione professionale ad agenti chimici e alla stesura di linee-guida e documenti per l'applicazione della valutazione del rischio negli ambienti di lavoro con un proprio esperto;
- partecipa ai lavori del network dell'agenzia *European Agency for Safety and Health at Work* (EU-OSHA) con propri esperti;
- partecipa alle attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione;
- effettua la valutazione del pericolo per la salute umana delle sostanze assegnate all'Italia;
- effettua la valutazione del pericolo per l'ambiente delle sostanze assegnate all'Italia in collaborazione con APAT;
- esamina la valutazione del pericolo per la salute umana effettuata dagli altri Stati membri;
- esamina la valutazione del pericolo per l'ambiente effettuata dagli altri Stati membri;
- definisce le informazioni supplementari riguardanti il pericolo per la salute umana da richiedere alle imprese per le sostanze oggetto di valutazione, per le sostanze affidate all'Italia;
- definisce per le sostanze affidate all'Italia, le informazioni supplementari riguardanti il pericolo per l'ambiente da richiedere alle imprese per le sostanze oggetto di valutazione in collaborazione con APAT;
- definisce le proposte di classificazione armonizzata per la salute umana;
- contribuisce a definire proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni;
- prepara i dossier Allegato VX per la classificazione armonizzata di sostanze nuove e per la revisione di sostanze già incluse nel Regolamento CLP;
- assicura il supporto tecnico-scientifico, per gli aspetti relativi alla valutazione del pericolo per la salute umana, ai rappresentanti nazionali nei vari comitati tecnici dell'ECHA;
- stabilisce rapporti diretti e operativi con l'ECHA per gli aspetti di competenza;
- gestisce i collegamenti alla piattaforma REACH IT dell'ECHA e alla piattaforma RIPE per consentire lo scambio dei documenti e delle informazioni con l'Agenzia europea supportando il collegamento delle amministrazioni e delle Regioni;
- fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di Helpdesk CLP nazionale per gli aspetti di competenza e partecipa con propri esperti ai lavori del gruppo *Helpnet* – piattaforma ECHA degli helpdesk nazionali;
- fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di controllo e vigilanza, alle attività di sviluppo dei laboratori di saggio e alle attività di ricerca finalizzate alla individuazione di metodi alternativi ai test che richiedono l'uso di animali vertebrati;
- gestisce, per gli aspetti tecnico-scientifici, la problematica delle sostanze pericolose contenute negli articoli;
- effettua la valutazione della qualità delle schede di sicurezza sulle sostanze chimiche;

- esplica attività sperimentale mirata allo studio dell'alcolismo, in particolare dello stress ossidativo negli alcolisti cronici e alla validazione di procedure diagnostiche rapide.

Attività correlate sono:

- gestione delle problematiche relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema GHS;
- gestione delle attività dell'Inventario Nazionale Sostanze chimiche;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati delle Sostanze Chimiche;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Cancerogeni;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Sensibilizzanti;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Bonifiche;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca sulle Restrizioni;
- valutazione del pericolo di prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive biocide;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive antiparassitarie;
- partecipazione alle attività ispettive BPL;
- partecipazione alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006;
- coordinamento dell'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche.

CENTRO NAZIONALE PER LA RICERCA E LA VALUTAZIONE DEI PRODOTTI IMMUNOBIOLOGICI

Il Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei prodotti Immunobiologici (CRIVIB) è stato istituito dal CdA dell'ISS il 17 luglio 2007 per rendere autonome le attività istituzionali relative al settore dei Farmaci (Prodotti) Immunobiologici. La missione principale del CRIVIB riguarda la Valutazione e il Controllo analitico dei Farmaci Immunobiologici, inclusi i Biotecnologici, e la sorveglianza della loro qualità in ambito nazionale e internazionale; tali attività sono espletate sulla base di normative nazionali, e su specifico mandato dell'AIFA o di altri organismi internazionali.

Il Centro esegue i controlli analitici per il batch release su ogni lotto destinato alla commercializzazione di farmaci biologici quali immunoglobuline, vaccini batterici e virali e effettua inoltre il controllo analitico, relativo ai marcatori virologici, dei pool di plasma utilizzati per la produzione di emoderivati (incluso albumine, fattori della coagulazione, ecc.).

Valuta anche le reazioni avverse e partecipa al controllo dei farmaci immunobiologici nell'ambito della sorveglianza post-marketing a livello nazionale e europeo. Tale attività, ripartita tra i vari Reparti e unità, riguarda non solo i prodotti per i quali viene effettuato il batch release ma anche altri prodotti presenti sul mercato Italiano ed europeo, quali vaccini virali per epatite A e B, anti papilloma, anti rotavirus, antipolio inattivato e altri vaccini di natura batterica. Per svolgere le attività sopra descritte, il Centro opera nell'ambito di un Sistema di Assicurazione della Qualità, conforme alle Norme ISO 17025 per i laboratori di taratura e di prova ed è oggetto di ispezioni da parte di autorità europee (EDQM) e internazionali (WHO). Inoltre, gli esperti del CRIVIB partecipano alle attività di organismi nazionali e internazionali quali: Ministero della Salute, AIFA, CCM, EMA, EDQM (Farmacopea Europea, OMCL *Network*), WHO, CDC, ecc. Il Centro partecipa e/o gestisce studi nazionali e internazionali di standardizzazione di metodi, di reagenti e di preparazione di sostanze di riferimento, nonché *Tests di Proficiency* e Controlli di Qualità esterni. Infine, il CRIVIB svolge attività di ricerca specifica e finalizzata al settore del controllo, valutazione e standardizzazione dei Farmaci Immunobiologici, (quali Sieri, Vaccini, Allergeni, Immunoglobuline e Anticorpi Monoclonali, Medicinali Biotecnologici) con particolare attenzione allo sviluppo di tecniche per valutarne accuratamente la qualità.

Il CRIVIB, infine, si occupa della sorveglianza di alcune malattie infettive, quali ad esempio la poliomielite, le Paralisi Flaccide Acute (PFA) e le gastroenteriti da Rotavirus.

Il CRIVIB coordina lo svolgimento per quanto concerne il personale dell'Istituto, su mandato dell'AIFA lo svolgimento dell'attività ispettiva alle Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci e di API per il rispetto delle norme delle GMP. Il CRIVIB è organizzato in tre Reparti, una Unità Scientifica (suddivisa in tre Sezioni) alle dirette dipendenze del Direttore del Centro, e una Unità di Assicurazione di Qualità.

Più in dettaglio, il Reparto Prodotti Biologici svolge attività atte a garantire la qualità e la sicurezza di prodotti quali le immunoglobuline e le proteine e peptidi ricombinanti ad uso terapeutico. Il Reparto Vaccini Batterici svolge la sua attività per garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini batterici, utilizzati per la prevenzione delle patologie infettive. Il Reparto Vaccini Virali, infine, ha il compito di valutare la qualità e la sicurezza dei vaccini antipolio sia vivi che inattivati, di effettuare la sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini e di verificare l'efficacia delle vaccinazioni anche attraverso il monitoraggio dei casi di PFA.

In riferimento all'Unità Scientifica, la sezione Allergeni e Biotecnologici valuta i dossier di registrazione relativi a Estratti Allergenici e Allergeni ricombinanti, Anticorpi Monoclonali e

altri prodotti biotecnologici e partecipa alla gestione della Banca Dati delle Sostanze Chimiche Sensibilizzanti (BDS), in collaborazione con il Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC). La Sezione Influenza esegue attività di controlli analitici di Vaccini Influenzali sia stagionali che, pandemici.

La sezione Vaccini per l'Epatite si occupa della valutazione dei vaccini per l'epatite A e B in commercio e della valutazione dei dossier di Autorizzazione di nuovi vaccini per l'epatite.

Tutti i Reparti e le Unità menzionate svolgono anche qualificata attività di ricerca nell'ambito della loro missione. Ad esempio l'unità che si occupa di vaccini antinfluenzali ha continuato l'attività di ricerca nell'ambito degli studi sui correlati sierologici della protezione dei vaccini, argomento di grande rilevanza internazionale. Parallelamente, l'unità che si occupa di vaccini antiepatite ha continuato la messa a punto di nuovi metodi per la determinazione della potenza del vaccino per epatite A. Il Reparto che si occupa di emoderivati svolge attività di ricerca in collaborazione con il Centro Nazionale Sangue (CNS) relativo alla qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica per prodotti ad uso trasfusionale. Il gruppo coinvolto nella valutazione dei vaccini virali ha svolto numerosi progetti di ricerca relativi alla attività sulle PFA e sui Rotavirus, e ha inoltre messo a punto metodi per la determinazione *in vitro* del contenuto di antigeni virali in preparazioni vaccinali. Per quanto riguarda i vaccini batterici è stato sviluppato un progetto relativo alla sorveglianza della difterite a livello internazionale. Il gruppo che si occupa di prodotti biologici e biotecnologici ha partecipato a progetti relativi a metodi di misura della presenza di allergeni in vari ambienti indoor sotto l'egida del Ministero della Salute.

Infine, l'attività della Unità di Assicurazione della Qualità riguarda la definizione e il mantenimento dell'SGQ per tutta l'attività del CRIVIB secondo le indicazioni delle Norme Internazionali UNI EN ISO 9000 e ISO IEC EN 17025 per i laboratori di taratura e di prova.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 il CRIVIB ha continuato a svolgere tutte le attività di controllo, valutazione e ricerca di competenza.

I controlli analitici dei prodotti Immunobiologici e le valutazioni dei dossier di registrazione dei farmaci biologici relative anche ai processi di inattivazione/rimozione virale, sono stati espletati nei limiti di tempo imposti dalle normative o richiesti dai committenti (AIFA, Ministero).

Sono stati formulati/emessi circa 200 Pareri richiesti dall'AIFA come attività di Valutazione di dossier di Prodotti Immunobiologici relativi a Procedure di Registrazione Nazionali, di Mutuo Riconoscimento e Centralizzate e di *Scientific Advice*. È aumentata la richiesta da parte di AIFA di *Voulontary Harmonized Procedure* sempre per la valutazione della parte di Qualità nell'ambito delle sperimentazioni di fase III. Sono stati, inoltre, espletati dal CRIVIB insieme agli Esperti del Dipartimento di EOMM diversi Pareri insieme ad Esperti per importazione ed esportazione di sangue umano e dei suoi prodotti ai sensi dell'art. 5 del DM 12 aprile 2012.

Sono stati effettuati 860 Controlli come Servizi dell'ISS a Terzi (Ditte Produttrici) nell'ambito del Batch Release di Lotti di Emoderivati, Plasma Pool e Vaccini Batterici e Virali.

Sono state effettuate circa 55 analisi di laboratorio su Campioni prelevati dai NAS sul territorio nazionale su richiesta dell'AIFA, nell'ambito del Programma Annuale di Controllo (Sorveglianza Post-Marketing Nazionale).

Nel corso del 2014 agli Esperti del CRIVIB è stato chiesto di effettuare ulteriori controlli analitici per Farmacovigilanza (es Fluad, Meningitec) richiesti dall'AIFA e con il

coinvolgimento della Magistratura. Sono state eseguite 107 Ispezioni su richiesta dell'AIFA nell'ambito dell'Accordo di Collaborazione AIFA-ISS.

Nell'ambito dell'Attività di ricerca, sono stati effettuati, oltre a numerosi Progetti con l'EDQM di Valutazione di *Biological Study Program* per Emoderivati, Vaccini e Allergeni, alcuni studi volti a migliorare la sorveglianza di malattie infettive prevenibili con vaccinazioni, quali la difterite, la polio, le infezioni da Rotavirus, ecc. in cooperazione con il Ministero della Salute e la WHO. Sono stati altresì organizzati Programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) per valutare la performance dei Laboratori di Medicina Trasfusionale. Ricercatori del Centro hanno continuato lo sviluppo di metodi per la valutazione della risposta immunitaria al Vaccino anti-Influenza e metodi per la quantizzazione di antigeni presenti nei Vaccini anti-Epatite A e B, Hib, nonché di Allergeni presenti nelle preparazioni utilizzate in medicina per diagnosi e terapia o contenuti nell'ambiente. In tal senso e come in passato, presso il Centro viene gestita con altri Dipartimenti dell'ISS una banca dati di sostanze sensibilizzanti.

Si è concluso nel corso del 2014 l'attività di trasferimento dei metodi nell'ambito del Progetto di Twinning del CRIVIB nei confronti del laboratorio di controllo dei medicinali biologici della Turchia, che prevedeva il trasferimento di 41 metodi dal Laboratorio del CRIVIB, nonché (solo per 5 metodi) dal Laboratorio della Bulgaria.

Importante è stata la partecipazione dei nostri Esperti a Commissioni Internazionali e Nazionali. Gli Esperti del Reparto Vaccini Batterici, su richiesta della WHO, hanno effettuato, come docenti, corsi (in linea con il sistema di qualità dell'URE) per il training su metodiche per il controllo dei Vaccini anti-Difterite.

Descrizione dei Reparti

Reparto Prodotti biologici

La missione del Reparto Prodotti Biologici (RPB) è garantire la qualità e la sicurezza dei prodotti immunobiologici, con particolare riferimento a immunoglobuline normali o iperimmuni, derivate dal sangue umano, e proteine o peptidi ricombinanti, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Nel 2008 il Reparto è stato sottoposto ad Audit da parte dell'EDQM/OMCL network con esito favorevole.

L'attività di controllo svolta dall'RPB consiste nell'accertare che i parametri di rilascio delle immunoglobuline umane normali e iperimmuni ad uso intramuscolare o endovenoso corrispondano ai requisiti di Farmacopea e/o alle specifiche approvate nel dossier di registrazione. Tale attività prevede l'esecuzione di test biochimici, immunochimici e biomolecolari per il *batch release* di questi prodotti, svolta nell'ambito e in conformità con le linee-guida del network europeo dell'*Official Control Authority for Batch Release* (OCABR, EDQM). Nello stesso ambito, l'RPB svolge attività di *testing* e certificazione di *pool* di plasma, destinati alla produzione di medicinali emoderivati.

Il personale del RPB svolge attività di valutazione tecnica dei dossier di registrazione (Autorizzazioni alla Immissione in Commercio – AIC, o Variazioni) relativamente agli aspetti della qualità dei farmaci immunobiologici per uso umano (emoderivati, anticorpi monoclonali e proteine/peptidi ricombinanti), nell'ambito di procedure nazionali ed europee (mutuo riconoscimento, decentralizzate e centralizzate). Inoltre, svolge attività di valutazione di Plasma Master File con procedura centralizzata europea. Qualora richiesto dal'autorità competente, l'RPB svolge attività di parere tecnico relativo a problemi di qualità e sicurezza virale di medicinali emoderivati, in particolare immunoglobuline.

Inoltre, l'RPB partecipa ai programmi di sorveglianza *post-marketing* nazionale ed europeo (programmi CAP e MRP), mediante l'esecuzione di test specifici su campioni di lotti prelevati dal mercato.

Infine, il personale del RPB, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL Network, Gruppo 6B della Farmacopea Europea, *Biologics Working Party* dell'EMA.

Per quanto riguarda invece l'attività di ricerca, l'RPB partecipa a studi collaborativi internazionali volti alla definizione di nuovi standard o preparazioni di riferimento, da utilizzare per saggi NAT e saggi immunobiologici e alla messa a punto e standardizzazione di metodiche analitiche, con particolare riferimento a metodiche di amplificazione di acidi nucleici virali (NAT). L'RPB, inoltre, sviluppa in modo autonomo e distribuisce (es. ai centri trasfusionali nazionali) preparazioni di riferimento calibrate in Unità Internazionali, da utilizzare per l'esecuzione di test NAT per HCV, HIV e HBV.

L'RPB, infine, organizza studi di valutazione esterna di qualità, in ambito nazionale e internazionale, per la verifica della *proficiency* dei laboratori che utilizzano tecniche di amplificazione genica applicate alla ricerca qualitativa e quantitativa di genomi virali (HCV, HIV e HBV). I risultati di questi studi trovano applicazione nel settore dello screening e del controllo dei medicinali emoderivati.

Reparto Vaccini batterici

La missione del Reparto è garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini batterici per uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Il Reparto svolge nel settore di competenza un'attività di controllo, di sperimentazione, di consulenza (valutazione) e di ricerca. L'attività svolta è sottoposta ad *Audit* regolari sia interni che da parte di organismi esterni.

L'attività di controllo di stato consiste nell'accertare la composizione dei vaccini e confermare che le specifiche dei parametri più critici siano conformi a quella autorizzate in fase di registrazione della stessa specialità medicinale. Si controllano vaccini usati sia per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

L'attività di controllo del tipo *batch release* dei vaccini batterici per uso umano, destinati sia al mercato nazionale/UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un OCABR nell'ambito del Network degli OMCL coordinato dall'EDQM.

L'attività di controllo di stato della composizione dei vaccini batterici viene anche effettuata nell'ambito di un programma annuale di controllo post marketing coordinato AIFA, cosi come in caso di reazioni avverse o di difettosità riscontrate solo quando già immesse in commercio.

L'attività di consulenza è fornita valutando la documentazione inerente alla parte della qualità (processo produttivo e composizione dei vaccini) dei dossier dei vaccini o di altre specialità medicinali contenenti sostanze di origine batterica presentati alle autorità predisposte per ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure, se in commercio, valutando le variazioni apportate al processo produttivo. L'attività di valutazione viene espletata nell'ambito di procedure a carattere nazionale, decentralizzate o di mutuo riconoscimento, centralizzate (EMA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL *Network*, Gruppo 15 – *Sera and Vaccine* della Farmacopea Europea, *Working Party* su *Monocyte Activation Test* (Farmacopea Europea).

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini batterici. In particolare, il Reparto è attivo nello studio di metodi alternativi volti alla riduzione dell'uso di animali nei saggi previsti dalla Farmacopea per il controllo dei vaccini. In questo ambito, il Reparto è coinvolto in diversi studi collaborativi promossi dall'EDQM ed è Responsabile del progetto *Whole cell Pertussis vaccine serology* (2010-2012) finanziato da EU/EDQM.

Inoltre, il Reparto partecipa anche a studi siero-epidemiologici di malattie batteriche prevenibili da vaccinazione, determinando i livelli serici di anticorpi.

Il Reparto partecipa a studi collaborativi organizzati dalla WHO o dall'EDQM per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

Reparto Vaccini virali

La missione del Reparto Vaccini Virali è garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini antipolio e anti rotavirus per uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Il Reparto svolge nel settore di competenza un'attività di controllo, di sperimentazione, di consulenza (valutazione) e di ricerca. L'attività svolta è sottoposta ad *Audit* regolari sia interni che da parte di organismi esterni.

L'attività di controllo di stato consiste nell'accertare per il vaccino antipolio vivo attenuato di Sabin, sospensioni madri, la *safety*, attraverso i saggi di neurovirulenza su scimmia (*Monkey NeuroVirulence Test*, MNVT), esaminando preparati istologici dell'SNC, o su topi transgenici per il recettore del poliovirus, attraverso l'osservazione clinica delle paralisi. Per il prodotto finito, sia trivalenti che monovalenti, viene esaminata l'attività, l'identità e la stabilità e la loro conformità alle specifiche autorizzate in fase di registrazione della stessa specialità medicinale. L'attività di controllo per il *batch release* comprende inoltre la verifica dei protocolli di produzione e controllo forniti dalla Ditta.

Il vaccino antipolio inattivato di Salk, adottato in Italia per la vaccinazione obbligatoria con decreto 18/6/2002 Ministero Salute, somministrato in forma singola o combinata con altri vaccini, è importato da altri Paesi europei e commercializzato in Italia secondo le procedure di mutuo riconoscimento. Su alcuni lotti viene eseguito il controllo *post marketing*, attraverso il saggio di attività e identità. Tale attività è coordinata dall'AIFA. Si controllano vaccini usati sia per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

Per i vaccini antirotavirus, sono stati rilasciati pareri sui dossier forniti dalle Ditte produttrici per i vaccini Rotarix® della GSK e RotaTeq™ della Sanofi per la registrazione e la commercializzazione in Italia. Anche su questi vaccini, importati, sarà eseguito il controllo *post marketing* su alcuni lotti, attraverso il saggio di potenza e identità.

L'attività di controllo del tipo *batch release* dei vaccini antipolio e antirotavirus per uso umano, destinati sia al mercato nazionale/UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un OCABR nell'ambito del Network degli OMCL coordinato dall'EDQM.

Il Reparto esegue anche attività di sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino e di valutazione e riesame analitico dei vaccini ad esse correlati.

Il personale del Reparto emette, su richiesta dell'AIFA, pareri tecnici sui vaccini antipolio e antirotavirus, dopo valutazione della documentazione relativa alla qualità (processo produttivo e composizione) di questi vaccini, dei dossier di produzione e controllo presentati alle Autorità competenti per ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio o valutando le variazioni apportate al processo produttivo per i vaccini già in commercio.

L'attività di valutazione viene espletata nell'ambito di procedure a carattere nazionale, decentralizzate o di mutuo riconoscimento, centralizzate (EMA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL Network, Farmacopea Europea, EDQM e WHO.

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini antipolio. In particolare, il Reparto ha collaborato a studi internazionali promossi dall'EDQM e dalla WHO, per l'adozione, in alternativa al saggio di neurovirulenza su scimmia, di quello su topo transgenico per il recettore di poliovirus e sul saggio MAPREC (*Mutant Analysis by PCR and Restriction Enzyme Cleavage*), una PCR quantitativa che permette di valutare la frazione di virus retromutanti, potenzialmente neurovirulenti, presenti nelle sospensioni madri di vaccino. Il Reparto è coinvolto in diversi studi collaborativi per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

Il Reparto esegue, in collaborazione con il Ministero della Salute, il coordinamento della sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute in Italia, per il mantenimento dello status di Paese *polio-free*, secondo le direttive della WHO. Quale Laboratorio di referenza nazionale, esegue le indagini virologiche e sierologiche (per poliovirus e altri enterovirus) sui casi di paralisi flaccidi acute in Italia e di otto Paesi del sud-est europeo (Albania, Kosovo, Bosnia-Erzegovina, Malta, Grecia, Macedonia, Bulgaria, Serbia, Montenegro) e è impegnato nello sviluppo di metodiche innovative per l'identificazione rapida di poliovirus e altri enterovirus in campioni clinici e ambientali. Distribuisce materiale informativo e reagenti al network dei laboratori nazionali ed europei per la sorveglianza delle paralisi flaccide acute, e organizza riunioni scientifiche e corsi di formazione nel settore della sorveglianza.

Dal 2008, il Reparto coordina, in collaborazione con il Ministero della Salute, la rete di sorveglianza delle gastroenteriti da rotavirus in Italia per valutare l'epidemiologia molecolare dei rotavirus in età pediatrica in previsione della vaccinazione.

Il Reparto Vaccini virali partecipa anche a studi collaborativi internazionali e *proficiency* test organizzati dall'EDQM o dalla WHO per la verifica delle capacità analitiche del laboratorio e la messa a punto di nuovi metodi per la sorveglianza della poliomielite e delle gastroenteriti da rotavirus.

CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) viene istituito mediante *Gazzetta Ufficiale* n. 157 del 7/7/2008. La struttura si articola nei seguenti Reparti:

- Reparto Test genetici
  Identificazione di marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare; assicurazione di qualità dei test genetici.
- Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici
  Piattaforme innovative ad alto contenuto tecnologico per l'identificazione di marcatori molecolari per lo sviluppo di modelli biologici di patologie rare (*System Biology for Rare Deseases*) anche attraverso strumenti bioinformatici.
- Reparto Prevenzione, sorveglianza formazione e informazione
  Prevenzione delle malattie rare; Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR); codifica internazionale delle malattie rare; analisi delle fonti correnti e indagini socio-sanitarie. Elaborazione di linee guida diagnostico-terapeutiche. Formazione, documentazione, informazione a popolazione target e popolazione generale; Telefono Verde Malattie Rare (TVMR). Medicina narrativa.
- Reparto Farmaci orfani
  Sviluppo di modelli di sperimentazione clinica e medicina traslazionale, sorveglianza dei farmaci orfani; identificazione dei bisogni terapeutici e monitoraggio dell'accessibilità ai farmaci orfani.
- Reparto Reti europee e internazionali per le malattie rare.
  Promozione del processo di collaborazione europea e internazionale sulle malattie rare.

Resoconto attività 2014

Reparto Test genetici

- L'attività CEQ svolta presso il Reparto Test Genetici del CNMR è stata avviata nel 2001 e, fino al 2009, è stata finanziata da progetti di ricerca del Ministero della Salute. Dal 2009, tale attività è stata riconosciuta come "servizio reso a terzi" (*Gazzetta Ufficiale* n. 199 del 28/8/2009 serie generale); la partecipazione è aperta sia a laboratori pubblici che privati. Obiettivo di questa attività è quello di migliorare e standardizzare la qualità nei laboratori italiani di genetica medica che eseguono test genetici. Nell'arco del 2014, è stato concluso il IX turno di CEQ ed è stato avviato e concluso il X turno. Nel 2014 hanno partecipato e inviato i dati 109 laboratori i quali hanno aderito a uno o più dei sei schemi proposti (X-Fragile, Beta-Talassemia, Fibrosi Cistica, citogenetica prenatale, postnatale e oncologica); in particolare, hanno partecipato 69 laboratori agli schemi di genetica molecolare e 75 agli schemi di citogenetica. Qui di seguito in dettaglio le attività svolte durante l'anno:
  - gennaio: invio ai laboratori dei risultati del IX turno di Controllo Esterno di Qualità; in particolare sono state preparate e inviate 236 schede di valutazione che i partecipanti hanno ricevuto, tramite la web-utility, insieme ad una lettera generale.
  - Una lettera di accompagnamento è stata inoltre inviata ai laboratori che hanno ricevuto la valutazione di performance "insufficiente" nello schema di Beta Talassemia.

- gennaio-marzo: preparazione ed elaborazione dati CEQ 2013 per il Workshop tenutosi presso l'ISS il 7 marzo 2014; revisione dei criteri di valutazione, del manuale d'uso della piattaforma informatica del CEQ e modifiche alla web-utility.
- marzo-maggio: registrazione laboratori partecipanti al X turno di CEQ dei test genetici.
- giugno: apertura degli schemi e invio dei campioni ai laboratori partecipanti agli schemi di genetica molecolare; in particolare sono state inviate 384 aliquote di DNA genomico validato a 69 laboratori.
- luglio-settembre: chiusura scaglionata degli schemi.
- settembre-ottobre: valutazione da parte di cinque commissioni di esperti (una per ciascuno schema di genetica molecolare e due per la citogenetica-costituzionale e oncologica) dei dati inviati all'ISS dai partecipanti, dapprima via web e poi in ISS secondo i criteri di valutazione pubblicati sul sito del CNMR (http://www.iss.it/cnmr/tege/rili/cont.php?id=143&lang=1&tipo=15).
- novembre-dicembre: elaborazione e invio ai laboratori dei risultati del X turno di CEQ; in particolare, sono state preparate e inviate 238 schede di valutazione che i partecipanti hanno ricevuto insieme ad una lettera generale tramite la web-utility.

– Programma pilota di controllo esterno di qualità in genetica molecolare oncologica.
Nel 2014, è stato avviato un programma pilota di CEQ in genetica molecolare oncologica che include tre schemi retrospettivi per la diagnosi di poliposi adenomatosa familiare del colon, tumore ereditario della mammella e dell'ovaio e sindrome di Lynch. Nell'agosto 2014, è stato richiesto l'inserimento del programma in Genetica Molecolare Oncologica nel tariffario conto terzi dell'ISS con la tariffa 42.3. Qui di seguito in dettaglio le attività svolte durante l'anno:
  - giugno: riunione preliminare, in conference call, con due esperti nazioni che già collaboravano con il CEQ in genetica molecolare, per discutere la struttura, la composizione del gruppo di esperti e l'avvio del programma pilota di genetica molecolare oncologica.
  - luglio: riunione, in conference call, con il nuovo gruppo di esperti per la discussione e l'approvazione della struttura del programma pilota. Diffusione dell'informazione circa il programma pilota mediante invito a partecipare ai laboratori potenzialmente interessati.
  - settembre: ampliamento della piattaforma informatica del CEQ per l'apertura di una nuova area per il programma in genetica molecolare oncologica
  - ottobre 2014: riunione in conference call operativa per l'avvio del CEQ. Comunicazione di accettazione dell'iscrizione ai 23 laboratori selezionati.
  - novembre: avvio del CEQ con l'apertura di tre nuovi schemi di Genetica Molecolare Oncologica – Poliposi Adenomatosa Familiare del Colon; Tumore ereditario della mammella e dell'ovaio, sindrome di Lynch.
  - dicembre: elaborazione dell'area valutatori nella piattaforma informatica, chiusura degli schemi e apertura degli accessi ai valutatori per le valutazioni dei risultati. Organizzazione della prima riunione di valutazione che si è tenuta a gennaio 2015.

– Collaborazione con *Cytogenetics European Quality Assessment Service* (CEQAS).
Il CNMR collabora da anni con il CEQAS, sia a) al fine di armonizzare le strategie e i criteri di valutazione degli schemi di Controllo Esterno di Qualità in citogenetica, sia b) svolgendo attività di valutazione dei risultati dei laboratori partecipanti al CEQAS in citogenetica postnatale su sangue (www.ceqas.org).

– Collaborazione con *European Molecular Quality Assessment* (EMQN).
Il CNMR collabora da anni con l'EMQN, organizzazione europea che offre controlli esterni di qualità in genetica molecolare.

– Il Direttore del CNMR è membro del *Management Board.*

Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici

– Attività di ricerca

L'attività di ricerca svolta nel corso del 2014 nel Reparto è stata focalizzata all'individuazione di biomarcatori in alcune malattie rare e alla comprensione del loro ruolo nella regolazione dei *pathways* molecolari sottesi alle patologie in esame. La caratterizzazione di marcatori nuovi e/o più efficaci, attraverso lo sviluppo di nuovi approcci sperimentali che si avvalgano di tecniche innovative e ad alto profilo tecnologico, è di prioritaria importanza nelle malattie rare per arrivare a una diagnosi rapida che consenta di avviare il miglior trattamento terapeutico oggi disponibile. Tuttora, infatti, circa il 30% delle malattie rare manca di una diagnosi certa. In questo contesto, gli studi condotti nel Reparto hanno individuato come buoni candidati una classe emergente di molecole biologiche implicate nel controllo dell'espressione genica, i microRNA. In particolare, con la collaborazione di clinici e gruppi universitari, sono state oggetto di studio diverse patologie rare:

- Epatoblastoma: lo studio è il risultato della collaborazione con l'Ospedale Le Molinette di Torino, che ha fornito i campioni biologici (biopsie tissutali e sieri), e con il SIOPEL. Le analisi condotte dimostrano un ruolo del microRNA 483 nei soggetti affetti; durante l'anno sono stati raccolti e analizzati ulteriori campioni allo scopo di aumentare la casistica dei pazienti. Il progetto è stato finanziato nell'ambito del Programma di Collaborazione Italia-USA (scaduto il 30/6/2014).
- Labiopalatoschisi: Lo studio condotto su un campione di 111 pazienti affetti da labiopalatoschisi ha mostrato la presenza di varianti polimorfiche nella sequenza codificante il miR-140, differentemente rappresentate nei pazienti rispetto ai controlli. Uno studio di GWA è stato condotto allo scopo di monitorare la frequenza delle varianti polimorfiche nella popolazione di controllo. Lo studio è condotto in collaborazione con: Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università "Sapienza", Roma; Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università Sapienza di Roma; Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica, Università di Ferrara.
- Osteocondroma multiplo: lo studio è condotto in collaborazione con l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, nell'ambito di un progetto finanziato dal Ministero della Salute, Bando Malattie Rare (RF-IOR-2008-1257671). I risultati di questo studio indicano che l'espressione di alcuni microRNA (miR-21, miR-140, miR-145, miR-199a, miR-451, miR-483) è alterata in un campione di pazienti affetti da osteocondromi multipli rispetto al normale tessuto cartilagineo; ulteriori indagini sono in corso per la validazione dei risultati ottenuti.

Molte malattie rare presentano, associate a sintomatologie più specifiche, deficit cognitivi e neurologici. L'attività di ricerca del Reparto si è pertanto focalizzata, nello specifico, sul coinvolgimento del sistema nervoso in malattie rare, quali la distrofia muscolare di Duchenne. Mutazioni della distrofina causano la distrofia muscolare ma colpiscono anche il sistema nervoso centrale, ivi compreso il processamento dell'informazione visiva nella retina. In particolare, sono attualmente in corso studi sul ruolo del complesso di proteine associate alla distrofina e dei loro partner di interazione nel sistema nervoso, volti a comprendere i meccanismi molecolari alla base dei deficit cognitivi che si manifestano in questa patologia. Fra i partner di interazione di una delle proteine del complesso, la distrobrevina, particolare interesse riveste una proteina, la disbindina, identificata recentemente come il prodotto di uno dei putativi geni di suscettibilità alla schizofrenia. Mutazioni nel gene della disbindina sono alla base di una malattia rara, la sindrome di Hermansky-Pudlak, che si manifesta con un'alterata biogenesi di organelli simili ai

lisosomi. Nel corso del 2014, sono proseguiti gli studi sul ruolo funzionale della disbindina nella retina. In collaborazione con colleghi del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze dell'ISS, sono stati inoltre condotti studi di espressione genica attraverso microarray nella leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali (MLC) in cellule di glioblastoma over-esprimenti la proteina MLC1 wild type e mutata. Nel corso dell'anno, è iniziata una collaborazione con colleghi del Dipartimento AMPP dell'ISS, sulla DNA glicosilasi MUTYH, un enzima coinvolto nel riparo del danno ossidativo al DNA. Mutazioni bialleliche sul gene MUTYH determinano una predisposizione familiare al cancro colon-retto (*MUTYH-Associated Polyposis*, MAP).

- Registro Italiano Fibrosi Cistica
  Il Reparto ha partecipato alle attività di gestione e coordinamento del registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC). In particolare, è stato organizzato uno specifico controllo di qualità per verificare la correttezza dei dati inseriti dai 28 centri Regionali fibrosi cistica (modello successivamente esportato in Europa al Registro FC Europeo). È stato elaborato il report annuale del RIFC che sarà sottomesso (febbraio 2015) alla rivista scientifica peer review *Epidemiologia e Prevenzione*. Il Reparto ha inoltre partecipato alle attività del Board del Registro Europeo Fibrosi Cistica partecipando ad entrambi gli incontri, a Leuven (Belgio) e Gothemburg (Svezia). In particolare, si è concordata l'adozione del nuovo software europeo che verrà resa funzionalmente operativa a partire dal 2015 (inserimento dei dati dei pazienti relativi al 2011-13).
- Attività istituzionale
  - Elaborazione risposte ad interrogazioni parlamentari.
- Attività di tipo normativo in qualità di rappresentante Italiano al Comitato per i Farmaci Orfani (COMP) presso l'EMA.
- Attività di formazione
  - Addestramento all'attività sperimentale e supervisione nell'ambito del lavoro di tesi di studenti universitari italiani e stranieri, che hanno contribuito alla realizzazione delle analisi dei livelli di espressione di microRNA in selezionate malattie rare (epatoblastoma e osteocondromi);
  - partecipazione a diversi convegni (in qualità di relatori) e a corsi di formazione (in qualità di docenti);
- Congressi/workshop/board meeting
  - In occasione del Semestre di presidenza Italiana della UE, il personale del Reparto, in qualità di Rappresentante Italiano al COMP e SAWP (EMA), ha partecipato all'organizzazione degli eventi presso l'AIFA [Informal meeting SAWP-PDCO (16-17 ottobre 2014) e 1° meeting congiunto CHMP-CAT-COMP (29-30 ottobre 2014)].
  - European Molecular Genetics Quality Network (EMQN)
  - Il personale del Reparto ha partecipato alle riunioni del Management Board dell'EMQN a Leiden (novembre 2014) e Copenaghen (aprile 2014).
  - 3rd International Workshop Rare Disease And Orphan Drug Registries
  - Organizzazione di EPIRARE il 24 e 25 novembre 2014.

Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione

- Prevenzione primaria delle Malformazioni Congenite
  Il CNMR, nel 2014, ha proseguito il proprio programma di promozione della supplementazione periconcezionale dell'acido folico per le prevenzione dei Difetti del Tubo Neurale (il CNMR coordina dal 2004 il "Network italiano promozione acido folico"). Allo stesso tempo, ha avviato una serie di attività di prevenzione primaria delle malformazioni congenite a più ampio spettro. Questa attività, sviluppata con la

partecipazione del CNMR come coordinatore del work package "Primary prevention" della *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT) *Joint Action* 2011-2013, ha portato alla pubblicazione delle Raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite:

- EUROCAT (2013), EUROCAT Special Report: Primary Prevention of Congenital Anomalies in European Countries, EUROCAT Central Registry, University of Ulster [December 2013];
- Taruscio D *et al.* European recommendations for primary prevention of congenital anomalies: a joined effort of EUROCAT and EUROPLAN projects to facilitate inclusion of this topic in the National Rare Disease Plans. Public Health Genomics. 2014;17(2):115-23.

A livello nazionale, le attività sulla prevenzione primaria di malformazioni congenite sono state implementate attraverso il progetto "Valutazione del rischio riproduttivo in aree a forte pressione ambientale (RISCRIPRO_SENTIERI) – Programma CCM 2012". Nell'ambito del progetto il CNMR, come coordinatore dell'UO 3:

- ha redatto il capitolo "Malformazioni congenite" per la "Relazione sullo Stato di Salute del Paese 2012-2013" (http://www.rssp.salute.gov.it/) pubblicata dal Ministero della Salute nel 2014;
- ha proseguito il lavoro statistico incluso nel PSN 2014-2016 del Sistema Statistico Nazionale (SISTAN) come Statistica da fonte amministrative (SDA) "Integrazione delle fonti di dati per la stima e analisi delle malformazioni congenite".

– Prevenzione secondaria di malattie rare

Il CNMR ha portato avanti diverse attività connesse allo screening neonatale esteso delle malattie metaboliche ereditarie per la prevenzione secondaria di malattie rare. Queste attività sono state sviluppate in stretta connessione con il Progetto CCM "Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse regioni - Programma CCM 2011":

- partecipazione alle attività del Gruppo di lavoro Agenas per la "Elaborazione di linee guida cliniche per l'individuazione di protocolli applicativi per lo screening neonatale esteso";
- partecipazione al Gruppo di lavoro Ministeriale (nominato dal Ministero della Salute) per la stesura del Decreto Ministeriale sullo screening neonatale esteso;
- contributo alla definizione del pannello di patologie metaboliche congenite da includere nello screening neonatale esteso funzionale alla emanazione del decreto ministeriale, di cui sopra;
- progettazione e preparazione, in collaborazione con il Gruppo FAD dell'URE-ISS, di un corso e-learning accreditato ECM per 5000 utenti sullo screening neonatale esteso (apertura prevista del corso primo trimestre 2015).

– Linee guida

Le attività realizzate nel corso del 2014 sono state articolate come segue:

- lavori di sviluppo della linea guida "Diagnosi e monitoraggio della polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi";
- attività di coordinamento di "RARE-Bestpractices – Platform for sharing best practices for the management of rare diseases", progetto quadriennale finanziato nell'ambito del Settimo Programma Quadro dell'Unione Europea, che coinvolge 15 istituzioni di 9 Paesi europei. Al network si sono aggiunti nel ruolo di associate partner: *l'American Society of Ematology* e il *Murdoch Children Research Institute*, Australia.

- Registro Nazionale Malattie Rare
  Durante questo periodo, sono state realizzate attività di aggiornamento tecnologico della struttura informatica del RNMR; avvio di nuovi registri di patologia specifica con finalità di ricerca e integrazione dei dati del RNMR con i flussi amministrativi correnti. In particolare, il RNMR partecipa alle attività del PSN 2014-2016 e queste attività prevedono l'integrazione dei dati del RNMR con due flussi informativi: Indagine su Decessi e Cause di morte (Titolare: ISTAT) e Dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati (Titolare: Ministero della Salute).
- RD-Connect e Registri
  Nel 2014, vi è stata una intensa attività Nazionale e internazionale, soprattutto europea, grazie all'attività dei registri e di progetti come RD-Connect (www.rd-connect.eu), al suo secondo anno di attività, il cui meeting annuale del 2014 si è tenuto ad Heidelberg (DE). Successivamente al meeting annuale, vi è stato a luglio 2014 a Marsiglia il secondo Jamboree di RD-Connect focalizzato su analisi e prioritizzazione delle varianti per l'identificazione di mutazioni causative di malattia.
  Tra i diversi obiettivi raggiunti nel 2014:
  - creazione di un catalogo online di registri e biobanche rilevanti per le malattie rare,
  - redazione di linee guida per il consenso informato dei pazienti-donatori iscritti nei registri e nelle biobanche che partecipano al progetto;
  - definizione di procedure operative standard per la registrazione di pazienti senza una diagnosi genetica chiara.

  Per il raggiungimento di questi obiettivi, nel 2014, sono stati organizzati i seguenti eventi:
  - Workshop sul consenso informato nell'era del data sharing globale;
  - EPIRARE Workshop National Registries of Rare Diseases (04-05.03.14, ISS, Roma);
  - First International Rare and Undiagnosed Diseases Conference (29.09.14, ISS, Roma);
  - Workshop sul data linkage e l'uso delle ontologie (26- 27.11.14, Hotel Globus, Roma);
  - 2° International Summer School on Rare Diseases and Orphan Drug Registries (17-19.09.2014, ISS, Roma);
  - EPIRARE, *3rd International Workshop RARE DISEASE AND ORPHAN DRUG REGISTRIES*. National Center for Rare Diseases, Istituto Superiore di Sanità, (24-25.11.14, ISS, Roma).
- EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plans Development)
  Progetto europeo per lo sviluppo di piani nazionali e strategie per le malattie rare, co-finanziato dalla Commissione Europea (DG-SANCO) e coordinato dal CNMR (www.europlanproject.eu). Attualmente nella sua seconda fase (2012-2015), il progetto è parte dell'EUCERD Joint Action ed ha l'obiettivo di supportare tecnicamente e scientificamente gli Stati membri nell'elaborazione e implementazione di piani nazionali e strategie. Nel 2014, proseguendo le attività di *capacity building* iniziate nel 2013, sono stati realizzati a) uno studio pilota sull'uso dei *Core Indicators* elaborati nell'ambito di EUROPLAN nel 2013 e adottati come Raccomandazione da EUCERD; b) incontri presso gli Stati Membri (SM) per identificare i bisogni specifici (debrief sessions) e relative proposte di azioni; c) supporto agli SM per l'approfondimento di temi specifici relativi all'implementazione di PN/S. In tema di registri nazionali, è stato promosso il sostegno alla partecipazione di rappresentanti degli SM alla II International Summer School - Rare disease and orphan drug registries, organizzata dal CNMR; in tema di Centri di expertise, personale CNMR ha attivamente partecipato ad eventi realizzati presso diversi SM; d) organizzazione di workshops dedicati ai rappresentanti dei Ministeri della Salute degli SM, sulle attività di capacity building, sulle politiche di coesione, sui fondi strutturali e sugli European Reference Network (conducendo uno studio conoscitivo sulle reti già

esistenti), in collaborazione con esperti della Commissione Europea. La conoscenza del tema dei fondi strutturali è stata promossa anche a livello nazionale, in collaborazione con esperti del Dipartimento per lo Sviluppo e la Coesione Territoriale, il Ministero della Salute, le Regioni e le Associazioni di pazienti con malattie rare. Sul piano della comunicazione, è continuato l'aggiornamento del sito ed è stato creato un account Twitter dedicato. Nell'ambito del Semestre europeo di Presidenza Italiana, è stata realizzata la brochure *Rare Diseases. Three benefits from international cooperation*" (http://www.iss.it/binary/publ/cont/Rare_diseases.pdf), distribuita nel corso dell'evento *International Conference-Rare Diseases: EuropÈs Challenges* (31.10.14, Camera dei Deputati, Roma).

- Formazione

  Da diversi anni, il CNMR progetta e sperimenta modelli di intervento formativo nell'ambito delle malattie rare, per professionisti dell'ambito sanitario (in particolare MMG e PLS) e sociale, pazienti e loro familiari, oltre a partecipare su invito a numerosi corsi e convegni organizzati da terzi. Tra le attività realizzate nel 2014, in collaborazione con la Fondazione W Ale, il CNMR ha organizzato il corso "Le malformazioni vascolari congenite: dal sospetto diagnostico alla comunicazione efficace" e, continuando le attività intraprese nel 2013, il corso di formazione per gli operatori della helpline della Fondazione, un servizio di assistenza telefonica di supporto per angiomi e malformazioni vascolari. Attività di formazione sono state realizzate e illustrate nell'ambito dei diversi progetti (es. Second International Summer School on Rare Diseases and Orphan Drug Registries, prevenzione secondaria di malattie rare).

- Informazione

  L'informazione è veicolata tramite più canali, al fine di raggiungere il maggior numero di cittadini (pazienti e familiari, operatori sanitari, sociali e socio-sanitari), come il TVMR e il sito web www.iss.it/cnmr.

  TVMR (800.89.69.49): istituito nel febbraio 2008, servizio di orientamento e informazione, gratuito da telefoni fissi e cellulari, attivo dal lunedì al venerdì, ore 9:00-13:00). Un'èquipe multidisciplinare, costituita da psicologi e medici, accoglie e risponde alle richieste su malattie rare, centri/presidi di diagnosi e cura per malattie rare, malattie senza diagnosi, esenzioni, sperimentazioni cliniche, associazioni di pazienti, invalidità e disabilità. I destinatari del servizio sono persone con malattia rara e loro familiari, medici e operatori sanitari, sociali e socio-sanitari e popolazione generale. Nel 2014, sono pervenute 2.113 richieste di informazioni (su un totale di 19.063 dal 10.03.08 al 31.12.14).

  Nel corso del 2014, l'équipe del TMVR è stata impegnata nelle seguenti attività:

  - elaborazione schede per singole malattie rare, comprendenti presidi, articoli scientifici, sperimentazioni cliniche, associazioni di pazienti;
  - elaborazione schede di malattie rare per pareri, interrogazioni parlamentari;
  - monitoraggio normativa e implementazione database dei presidi della rete nazionale malattie rare;
  - monitoraggio e implementazione database associazioni di pazienti;
  - aggiornamento informazioni siti dedicati a presidi, associazioni di pazienti, medicina narrativa del portale web www.iss.it/cnmr;
  - attività di informazione (incluse richieste per i media) e formazione in corsi e convegni sul territorio nazionale, in collaborazione con enti, istituzioni e associazioni di pazienti;
  - attività di ricerca sui bisogni informativi nell'ambito delle malattie rare. Dal 2012, il TVMR è membro dello *European network of email and telephone help lines for rare diseases*, coordinato da EURORDIS; contribuendo alla survey pubblicata nel 2014 [Houyez

F, Sanchez de Vega R, Brignol TN, Mazzucato M, Polizzi A. *A European network of email and telephone help lines providing information and support on rare diseases: results from a 1-month activity survey.* Interact J Med Res. 2014 May 5;3(2)].

– Medicina narrativa

Dal 2005, il CNMR promuove lo studio e la diffusione della medicina narrativa nell'ambito delle malattie rare, conducendo una serie di attività, nazionali e internazionali, all'interno del "Laboratorio nazionale di medicina narrativa" (Referente: Dott.ssa Amalia Egle Gentile). La medicina narrativa può essere uno strumento utile, che offre l'opportunità di pensare e affrontare le malattie, rare e croniche, in termini di disease, illness, e sickness e, in tal senso, ben si colloca nell'ambito di un "approccio globale" di sanità pubblica in grado di rispondere ai bisogni delle persone con malattie rare.

Nel 2014, nell'ambito delle attività condotte nel Laboratorio, concernenti documentazione, ricerca, comunicazione e formazione, il personale del CNMR:

- ha promosso e celebrato nel 2014 la Conferenza di Consenso "Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative", in collaborazione con colleghi dell'ISS (CNE-Epidemiologia clinica e linee guida; Settore Documentazione; Ufficio Stampa) e molteplici soggetti della comunità scientifica e della società civile. Il documento preliminare delle linee di indirizzo, destinate ad operatori sanitari, sociali e socio-sanitari, è stato diffuso durante il *Second International Congress Narrative Medicine and Rare Disease*, organizzato dal CNMR (13.06.14, Roma). La documentazione dell'evento, unitamente alle relazioni degli esperti e la rassegna stampa sono disponibili nella sezione "medicina narrativa" del sito del CNMR (www.iss.it/cnmr).
- attività di informazione e formazione, con la partecipazione, su invito, a numerosi convegni (in qualità di relatori) e corsi di formazione e workshop (in qualità di docenti);
- *Story Telling on Record* (S.T.o.Re.).Progetto di partenariato europeo, finanziata nell'ambito del programma di apprendimento permanente (LLP, Partenariati multilaterali Leonardo da Vinci, agosto 2013-luglio 2015). Il progetto (www.storeproject.eu), coordinato dal CNMR (Responsabile scientifico: Dott.ssa Amalia Egle Gentile), coinvolge 7 partner provenienti da 6 Paesi e prevede quattro incontri dei partner e una conferenza finale in Italia. L'obiettivo è progettare una ricerca-azione che comprenda: a) la formazione dei partecipanti, dando loro le conoscenze e le competenze necessarie per progettare, testare e formare le persone nell'uso delle cartelle cliniche integrate (IMRs), e b) l'organizzazione di corsi sull'uso di IMRs per il personale del sistema sanitario. Nel corso del 2014, a) è stata condotta la ricerca in letteratura riguardante l'integrazione della storia scritta dal paziente nella cartella clinica, i cui risultati sono stati presentati nell'ambito del *Second International Congress Narrative Medicine and Rare Diseases*, organizzato dal CNMR, e b) è iniziata la ricerca sul campo, finalizzata ad individuare esperienze concrete di progettazione e utilizzo di tali strumenti.

Nel 2014, il personale del Laboratorio, in collaborazione con colleghi del CNMR e di altri Dipartimenti e Uffici dell'ISS, ha contribuito in attività di progettazione, realizzazione e divulgazione per:

- il Progetto speciale "Il Volo di Pegaso" (www.iss.it/pega/);
- il Progetto "Con gli occhi tuoi" (www.congliocchituoi.salute.gov.it).

Reparto dei Farmaci orfani

– Progetto scientifico per un database nazionale per l'emoglobinuria parossistica notturna

Per approfondire le conoscenze epidemiologiche e cliniche su tale patologia, considerato il limitatissimo numero di casi, lo strumento scientificamente più idoneo è quello di un

database nazionale che possa raccogliere dati epidemiologici e clinici dei pazienti da tutti i centri di diagnosi e cura presenti sul territorio nazionale. Ciò consentirà di effettuare analisi statistiche, epidemiologiche e di correlazione genotipo-fenotipo che saranno alla base di un notevole approfondimento delle conoscenze cliniche, scientifiche e terapeutiche, nonché l'individuazione dei più significativi fattori prognostici.
Ad oggi sono stati inseriti i dati di 105 pazienti provenienti da 10 centri: Firenze, Milano (2), Napoli, Roma, Vicenza, Verbania, Emilia-Romagna.

- Progetto *Clinical history and long-term cost-effectiveness of Enzyme Replacement Therapy (ERT) for Gaucher Disease in Italy* finanziato dal Ministero della Salute. Nell'ambito di questo progetto è stato sviluppato, tra febbraio e giugno 2013, il database per la raccolta dei dati retrospettivi dei pazienti volto alla valutazione dell'uso della terapia enzimatica sostitutiva. Contemporaneamente è stato stilato il manuale per la compilazione delle schede. L'installazione sul server ISS dell'applicativo GAUCHER è stata completata il 30 maggio 2013. Le utenze definitive per i centri sono state attivate a metà giugno ed è cominciata la fase per l'inserimento dei dati da parte dei centri aderenti al progetto che hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione dalle rispettive aziende (Torino, Firenze e Udine).
- *E-rare2*. Nell'ambito del progetto, finanziato nell'FP7, di cui il Centro Nazionale è partner fin dal 2006, è stato condotto uno studio sui sistemi di finanziamento della ricerca sulle malattie rare nei Paesi europei e non.
- Ricerca Sperimentale
  - Progetto Ricerca Finalizzata 2009: Role of protein misfolding in the pathogenesis of Niemann-Pick C disease: a possible therapeutic target.
  - Progetto Italia USA 2010: Mechanisms of Neuronal Death in Niemann-Pick C Disease: from Molecules to Clinic.
  - Progetto Ricerca Triennale ISS: Ruolo di SHOC2 WT e SHOC2 S2G nella proliferazione e nel differenziamento delle cellule neuronali.
- Attività istituzionali
  - Risposta a 15 Interrogazioni Parlamentari.
  - Contributo ad un Atto della Camera.
  - Relazione sull'ammissibilità della sperimentazione clinica ai sensi del DPR 439 /2001, del DL.vo 211/2003 e del DL.vo 200/2007.

Descrizione dei Reparti

Reparto Farmaci orfani

- Ricerca Sperimentale
  La ricerca sperimentale del Reparto Farmaci Orfani si è svolta nell'ambito dei seguenti progetti:
  - Progetto Ricerca Finalizzata 2009: Role of protein misfolding in the pathogenesis of Niemann-Pick C disease: a possible therapeutic target.
  - Progetto Italia USA 2010: Mechanisms of Neuronal Death in Niemann-Pick C Disease: from Molecules to Clinic.
  - Progetto Ricerca Triennale ISS: Ruolo di SHOC2 WT e SHOC2 S2G nella proliferazione e nel differenziamento delle cellule neuronali.

- Progetto scientifico per un Database Nazionale per l'Emoglobinuria Parossistica Notturna. Per approfondire le conoscenze epidemiologiche e cliniche su tale patologia, considerato il limitatissimo numero di casi, lo strumento scientificamente più idoneo è quello di un database nazionale che possa raccogliere dati epidemiologici e clinici dei pazienti da tutti i centri di diagnosi e cura presenti sul territorio nazionale. Ciò consentirà di effettuare analisi statistiche, epidemiologiche e di correlazione genotipo-fenotipo che saranno alla base di un notevole approfondimento delle conoscenze cliniche, scientifiche e terapeutiche, nonché l'individuazione dei più significativi fattori prognostici. Ad oggi, sono stati inseriti 123 pazienti provenienti da 14 centri: Firenze, Milano (2), Napoli, Roma, Vicenza, Verbania, Emilia-Romagna. Nel corso dell'anno 4 nuovi centri hanno aderito al Database.
- Progetto: *Clinical history and long-term cost-effectiveness of Enzyme Replacement Therapy* (ERT) for Gaucher Disease in Italy finanziato dal Ministero della Salute.
  Nell'ambito di questo progetto è stato precedentemente sviluppato il database per la raccolta dei dati retrospettivi dei pazienti volto alla valutazione dell'uso della terapia enzimatica sostitutiva.
  Durante l'anno si è concluso l'inserimento dei dati da parte dei centri aderenti al progetto ed è stata sviluppata l'interfaccia web per l'inserimento dei questionari prospettici. Il progetto si è concluso.
- *E-rare2* (www.erare.eu). Nell'ambito del progetto *E-Rare2*, è stato scritto un report con i risultati ottenuti nell'ambito dello studio condotto precedentemente per analizzare i sistemi di finanziamento della ricerca sulle malattie rare (in cfr con la ricerca biomedica) nei vari Paesi europei e non.
- Inoltre, è stato organizzato a Roma il meeting finale del progetto in cui sono stati presentati i risultati ottenuti dai vari *workpackage* durante tutto il progetto (30 ottobre 2014, ISS, Roma).

– Attività istituzionali
  - Designazione esperto per Site Visit Commissione Ministero Salute in ordine al procedimento di conferma del carattere scientifico dell'Istituto Neurologico Casimiro Mondino 22 aprile 2014.
  - Relazione sull'ammissibilità dell'emendamento sostanziale alla sperimentazione clinica ai sensi del DPR 439/2001, del DL.vo 211/2003, del DL.vo 200/2007 e della Legge 189/2012. Numero di protocollo ISS: 29500(14)-CMS.21-1170 *A Phase I study of intra-parenchymal hepatic injection of Human liver Stem Cells (HLSC), in patients suffering from liver-based inborn metabolic diseases causing life-threatening neonatal-onset of hyperammoniemic encephalopathy*".

Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici

Il Reparto svolge attività di ricerca volta all'individuazione di marcatori biologici nelle malattie rare. La caratterizzazione di marcatori nuovi e/o più efficaci, attraverso lo sviluppo di nuovi approcci sperimentali che si avvalgano di tecniche innovative e ad alto profilo tecnologico, è di prioritaria importanza per una rapida diagnosi nelle malattie rare. Ad oggi, infatti, circa il 30% delle malattie rare manca ancora di una diagnosi certa. Il Reparto di Marcatori Molecolari e Sistemi Biologici del Centro Nazionale Malattie Rare è coinvolto in numerosi progetti di ricerca, che prevedono la collaborazione con clinici e gruppi universitari.

Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione

Il Reparto ha una composizione di personale costituita da medici, biologi, psicologi, esperti in comunicazione socio-assistenziale, con competenze in counseling, salute pubblica e management delle malattie rare, malformazioni congenite e screening neonatale esteso, che consente lo sviluppo di molteplici attività nell'ambito della prevenzione, epidemiologia, linee guida e gestione di progetti collaborativi complessi. L'attività è rivolta in particolare alla gestione di progetti nazionali e internazionali, informazione, comunicazione e formazione.

Reparto Test genetici

La missione del Reparto consiste nell'identificare marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare e nel migliorare la qualità dei test genetici utilizzati nella pratica clinica. L'attività del Reparto è principalmente focalizzata sul Controllo Esterno di Qualità dei Test Genetici.

L'uso dei test genetici, in questi ultimi anni, è stato introdotto rapidamente dal laboratorio di ricerca alla pratica clinica.

Il CNMR dell'ISS dedica da tanti anni un particolare attenzione a questa tematica sia mediante la partecipazione attiva a Gruppi di lavoro nazionali e internazionali (*Cytogenetics European Quality Assessment scheme*, *European Molecular Quality Network*, OECD), sia realizzando nel 2001 il Programma Nazionale di Assicurazione di Qualità dei test genetici.

Tale programma comprende schemi di citogenetica classica, diagnosi prenatale, postnatale e oncologica, e di genetica molecolare (gene APC, beta-talassemia, X-Fragile e fibrosi cistica) (http://www.iss.it/cnmr/tege/index.php?lang=1).

Nel 2009 la suddetta attività di controllo dei test genetici è stata riconosciuta come servizio reso a terzi a pagamento (DPR del 23/7/2009 pubblicato su *Gazzetta Ufficiale* n.199 del 28/8/2009) e la partecipazione è aperta sia a laboratori pubblici che privati.

ORGANISMO NOTIFICATO PER I DISPOSITIVI MEDICI E LA VALUTAZIONE DEI COSMETICI (ONDICO)

L'Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici (ONDICO) è stato istituito in base alla deliberazione n. 7 del CdA dell'ISS del 26/5/2011.

In relazione alla propria missione istituzionale incentrata su "Valutazione e certificazione", "Attività tecnico scientifica" e "Formazione", l'ONDICO opera su varie tematiche di interesse per la salute pubblica, svolgendo attività nell'ambito di:

- Certificazione di dispositivi medici ai sensi della Direttiva 93/42/CEE. La certificazione CE, rilasciata a seguito di valutazioni tecnico-scientifiche, è l'autorizzazione che consente la commercializzazione dei dispositivi medici in tutti i Paesi della UE, essendo l'ISS Organismo Notificato dal Governo Italiano alla CE. Vengono curati gli scambi di informazioni ed esperienze con altri Organismi Notificati così come sollecitato dalla Direttiva e vengono curati i rapporti con le Associazioni di Categoria. Vengono organizzati eventi formativi sul settore dei dispositivi medici.
- Il Centro Nazionale ONDICO non svolge attività relativa ai dispositivi impiantabili attivi nè alle valvole cardiache.
- Attività di ricerca nei settori della contraffazione cosmetica, cosmetotessili, cosmetici per animali, assorbenti, e relative pubblicazioni.
- Valutazione di problematiche connesse ai prodotti utilizzati presso centri estetici e centri per la cura del corpo, nonché ai settori di grande rilevanza non ancora oggetto di specifici regolamenti, quali: tatuaggi, piercing, prodotti per innesti sottocutanei.
- Supporto al Ministero della Salute in merito a problematiche riguardanti prodotti quali cosmetici, e dispositivi utilizzati anche nel settore veterinario, integratori alimentari e farmaci in situazioni di border line con i dispositivi medici.
- Formazione interna ed esterna mirata alle strutture sanitarie, alle Università, alle Scuole di Specializzazione e Istituti di formazione.

L'ONDICO è articolato in tre settori:

- Settore I. Organismo Notificato per i dispositivi medici (O.N. 0373)
- Settore II. Unità di Valutazione Cosmetici (UNIVACO)
- Settore III. Prodotti di interesse per la salute pubblica (tatuaggi e *piercing*).

Resoconto attività 2014

Settore I

- Attività connesse agli adempimenti previsti dall'ONDICO come sezione dell'Organismo Notificato e sulle problematiche dei dispositivi medici:
  - Certificazioni di circa 280 aziende di fabbricanti di dispositivi medici previe visite ispettive e dei relativi prodotti a seguito di valutazioni dei fascicoli tecnici (circa 1000-1500). Nel periodo gennaio - dicembre 2014 sono pervenute all'ONDICO 711 nuove richieste di certificazioni CE e sono stati emessi 674 certificazioni CE (attività tariffata) e 146 approvazioni di modifiche (attività tariffata). L'ONDICO ha svolto 148 verifiche ispettive in Italia e all'estero (attività tariffata). Tutte queste attività dell'ONDICO si sono svolte sulla base del sistema di gestione della Qualità. Nel marzo 2014 la sezione

ONDICO è stata ispezionata dagli ispettori del Ministero della Salute che hanno verificato l'intero sistema di Qualità.

- Attività di formazione e aggiornamento di ispettori e valutatori presso strutture Sanitarie, Università, Scuole di formazione ecc.
- Partecipazione a riunioni e commissioni presso il Ministero della Salute (Commissione Pubblicità) e in ambito Europeo;
- Svolgimento di attività di docenza presso università, società scientifiche e strutture sanitarie.
- Svolgimento di attività di studio nell'ambito delle convenzioni stipulate fra ISS e Ministero della Salute. In particolare, sono proseguite le attività delle 10 convenzioni già in essere nel 2013, anche in collaborazione le università di Milano e Catania.
- Sono stati avviati gli studi su 2 nuove convenzioni stipulate nel 2013.
- Sono state elaborate pubblicazioni scientifiche sui dispositivi medici.
- Nell'ambito di una specifica convenzione ISS/Ministero della Salute è stata svolta una giornata di formazione per operatore di centri estetici.

Settore II

– Attività connesse agli adempimenti previsti dal Centro Nazionale ONDICO come unità cosmetica.

Nel 2014 è proseguita l'attività iniziata nel 2013 dei gruppi di ricerca con personale interno ed esterno all'ISS sui settori i quali: contraffazione cosmetica, pubblicità cosmetica, cosmetotessile, prodotti cosmetici per animale, assorbenti igienici.

I risultati sono stati oggetto di pubblicazioni scientifiche, su riviste nazionale e internazionali, e di materiale divulgativo.

È continuata l'attività di cosmetovigilanza, svolta anche in collaborazione con altre strutture di questo Istituto, nel corso della quale sono state valutate diverse sostanze allergeniche e a potenziale attività allergogenica emergente.

Sono stati analizzati assorbenti igienici femminili, le cui valutazione chimiche e microbiologiche saranno oggetto di pubblicazioni. È stato, altresì, eleborato un questionario sulle norme igieniche che darà luogo ad una brochure informativa.

È stato elaborato un questionario sull'uso consapevole del cosmetico rivolto agli studenti per individuare abitudini errate che possono determinare reazioni avverse. In collaborazione con l'Università Cattolica di Roma è stato organizzato il Seminario "Controllo dei prodotti Cosmetici".

È stata svolta attività di studio in collaborazione con l'APPA di Bolzano e l'Università di Camerino, sui cosmetici per animali.

Settore III

– Prodotti di interesse per la salute pubblica: tatuaggi, trucco permanente e piercing.

L'attività di studio e di ricognizione relativamente ai tatuaggi e trucco permanente si è estesa al livello europeo. La designazione di esperto in ambito europeo per la sicurezza dei tatuaggi del responsabile della sezione ha consentito la partecipazione al meeting del *Consumer Safety Network* (CSN), *Subgroup Tattoos* a Bruxelles il 23/6/2014, e al successivo incontro JRC di Ispra l'11/11/2014 in cui, a seguito di un confronto tra le diverse esperienze nazionali si è riscontrato ampio consenso sulla necessità di una regolamentazione europea. È stata creata una rete di ricerca con personale interno ed esterno all'ISS.

Sono stati effettuati approfondimenti sulle attività di tatuaggio e PMU di interesse del MISE e dei citati organismi europei. È stata commissionata un'indagine su: incidenza, età della popolazione tatuata, stili di vita, rischi e loro identificazione. Sulle tematiche citate,

il Centro svolge attività di consulenza su quesiti formulati da ASL e da operatori del settore.

- Formazione.
  È stato avviato un programma di formazione volto anche a replicare l'evento formativo per iniziative sul territorio, con la realizzazione di un Corso pilota il 15/5/2014, presso la ASL RME, finalizzato all'organizzazione del primo Corso Nazionale dal titolo Autorizzazione, controllo e vigilanza nell'ambito delle attività di tatuaggio e trucco permanente, destinato a operatori dell'SSN e di altri enti, che si è svolto in ISS il 19/6/2014.
  Il Centro ha partecipato, con docenze, ai seguenti eventi:
  - La Donna e il suo seno: per un sorriso senza disagio - Roma International Estetica 2014;
  - Privilegiare in sicurezza la qualità di vita del paziente oncologico - Esthetiring Cosmoprof 2014;
  - XXXV Congresso Nazionale SIME - Sezione: Tatuaggi: allergie, rischi e legislazione e Sezione: La medicina estetica palliativa, tenutosi a Roma il 23 maggio 2014;
  - 4° Corso Nazionale di dermopigmentazione in senologia tenutosi a Treviso presso Az. ULSS 9/LILT a ottobre 2014.

Attività per convenzioni e progetti di ricerca

Si è conclusa la Convenzione ISS/Ministero Salute "Elaborazione di linee guida per la progettazione, lavorazione e utilizzo di glucometri e auto iniettori di medicinali". Nella relazione finale, contenente linee di indirizzo a supporto della progettazione, realizzazione e utilizzo dei dispositivi, sono stati approfonditi aspetti tecnologici e criticità.

Conclusa anche la Convenzione ISS/Ministero Salute "Studio dei rischi connessi alle pratiche di utilizzo dei tatuaggi come dispositivi medici". La relazione finale è incentrata sulle conoscenze nel settore utili alla formazione del personale coinvolto e all'individuazione di un profilo professionale specifico.

CENTRO NAZIONALE SANGUE

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) è stato istituito presso l'ISS con DM del 26/4/2007, ai sensi dell'art. 12 della Legge 21 ottobre 2005 n. 219 recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati". Il Comitato Direttivo, presieduto dal Direttore del Centro medesimo, è composto dal Presidente dell'ISS, da tre responsabili delle strutture di coordinamento intraregionale e interregionale indicati dalla Conferenza Stato-Regioni e da tre rappresentanti delle associazioni e federazioni di donatori volontari di sangue. D'intesa con il Comitato Direttivo e con la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale, il CNS svolge funzioni di coordinamento e di controllo tecnico scientifico in materia di attività trasfusionali come disciplinato dalla Legge 219/2005 allo scopo di conseguire a) l'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati, b) i più alti livelli di sicurezza sostenibilmente raggiungibili nell'ambito del processo finalizzato alla donazione e alla trasfusione del sangue per una più efficace tutela della salute dei cittadini, c) condizioni uniformi del servizio trasfusionale su tutto il territorio nazionale, d) lo sviluppo della medicina trasfusionale, del buon uso del sangue e di specifici programmi di diagnosi e cura.

Il CNS svolge funzioni d'indirizzo, coordinamento e controllo tecnico-scientifico delle attività trasfusionali. In particolare, al CNS sono assegnati i seguenti compiti:

- promuovere la donazione di sangue volontaria, consapevole, non remunerata e periodica e la ricerca scientifica e sociologica ad essa connessa;
- promuovere la ricerca scientifica nei settori della sicurezza, autosufficienza e sviluppo tecnologico;
- fornire supporto alla programmazione delle attività trasfusionali a livello nazionale e svolgere attività di monitoraggio e verifica degli obiettivi posti dalla programmazione stessa e dalle vigenti disposizioni di legge;
- rilevare i fabbisogni regionali annuali di sangue e dei suoi prodotti ai fini del raggiungimento dell'autosufficienza;
- fornire indicazioni al Ministero della Salute e alle regioni in merito al programma annuale di autosufficienza nazionale, individuando i consumi storici, il fabbisogno reale, i livelli di produzione necessari, le risorse, i criteri di finanziamento del sistema, le modalità di compensazione tra le regioni e i livelli di importazione e di esportazione eventualmente necessari;
- fornire supporto tecnico per il coordinamento interregionale, con particolare riferimento all'attuazione del programma di autosufficienza nazionale e delle compensazioni intra e interregionali;
- fornire consulenza e supporto nella programmazione e organizzazione delle attività trasfusionali a livello regionale;
- fornire indicazioni al Ministero della Salute e alle regioni in merito al prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione;
- emanare linee guida relative alla qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti, anche in attuazione delle direttive comunitarie, al modello organizzativo e all'accreditamento delle strutture trasfusionali e per il finanziamento delle attività trasfusionali;
- provvedere al coordinamento del sistema informativo dei servizi trasfusionali;
- definire e attuare la proposta al Ministero della Salute del programma nazionale di emovigilanza;

- effettuare studi e ricerche sulla qualità e appropriatezza delle prestazioni trasfusionali, sui relativi costi, nonché sull'acquisizione di beni e servizi in campo trasfusionale, al fine di elaborare valutazioni sulla efficacia e efficienza dei servizi erogati;
- promuovere programmi di formazione in materia trasfusionale e per l'esercizio dell'attività di vigilanza, controllo e accreditamento delle strutture trasfusionali, di competenza delle regioni;
- eseguire controlli sulle metodiche diagnostiche riguardanti il sangue relativamente a qualità, sicurezza, efficacia e applicabilità delle procedure esistenti in materia, e formulare proposte di periodico aggiornamento della regolamentazione in relazione allo sviluppo delle nuove tecnologie;
- promuovere e organizzare controlli di qualità esterna sulle procedure e metodiche diagnostiche in campo trasfusionale;
- esercitare il controllo sulle specialità farmaceutiche derivate dal sangue secondo i criteri e le modalità definiti in base alle normative nazionali e dell'UE;
- provvedere alle ispezioni e ai controlli sulle aziende produttrici di emoderivati, anche su richiesta delle regioni;
- esercitare funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico della rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale.

Resoconto attività 2014

Il 19 maggio 2014 si è svolto presso la prestigiosa sede del Palazzo delle Nazioni Unite a Ginevra, il Side Event su "Self-sufficiency in safe blood and blood products, based on voluntary non remunerated donation" a cui hanno partecipato autorevoli esponenti di Istituzioni politiche e scientifiche del settore a livello mondiale.

L'evento, realizzato in contemporanea alla 67ª Assemblea Mondiale della Sanità, è stato organizzato dal CNS in collaborazione con la Rappresentanza Permanente d'Italia presso la WHO, il Dipartimento *Blood and Transfusion Safety* della WHO, nonché i Rappresentati di Commissione Europea, Consiglio d'Europa, *International Society of Blood Transfusion* (ISBT), Giappone, Emirati Arabi Uniti e Tunisia. L'obiettivo della giornata è stato di presentare e dare seguito ai risultati del Forum mondiale tenutosi a Roma in ottobre 2013, con particolare riferimento alla *Rome Declaration*, documento che esprime l'impegno e il supporto delle autorità nazionali e organizzazioni internazionali ad adottare politiche volte a garantire la disponibilità e l'accesso alla risorsa sangue nonché la salute e sicurezza dei donatori e dei riceventi e la sostenibilità dei sistemi trasfusionali nel mondo.

Nel corso dell'incontro è stato presentato un focus sul valore strategico dell'autosufficienza basata sulla donazione di sangue ed emocomponenti volontaria e non remunerata. Tutti i relatori intervenuti hanno illustrato le situazioni e le prospettive dei rispettivi Paesi e organizzazioni. È seguita una discussione in cui sono state approfondite le sfide e gli ostacoli nel perseguimento dell'autosufficienza nonché le strategie e le future azioni da intraprendere sinergicamente al fine di concretizzare gli impegni presi nell'ottobre 2013 a Roma.

Questo incontro ha rappresentato un'opportunità di rilievo strategico per un proficuo scambio di conoscenze e per la definizione delle migliori pratiche di integrazione delle attività di promozione delle donazioni volontarie non retribuite. È stato occasione importante inoltre per riflettere sull'utilizzo clinico ottimale del sangue, aspetto attuale e decisivo anche ai fini del perseguimento dell'autosufficienza.

Settore qualità e sistemi ispettivi

Afferiscono a questa area le attività di vigilanza espletate dal CNS in qualità di autorità competente per nome e per conto del Ministero della Salute e a supporto delle Regioni e PA. Il CNS è responsabile del monitoraggio dello stato di applicazione dei processi di autorizzazione e accreditamento dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle Unità di Raccolta (UdR) in conformità ai nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi, sanciti dall'accordo Stato-Regioni (ACSR) del 16 dicembre 2010, sulla base delle norme di matrice europea, e supporta il sistema attraverso interventi di formazione specifica degli operatori e dei professionisti, individuati dalle Regioni e PA, chiamati ad espletare i processi di verifica e di accreditamento dei ST e delle UdR.

Il CNS ha costantemente sorvegliato lo stato di attuazione nazionale dell'ACSR sopra citato, attraverso la specifica *survey* "Stato dell'arte del percorso di qualificazione dei Servizi Trasfusionali e delle Unità di Raccolta a gestione associativa". La ricognizione, a cadenza mensile, è stata condotta in collaborazione con le SRC. I risultati sono stati periodicamente analizzati e discussi con le regioni, con particolare riferimento alla data del 31 dicembre 2014, termine previsto dalla normativa come ultimo per il completamento delle procedure di accreditamento delle strutture trasfusionali (Legge 26 febbraio 2011 e Decreto Ministeriale 12 aprile 2012, recante "Modalità transitorie per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale").

Nel corso del 2014, in riferimento a quanto previsto dall'ACSR del 16 dicembre 2010 e dal DM del 26 maggio 2011, il CNS ha organizzato sei edizioni dell'"Evento di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze dei Valutatori Nazionali del Sistema Trasfusionale Italiano (VSTI)" inseriti nell'Elenco nazionale di cui al Decreto del Direttore del CNS del 22/10/2013. I suddetti eventi sono stati realizzati a Roma (4), a Milano (1) e a Caltanissetta (1). La verifica finale delle competenze è stata effettuata, come previsto, dal CNS e dal Ministero della Salute.

Il CNS ha inoltre provveduto ad organizzare, su richiesta della SRC della Regione Lazio, un Corso per nuovi VSTI, finalizzato ad incrementare il numero dei valutatori regionali chiamati a provvedere alle verifiche dei ST e delle UdR, ai sensi del succitato ACSR, in alcune Regioni (Lazio, Campania, Veneto, Toscana, Calabria, Emilia-Romagna, Abruzzo, Puglia e Sardegna). Il corso, della durata di 5 giorni con esame finale di qualificazione, si è svolto a Roma a cavallo tra settembre e ottobre.

Nel mese di ottobre, su richiesta dell'AIFA, il CNS ha organizzato il corso "Blood Establishments: organizzazione, processi tecnici e contesto regolatorio", realizzato con l'obiettivo di fornire ai partecipanti (ispettori AIFA) gli elementi conoscitivi di base per l'effettuazione di ispezioni nei *Blood Establishments* (BEs) in merito alla organizzazione e ai processi di tali strutture. Il corso, della durata complessiva di 3 giorni, si è svolto a Roma presso la sede dell'AIFA.

Nel corso del 2014, il CNS ha svolto una serie di attività, di seguito descritte, finalizzate a supportare le Strutture Trasfusionali italiane nell'adempimento degli obblighi, prescritti dalla normativa europea (nell'ambito della produzione di emocomponenti labili ad uso trasfusionale e di plasma umano come materia prima per la produzione di medicinali) e recepiti dall'ACSR del 16 dicembre 2010, in tema di convalida dei processi di erogazione del servizio, di qualificazione/convalida delle loro componenti critiche e di gestione controllata dei cambiamenti (*change control*).

Nel mese di febbraio del 2014, il CNS ha pubblicato un importante e articolato documento, la "Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi Trasfusionali e nelle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti", redatto nel corso del 2013 con il coinvolgimento di tutte le parti interessate. Le indicazioni metodologiche della Guida, corredate da esempi e format, hanno costituito un importante riferimento per i ST e le UdR nella pianificazione delle

attività inerenti a questo tema poco conosciuto e applicato nell'ambito della medicina trasfusionale italiana.

Nel secondo semestre del 2014, inoltre, il CNS ha avviato una collaborazione con la SRC del Friuli-Venezia Giulia per l'implementazione del progetto "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte della applicazione dei requisiti sulla convalida dei processi e delle procedure, con riferimento alla 'procedura di congelamento del plasma convalidatà presso le strutture trasfusionali. Supporto ai processi di convalida nelle Regioni italiane". L'obiettivo di questo progetto è duplice: pervenire alla omogenea e completa ricognizione a livello nazionale del grado di effettiva applicazione delle prescrizioni relative alla convalida dei processi dei ST, con particolare riferimento alla procedura di congelamento del plasma destinato alla trasfusione e alla produzione di farmaci emoderivati e fornire un supporto alle Regioni italiane per la definizione e l'applicazione di un approccio metodologico condiviso all'effettuazione di studi convalida.

In accordo a quanto definito nell'Allegato A dell'ACSR del 16 dicembre 2010, i sistemi gestionali informatizzati impiegati dai ST e dalle UdR devono essere convalidati prima dell'uso, sottoposti a controlli regolari di affidabilità e periodicamente sottoposti a manutenzione ai fini del mantenimento dei requisiti e delle prestazioni previsti. Nel corso del 2014, il CNS ha organizzato incontri con alcune ditte produttrici di tali sistemi al fine di concordare le modalità più idonee a garantire l'allineamento delle ST alle prescrizioni definite dalla normativa vigente in relazione a questo tema.

Nel 2014 il CNS ha avviato i lavori per la revisione e aggiornamento dell'ACSR del 20 marzo 2008 (Rep atti 115/CSR), ai sensi dell'articolo 6, comma 1, lettera b, relativo alla stipula di convenzioni tra Regioni, PA e Associazioni e Federazioni di donatori di sangue. È stato istituito un apposito gruppo di lavoro, composto da rappresentanti delle SRC e delle Associazioni, che sotto il coordinamento del CNS si è incontrato più volte per condividere la revisione dello schema tipo di convenzione.

Nell'ultimo anno la gran parte delle Regioni/PA, in applicazione ai contenuti dell'ACSR del 16 dicembre 2010, ha realizzato i previsti percorsi ispettivi sulle strutture trasfusionali dei rispettivi territori. Per questa attività il CNS ha messo a disposizione delle Regioni, in difficoltà a costituire team di verifica autonomi o per situazioni di particolare criticità, propri valutatori qualificati, iscritti all'albo nazionale. In questa attività di supporto, richiesta in particolare dalle Regioni Calabria e Lazio, il valutatore CNS ha svolto, in generale, il ruolo di team leader. Per ciascuna visita, sono stati redatti report di verifica recanti le non conformità emerse, classificate, nel rispetto delle procedure regionali, in base alla loro gravità e rilevanza per la sicurezza dei pazienti, dei donatori, dei prodotti trasfusionali e degli operatori. Gli elaborati hanno fornito alle strutture lo strumento di orientamento per la pianificazione degli adeguamenti sulla base della gravità delle deviazioni riscontrate.

Il CNS è stato coinvolto, in qualità di organismo tecnico, in visite di verifica associate a misure di controllo a supporto delle regioni. Le visite hanno riguardato le regioni Toscana e Calabria e sono state condotte ai sensi del comma 4, dell'articolo 5 del DL.vo 261/2007. Alcune visite di verifica associate a misure di controllo hanno riguardato segnalazioni di pool di plasma per frazionamento industriale rilevati positivi ai marcatori infettivi da parte della Azienda di frazionamento.

In relazione all'emergere di ripetuti casi di conferimento di unità di plasma contaminate alla lavorazione industriale, il CNS ha costituito il "Gruppo di lavoro plasma pool HCV-RNA positivi". Il settore è intervenuto nei lavori attraverso visite di verifica in loco e con l'analisi della documentazione del caso, resa progressivamente disponibile dalla Regione coinvolta. Sono stati inoltre elaborati, quali supporti metodologici di approfondimento, "un'analisi teorico-sistematica delle possibili cause che hanno generato la positività dei lotti di plasma pool in

esame (diagramma di *Ishikawa*)" e un elenco di punti particolarmente critici del processo in causa, in ordine al quale predisporre un chiarimento prioritario.

Nell'ambito del progetto *Emoqual* "Supporto dei nuovi percorsi di autorizzazione all'esercizio e accreditamento istituzionale dei Servizi trasfusionali e delle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti" il CNS ha realizzato una Community web-based, dedicata ai 160 valutatori del sistema trasfusionale italiano, iscritti nell'elenco nazionale (ultimo aggiornamento con Decreto Direttore CNS Prot. n. 1909 del 15 ottobre 2014). Operativa su piattaforma NSIS del Ministero della Salute, la community consente aree di discussione e aree per la consultazione di materiale didattico e normativo (regionale, nazionale, europeo).

Nel corso dell'anno 2014, gli ambienti sono stati aggiornati all'evoluzione dei lavori, con la produzione di nuove revisioni della "Guida utente per l'utilizzo della Community VSTI" e del "Manuale utente per la piattaforma Motus". La Community inoltre ha supportato l'impostazione, l'avvio e la conclusione di tutti gli eventi di aggiornamento e di verifica del mantenimento delle competenze dei VSTI di cui sopra ed è stata utilizzata anche per la distribuzione del materiale didattico.

Come dimostra la reportistica, la frequentazione della piattaforma è sostenuta e in progressivo aumento, in relazione allo sviluppo delle attività ispettive regionali e delle attività formative organizzate dal CNS. Le discussioni si concentrano prevalentemente sulla ricerca di consenso interpretativo riguardo requisiti critici o innovativi. Il CNS interviene nell'aggiornamento dei contenuti e nella moderazione dei confronti, sulla base dei riferimenti tecnico – scientifici – normativi del caso.

Il CNS ha, peraltro, utilizzato lo stesso metodo per rispondere alle varie richieste, pervenute da SRC, professionisti, Associazioni di volontariato, riguardo all'impatto applicativo dei contenuti dell'ACSR 16/12/2010. La Community fornisce al CNS anche un feedback sul monitoraggio delle competenze dei VSTI e sull'andamento delle visite di verifica regionali. Al riguardo, nel mese di febbraio, si è aggiunto un questionario conoscitivo *ad hoc* distribuito a tutti i valutatori, con richiesta di mettere a disposizione un rapporto di visita di verifica effettuato dai valutatori.

Lo sviluppo del progetto REQST "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le UdR associative e presso le AO dei servizi trasfusionali, delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi delle Strutture Trasfusionali (ex art. 19 e 20 Legge n. 219 del 21 ottobre 2005)", nel corso dell'anno ha richiesto alcuni interventi di supporto. Le attività hanno previsto un approfondimento sull'interpretazione dei requisiti di cui all'ACSR del 16 dicembre 2010 e sull'inquadramento della dotazione tecnologica censita dalle strutture trasfusionali. Successivamente è stata effettuata una valutazione della criticità dei requisiti e della strumentazione ai fini della conformità dei processi. Infine, in preparazione dei lavori conclusivi, è stata fornita collaborazione per la visione finale dei dati di sintesi regionali, presentati a Roma il 10 dicembre 2014.

Nel corso dell'anno, sono proseguite le attività previste per la progettazione del Sistema di gestione per la qualità del CNS sulla base della norma UNI EN ISO 9001. In particolare, è stata effettuata una mappatura dei prodotti/servizi erogati dal CNS, come base di partenza per la definizione e la gestione controllata dei processi/attività del Centro, e sono state formalizzate alcune procedure e documenti derivati.

Il CNS si è reso disponibile a partecipare, con contributi individuali, in modalità residenziale o e-learning, a numerose iniziative di formazione sui temi della qualità e dei percorsi di accreditamento dei ST e delle UdR, promossi dalle Regioni, da Aziende Sanitarie, Società scientifica e Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue.

Settore coordinamento Italian Cord Blood Network

Il CNS ha svolto il coordinamento della Rete nazionale delle Banche di sangue cordonale (ITCBN), in cooperazione con il CNT per gli ambiti di competenza, attraverso incontri periodici in modalità audio conferenza e on site. In modalità audio conferenza è stato trattato il tema della definizione di Linee Guida per la gestione della donazione di sangue del cordone ombelicale a scopo dedicato. Le indicazioni proposte da un apposito gruppo di lavoro sono state condivise dalla rete in occasione della riunione tecnica annuale, che si è svolta nel mese di giugno a Firenze. Tali indicazioni sono state successivamente condivise con la Commissione nazionale per la valutazione delle richieste di conservazione del sangue cordonale al di fuori delle indicazioni consentite dalle norme (Commissione Dedico), che le ha accolte e ritenute congrue. La decisione più rilevante è stata quella di considerare "consanguineo" solo i fratelli/sorelle del nascituro e non i genitori come precedentemente stabilito. L'esclusione dei genitori come potenziali utilizzatori delle unità cordonali a scopo terapeutico è da ricondurre alla revisione della letteratura e alla rivalutazione delle richieste di conservazione dedicata introdotte in DEDICO dall'inizio della sua istituzione. Nessuna unità raccolta con queste finalità è stata mai utilizzata ai fini di trapianto. Da questo è scaturito l'immediato aggiornamento del protocollo operativo di accesso alla piattaforma web DEDICO, con l'esclusione dei genitori come destinatari della conservazione a scopo dedicato.

Il CNS e il CNT hanno coordinato incontri periodici della Commissione Dedico, che hanno condotto, attraverso la revisione sistematica delle richieste di conservazione del sangue cordonale a scopo dedicato e della letteratura in materia, alla decisione di aggiornare la lista GITMO delle indicazioni cliniche appropriate, allegata al Decreto del 18 novembre 2009, con l'inserimento di un nuovo paragrafo denominato "Patologie ad aumentato rischio di neoplasie", comprendente: Sindrome di Down, Neurofibromatosi di Tipo I, Immunodeficienze acquisite. Tale proposta è stata sottoposta al parere del CSS, su indicazioni del Ministero della Salute e, ottenuto il parere favorevole, è stata successivamente ratificata dal Ministero della Salute con apposito decreto, "Modificazioni all'allegato 1 del decreto ministeriale 18 novembre 2009" del 22 aprile 2014, ratificato in data 20 maggio 2014.

Come condiviso e programmato nella riunione tecnica dell'ottobre 2013, è stata completata la realizzazione della piattaforma web, con base all'interno di SISTRA, per la raccolta dei dati di attività della Rete ITCBN. È stato in particolare sviluppato il formato del rapporto annuale con formule di controllo per facilitare la verifica della congruenza dei dati raccolti dalle singole Banche su base trimestrale. Attraverso il rapporto annuale il CNS è in grado di elaborare il resoconto nazionale delle attività. Tutte le Banche hanno utilizzato la piattaforma nel corso del 2014 per la raccolta dei dati trimestrali.

Nell'ambito delle attività volte a standardizzare l'esecuzione dei test finalizzati al controllo di qualità delle unità cordonali al momento del bancaggio, ha avuto seguito il progetto di ricerca, coordinato con la Banca dell'Emilia-Romagna (ERCBB), per lo svolgimento di esercizi di verifica esterna di qualità dei test di valutazione della concentrazione di cellule CD34+ nell'unità cordonale al momento del rilascio. Sono stati effettuati due esercizi verifica esterna di qualità (VEQ), ai quali hanno partecipato tutte le banche della rete. I risultati dei controlli di qualità (CQ) al rilascio, effettuati su campione di sangue cordonale scongelato come da protocollo definito, mostrano che la variabilità dei risultati analitici è influenzata dalla metodica di scongelamento: se si elimina questa variabile i dati hanno una minore variabilità e dispersione attorno alla media, fatta eccezione per la vitalità. Da questo è scaturita la necessità di definire una diluizione ottimale del campione post scongelamento e di range comuni di accettabilità dei CQ sullo scongelato. Si è pertanto proposto di ripetere un CQ con metodica di scongelamento comune in modo tale da confermare i risultati ottenuti, e di valutare anche la fattibilità di un invio di un doppio campione derivante dalla stessa unità cordonale da trattare

con metodica comune e interna della banca, per confermare che le differenze nei risultati siano da attribuire veramente alle diverse metodiche di scongelamento (nell'esercizio precedente si erano confrontate due unità diverse).

Qauttordici delle 19 banche della rete ITCBN hanno portato avanti il progetto di ricerca finalizzata, coordinato dal CNS, per la produzione di gel piastrinico da sangue cordonale. Attraverso il continuo confronto sulle modalità operative di preparazione e sulle rese dei prodotti ottenuti in termini di concentrazione piastrinica, il gruppo di lavoro ha raggiunto il traguardo di standardizzare il prodotto in termini qualitativi e quantitativi. Le Banche hanno poi svolto la produzione fino ad ottenere quantitativi adeguati (più di 1000 unità di concentrato piastrinico per la preparazione di gel) per avviare e sostenere una sperimentazione clinica multicentrica nei pazienti con ulcere da piede diabetico, il cui svolgimento è previsto nel corso del 2015. Il processo di standardizzazione è stato anche condiviso con centri esteri (Spagna e Grecia) che parteciperanno al trial clinico.

Nell'ambito del progetto di analisi dei costi, è stata completata la raccolta dei dati dalle banche. I dati sono stati anche analizzati e le incongruenze/discrepanze risolte attraverso contatti con le singole Banche. È in fase di elaborazione il rapporto finale, volto a definire i costi standard per la complessiva gestione (dalla raccolta al rilascio) di una unità cordonale e per avviare le opportune valutazioni sulla sostenibilità della rete ITCB nell'attuale assetto organizzativo.

Nell'ambito delle attività di vigilanza dei Programmi di Trapianto ematopoietico, il settore ha fornito la sua collaborazione al CNT, in termini di progettazione, docenze e tutoraggio, per la realizzazione di due corsi di aggiornamento degli ispettori nazionali. Sono stati realizzati due corsi residenziali di due giorni, preceduti da una piattaforma e-learning, su temi di particolare rilevanza per le verifiche di conformità dei Programmi Trapianto, quali quello della valutazione di conformità delle convalide dei processi critici, della tracciabilità e della gestione degli eventi avversi. Sempre nell'ambito delle attività di trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore unrelated, il CNS ha continuato a svolgere attività di verifica documentale dei Registri Regionali (RR) e dei Centri Donatori (CD) afferenti all'IBMDR, in qualità di membro di una apposita commissione. Tale attività è ancora in fase di svolgimento.

Settore sicurezza trasfusionale

Nell'ambito del perseguimento della qualità e della sicurezza trasfusionale, il settore, attraverso la stretta collaborazione con il CRIVIB dell'ISS, ha coordinato, anche per l'anno 2014, gli esercizi di VEQ dei test di screening per le malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (HBV, HIV, HCV, sifilide, WNV). Per i test NAT sono stati organizzati 4 esercizi, ciascuno comprendente campioni per i tre marcatori HBV, HCV e HIV; hanno partecipato 77 laboratori di qualificazione biologica degli emocomponenti italiani e 42 centri stranieri, con una performance complessiva superiore al 98%, che conferma il dato degli ultimi due anni. Per tutti i saggi sierologici sono stati organizzati 4 esercizi nel corso dell'anno, con la partecipazione di 130 laboratori dei servizi trasfusionali italiani. La performance complessiva è stata del 95%. Anche per il test NAT per il WNV, anche nel corso del 2014 sono stati organizzati due esercizi VEQ, a cui hanno partecipato 16 laboratori della rete trasfusionale, comprendenti tutti i laboratori di riferimento delle regioni direttamente interessate dall'outbreak. La performance è stata del 100%.

Il CNS ha coordinato, anche per l'anno 2014, il tavolo tecnico con i servizi di sanità pubblica e di sanità veterinaria delle Regioni Emilia-Romagna, Lombardia, Veneto, Friuli-Venezia Giulia e Sardegna, finalizzato ad assumere le decisioni in merito ai provvedimenti per la prevenzione della trasmissione trasfusionale del WNV. Sulla base dell'esperienza maturata dalla Regione Emilia-Romagna, è stato deciso di avviare lo screening NAT sulle donazioni di sangue ed emocomponenti a partire dalla segnalazione di circolazione virale confermata dalla positività delle catture di zanzare e degli uccelli selvatici, senza attendere il caso umano neuro-invasivo. A

questo piano hanno aderito le regioni sopra indicate, previa valutazione da parte del CNS dell'esistenza in queste di piani di sorveglianza entomologica e veterinaria consolidati, ad eccezione della Sardegna, che ha introdotto il test NAT per WNV sulle donazioni dal 1 luglio al 30 novembre. Questa modalità operativa ha consentito in alcune regioni, da un lato di posticipare l'introduzione del NAT testing rispetto alla data del 1 luglio con risparmio di risorse, e dall'altro di anticipare l'intercettazione di alcuni donatori positivi, prevenendo una potenziale trasmissione trasfusionale del virus. Sono state coinvolte nelle misure di sorveglianza molte Province delle Regioni Lombardia e Emilia-Romagna con evidente spostamento dell'epicentro dell'outbreak verso ovest. Il piano nazionale di sorveglianza del WNV è stato comunicato in sede europea nelle riunioni periodiche delle Autorità Competenti per il settore trasfusionale degli Stati Membri, ed è stato presentato a livello internazionale in occasione del Meeting organizzato da IPFA-PEI a Roma a maggio 2014.

Il settore ha collaborato attivamente con l'Ufficio VIII della Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute sulle problematiche relative alle richieste di risarcimento per danno biologico da trasfusioni. In particolare il CNS ha supportato il Ministero della Salute nella elaborazione/integrazione di pareri tecnici a completamento delle CTU prodotte in conseguenza di procedimenti giudiziari sul tema indicato. Numerosi parerei tecnici sono stati anche rilasciati dal CNS al Ministero della Salute su tematiche relative alla qualità delle prestazioni trasfusionali.

Il CNS ha inoltre supportato il Ministero della Salute nell'iter di revisione dei Decreti Ministeriali del 3 marzo 2005 attraverso il coordinamento di riunioni successive della Consulta tecnica per le attività trasfusionali. Il testo definitivo del decreto ex articolo 21 della Legge 219/2005 e dei 12 allegati tecnici che ne costituiscono parte integrante è stato sottoposto al vaglio del Garante.

Settore di emovigilanza

I dati relativi all'attività di emovigilanza 2012, raccolti secondo lo standard informativo SISTRA, sono stati elaborati, presentati e discussi in apposite Convention organizzate con le SRC e le associazioni di volontariato dei donatori di sangue. I dati nazionali sono stati inseriti nel database *International Surveillance of Transfusion-Associated Reactions and Events* (ISTARE) dell'*International Haemovigilance Network*, nel *report template Serious Adverse Reactions and Events* (SARE) della Commissione Europea, nel *Survey* dello *European Directorate for the Quality of Medicine* (EDQM) del Consiglio d'Europa. Sono stati elaborati i report annuali 2012 di emovigilanza (Rapporti ISTISAN 14/5) e sulla sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue ed emocomponenti in Italia (Rapporti ISTISAN 14/4). Il report sull'attività di emovigilanza è stato organizzato illustrando i risultati dell'analisi delle informazioni di notifica degli effetti indesiderati nei riceventi, incidenti trasfusionali gravi e reazioni indesiderate nei donatori. Le reazioni più frequentemente segnalate sono state le reazioni febbrili non emolitiche (34,5%) e le reazioni allergiche (33,3%). Il 7,5% è rappresentato da reazioni che coinvolgono l'apparato respiratorio. Le reazioni indesiderate alla donazione allogenica segnalate sono state 5.480 di cui 1.057 severe pari rispettivamente a 1 ogni 582 donazioni e 1 ogni 3.020 donazioni. Si conferma la più elevata frequenza di reazioni in occasione delle donazioni in aferesi rispetto alle donazioni di sangue intero. Il tipo di reazione più frequentemente segnalato è la reazione vaso-vagale di tipo immediato (3.569 notifiche, pari al 65,1% del totale), di cui tuttavia solo il 5,7% è indicato come severo. Per quanto riguarda la sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione di sangue ed emocomponenti, oltre al calcolo dell'incidenza e della prevalenza per 100.000 donatori, per ogni infezione è stata eseguita un'analisi sui donatori positivi per caratteristiche anagrafiche (sesso, età, nazionalità) e categoria del donatore (*first time* o *repeat tested*), sulle metodiche impiegate nello screening e sui fattori di rischio infettivo. 1.998 donatori sono risultati positivi

ai marcatori delle malattie trasmissibili con il sangue e emocomponenti: 868 per HBV (*Hepatitis B Virus*) (42,8%), 351 per HCV (*Hepatitis C Virus*) (17,3%), 143 per HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) (7,1%) e 666 per TP (*Treponema pallidum*) (32,8%). La prevalenza e l'incidenza delle infezioni da HIV, HCV, HBV e TP nei donatori, calcolate secondo quanto prescritto dall'EMA, sono molto basse. L'infezione da HBV ha la più elevata prevalenza, mentre la sifilide ha la più alta incidenza.

È proseguito lo studio collaborativo CNS-SIMTI (Società italiana di medicina trasfusionale e di immunoematologia) sulle caratteristiche cliniche, virologiche e molecolari della fase acuta delle infezioni da HIV, HCV e HBV e delle infezioni occulte da HBV nella popolazione dei donatori di sangue, che si avvale della piattaforma del SISTRA per la raccolta delle informazioni riguardanti i risultati degli esami di follow-up sui donatori positivi agli esami di biologica molecolare e negativi alla ricerca sierologica di antigeni o anticorpi virali. È proseguito inoltre lo "Studio prospettico tra i donatori di sangue in Italia: comportamenti a rischio di infezione da HIV e qualità delle informazioni fornite dal donatore durante la fase di selezione" (Programma ID-15 CCM 2012) coordinato dal Centro Operativo AIDS dell'ISS.

Settore ricerca e formazione

Nel corso del 2014 sono iniziate o proseguite le attività inerenti i seguenti progetti:

- Progetti di carattere scientifico e tecnologico:
  - Studio multicentrico Italian Platelet Technology Assessment Study (IPTAS), studio randomizzato e a singolo cieco, ha come obiettivo primario la valutazione dell'incidenza del bleeding grado ≥ 2 in pazienti trasfusi con piastrine inattivate *vs* pazienti trasfusi con piastrine standard. Il progetto si è concluso nel mese di giugno;
  - Studio multicentrico *In vitro and in vivo studies on a new blood component: platelet gel from cord blood* (CBPG), studio clinico controllato e randomizzato che vede coinvolte banche di sangue cordonale e unità cliniche allo scopo di confrontare l'efficacia di un nuovo emocomponente ad uso non trasfusionale (CBPG), *vs* gold standard terapeutici;
  - Progetto di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi della Tuscia sull'applicazione della proteomica allo studio degli effetti della lavorazione e conservazione di concentrati eritrocitari refrigerati o crioconservati, al monitoraggio di biomarkers dello stress ossidativo e allo studio di farmaci plasmaderivati e ricombinanti.
  - Biochemical stabilizing agents to improve RBC additive solution and storage: analyses by proteomics and metabolomics. Progetto di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi della Tuscia;
  - "Sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione: studio delle caratteristiche cliniche, virologiche e molecolari della fase acuta delle infezioni da HIV, HCV e HBV e delle infezioni occulte da HBV nella popolazione dei donatori di sangue" in collaborazione con la Società Scientifica SIMTI;
  - Sviluppo di progetti di ricerca scientifica volti a migliorare i requisiti di qualità del sangue cordonale, donato a scopo solidaristico e dedicato, e ad omogeneizzare gli standard operativi della Rete. In collaborazione con la Regione Emilia-Romagna;
  - Progetti di cooperazione internazionale a carattere scientifico e umanitario ai fini di un utilizzo etico e razionale delle eccedenze di Fattore VIII da plasma nazionale. In collaborazione con la Fondazione IRCSS Cà Granda, Ospedale maggiore Policlinico Milano;
  - Studio prospettico tra i donatori di sangue in Italia: comportamenti a rischio di infezione da HIV e qualità delle informazioni fornite dal donatori durante la fase di selezione. In collaborazione con il Centro Operativo AIDS COA ISS;

- Progetto nazionale per la revisione delle pratiche cliniche di pre-ospedalizzazione (*anemia clinic*) con coinvolgimento dei ST e verifica dello stesso mediante applicazione pratica (Patient Blood Management). In collaborazione con principali Società Scientifiche (SIMTI, SIARTI, ANMDO) ed esperti (coagulazione ed emostasi, ortopedia);
- "Programma VEQ interbanche, sangue cordone ombelicale", finalizzato a distribuire campioni di staminali da sangue cordonale per eseguire contemporaneamente sullo stesso campione aliquotato i test necessari al rilascio per uso clinico delle unità bancate. In collaborazione conl'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola – Malpighi.

– I progetti di carattere scientifico e tecnologico in collaborazione con l'ISS:
  - Progetto relativo alla caratterizzazione dell'espansione e immunogenicità di cellule eritroidi espanse *in vitro* da donatori rari, in collaborazione con il Dipartimento EOMM.
  - Progetto di ricerca in collaborazione con il Reparto di Biochimica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento EOMM e con il SIMT Azienda Policlinico Umberto I Università Sapienza di Roma relativo allo screening dei donatori di sangue per la presenza del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e di sferocitosi ereditaria e valutazione della lesione da conservazione delle emazie per trasfusione normali e con difetto congenito.
  - Progetto di sorveglianza epidemiologica in collaborazione con il Dipartimento di BCN e con le SRC relativo alla verifica della trasmissibilità trasfusionale della MCJ sporadica.
  - Progetto "La qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica finalizzate alla qualificazione biologica dei prodotti ad uso trasfusionale: organizzazione di Programmi VEQ e allestimento Preparazioni di Riferimento" in collaborazione con il CRIVIB dell'ISS. Gli obiettivi del progetto sono: a) produrre e distribuire alle ST preparazioni di riferimento per la NAT (HIV-1 RNA, HCV RNA, HBV DNA) e per i saggi sierologici (anti-HIV1, anti-HCV, anti-TP e HBsAg); b) organizzare Programmi VEQ destinati alle strutture trasfusionali che eseguono test sierologici e/o molecolari per la convalida delle unità di sangue ed emocomponenti: VEQ per i marcatori sierologici anti-HCV, anti-HIV1-2, HBsAg e anti-Treponema e VEQ per i marcatori molecolari HCV RNA, HIV RNA ed HBV DNA;
  - Progetto finalizzato a comprendere il meccanismo molecolare alla base della tolleranza dei topi C57bl/6 nei confronti del sovraccarico di ferro. In collaborazione con il Reparto di farmacologia Cardiovascolare, Dipartimento del Farmaco.

– Progetti gestionali:
  - Analisi dei costi complessivi e dettagliati di gestione di una banca di sangue del cordone ombelicale sulla base di un'indagine puntuale di un numero significativo di banche del network, mirata ad evidenziare le voci di costo che maggiormente si differenziano tra le differenti banche. In collaborazione con Sapienza Università di Roma, Facoltà di Economia e Commercio.
  - Definizione di un costo standard e del prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione. In collaborazione con l'Università Cattolica del Sacro Cuore – Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari.
  - Progetto Tracciabilità mirato ad effettuare una ricognizione nazionale dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le unità di raccolta associative e presso le articolazioni organizzative dei ST, delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le

stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi dei ST. In collaborazione con i CRS delle Regioni Emilia-Romagna e Toscana;
- Progetto di *Full Health Technology Assessment* sulle metodiche di inattivazione dei patogeni nel plasma fresco congelato ad uso trasfusionale. In collaborazione con l'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari dell'Università Cattolica del Sacro Cuore e con l'Unità di Valutazione delle Tecnologie (UVT) del Policlinico universitario "A. Gemelli".
- Progetto di revisione e aggiornamento dell'ACSR 20.03.2008 (Rep. Atti 115/CSR) recante i principi generali e i criteri per la regolamentazione dei rapporti tra le Regioni e PA e le Associazioni e Federazioni di donatori di sangue. Nell'ambito del progetto saranno inoltre aggiornate le quote di rimborso per le attività associative e le attività di raccolta spettanti alle Associazioni e Federazioni di donatori di sangue, di cui all'allegato A del suddetto ACSR.
- Ricognizione nazionale dello stato dell'arte e del funzionamento dei Sistemi regionali di emovigilanza presso le strutture trasfusionali e le unità di raccolta associative;
- "Studio di nuovi mezzi di comunicazione digitale per la divulgazione della cultura della donazione" in collaborazione con il Politecnico di Milano – Dipartimento di Elettronica, informazione e bioingegneria. Obiettivi perseguiti dal progetto sono la formulazione, implementazione e conduzione di programmi e/o progetti condivisi e finalizzati alla promozione della donazione volontaria, anonima, gratuita, consapevole e periodica del sangue e degli emocomponenti e della ricerca ad essa connessa;
- "Globulandia. Un'avventura in rosso" in collaborazione con la Rete Italiana Città Sane OMS. Progetti sulle tematiche della salute, della solidarietà e della prevenzione secondo le direttive della WHO.

Per quanto riguarda l'attività di formazione, nell'anno 2014 sono stati organizzati i seguenti incontri:
- Corso di formazione valutatori nazionali per la Regione Lazio;
- Evento di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze dei valutatori nazionali del sistema trasfusionale (6 edizioni: 4 a Roma e 2 su iniziative Regione Lombardia e Regione Sicilia);
- Workshop "La verifica esterna di qualità in immunoematologia".

Settore plasma e plasmaderivati

Nell'ambito dei compiti assegnati al CNS dalla normativa e con particolare riferimento ai progetti di ricerca avviati dal Centro, il settore plasma e plasmaderivati ha condotto le seguenti attività:
- in qualità di Unità Operativa di coordinamento, il CNS ha trasmesso al MS la rendicontazione economico-scientifica del progetto CCM sulla "Definizione di un modello di presa in carico del paziente portatore di malattie emorragiche congenite finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'impatto socio-sanitario della malattia e delle sue complicanze". Il progetto ha contribuito a definire il quadro generale degli aspetti organizzativi relativi alla gestione dei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite (MEC), sviluppare un modello per la loro presa in carico, sulla base del quale sono stati identificati specifici indirizzi per la programmazione regionale e l'accreditamento istituzionale dei Centri di diagnosi e cura.
- Ha promosso e contribuito alla realizzazione di una Special Issue della rivista *Blood Transfusion* intitolata "Haemophilia Centre Accreditaton Systems and Networks of Centres of Expertise for Rare Diseases in Europe", che contiene e sviluppa gli atti del

Convegno "Haemophilia Centre Certification systems across Europe", tenutosi a Roma il 13 luglio 2013, a conclusione del progetto CCM di cui al punto precedente.

- Ha perseguito in collaborazione con la Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale maggiore Policlinico Milano gli obiettivi specifici del progetto di ricerca finalizzato alla "Valutazione del percorso assistenziale dei pazienti affetti da emofilia e altre malattie emorragiche congenite", con particolare riguardo all'appropriatezza di utilizzo del Fattore VIII da plasma nazionale.
- La proroga della Convenzione con la Fondazione IRCCS Cà Granda dell'Ospedale maggiore Policlinico di Milano relativa al Programma di collaborazione a valenza umanitaria e scientifica per l'utilizzo razionale ed etico di Fattore VIII da plasma nazionale" ha permesso la continuazione dei progetti/protocolli di studio in India e Afghanistan, dove sono stati destinati oltre 4 milioni di U.I. di Fattore VIII ai pazienti di India e Afghanistan.
- Anche attraverso la partecipazione al congresso mondiale a Melbourne, ha promosso e avviato il progetto di collaborazione internazionale di tipo umanitario-scientifico WISH - World Federation of Hemophilia and Italian National Blood Centre for a Sustainable Supply for Haemophilia patients sottoscritto con la World Federation of Haemophilia, organizzazione internazionale non profit che rappresenta le associazioni di pazienti affetti da malattie emorragiche congenite di oltre 120 Paesi. Il progetto, introduce una nuova prospettiva nell'ambito delle collaborazioni umanitarie esistenti prevedendo nel corso degli anni una progressiva diminuzione della quantità di medicinale plasmaderivato donato gratuitamente a fronte di un corrispettivo aumento della quota di prodotto ceduta con il recupero dei costi di produzione.
- Sono stati intrapresi contatti con la Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo - Cooperazione Sanitaria del Ministero degli Affari Esteri per lo sviluppo di un partenariato finalizzato al supporto divulgativo nonché logistico delle progettualità afferenti l'attuazione del Decreto Ministeriale 12 aprile 2012 ("Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti") dell'ACSR del 7 febbraio 2013 (Rep. Atti n. 37/CSR).
- Al fine di assicurare e garantire il maggior grado di robustezza possibile dei dati presentati all'interno del Rapporto ISTISAN "Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia - Report anni 2011-2013" di prossima pubblicazione, è stato intrapreso un percorso di collaborazione e condivisione con il Gruppo Aziende Emoderivati – Farmindustria attraverso il confronto dei dati di distribuzione di farmaci plasmaderivati e ricombinanti a fonte Tracciato del farmaco elaborati ai fini della definizione della domanda e dell'autosufficienza nazionale.
- Ha collaborato all'avvio del progetto "Metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati" finanziato dal Ministero della Salute con i fondi del Sistema Trasfusionale per l'anno 2012, di cui al DL.vo 208/2007, condotto dalla Regione Lombardia in nome e per conto di tutte le Regioni e coordinato dal CNS. Nello specifico, il Settore ha partecipato allo sviluppo dei sistemi informativi regionali al fine di conseguire la definizione di uno o più tracciati standard di scambio di informazioni con la ditta di frazionamento del plasma per rilevare tutti i parametri richiesti dalla normativa vigente e relativamente al plasma consegnato e ai prodotti distribuiti l'inserimento della programmazione di plasma e plasmaderivati per prodotti da contolavoro per l'anno di riferimento e monitoraggio trimestrale e annuale delle distribuzioni intraregionali.
- Ai fini dell'esportazione dei medicinali emoderivati prodotti da plasma nazionale e dei relativi prodotti intermedi di lavorazione eccedenti il fabbisogno nazionale, con

particolare riferimento alla cessione di Fattore VIII eccedente il fabbisogno nazionale, nell'ambito sia di progetti di ricerca sia di accordi/programmi a fini umanitari sottoscritti dalle Regioni, sono state espletate le procedure volte al rilascio della dichiarazione di conformità, di cui al Decreto del Ministro della salute 12 aprile 2012 recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti".

- All'interno delle misure messe in atto dalla *Directorate General for Health and Consumers della European Commission* (EC) relativamente all'implementazione dell'EU *Directive on patients' rights in cross-border healthcare* (2011/24/EU), sono stati intrapresi contatti di collaborazione scientifica con il Centro Nazionale Malattie rare dell'ISS per lo sviluppo di *European Reference Networks of Centres of Expertise*. Nello specifico, la collaborazione prevede lo sviluppo e la formalizzazione della *European Haemophilia Network* (euhanet.org), progetto dell'EC finalizzato alla creazione della rete europea di centri emofilia di primo e secondo livello a cui il CNS partecipa in qualità di collaborating partner.

Nell'ambito delle attività previste dalla Legge e in particolare dal quadro normativo nazionale della plasmaderivazione recentemente modificato (DD.MM. 12 aprile 2012) il CNS:

- ha fornito supporto tecnico-scientifico alle Regioni in materia di coordinamento e supporto tecnico alla programmazione dell'autosufficienza regionale e nazionale di emocomponenti e medicinali plasmaderivati;
- ha espresso valutazioni tecnico-scientifiche inerenti agli aspetti clinici, di qualità e sicurezza dei medicinali plasmaderivati, con particolare riguardo a quelli derivanti dal plasma raccolto sul territorio nazionale, nell'ambito di procedure di registrazione o valutazioni *ad hoc*, nell'ambito dei rapporti di collaborazione pervisti dalla normativa con l'AIFA inclusa la procedura relativa variazione AIC nazionali.
- ha progettato e realizzato in collaborazione con l'Ufficio Ispezioni GMP dell'AIFA un Corso per gli ispettori dell'AIFA e del ISS sui "Blood Establishments (BEs): organizzazione, processi tecnici e contesto regolatorio" ai fini della costituzione di team ispettivi misti per le ispezioni dei BEs all'estero, in attuazione dei decreti sopracitati.

Tra le attività svolte, si confermano quelle assegnate al CNS dalla normativa vigente in relazione al monitoraggio della qualità del plasma inviato al frazionamento dai ST, alla valutazione sullo stato di implementazione delle linee guida prodotte dal CNS e la gestione di eventi avversi gravi che coinvolgono il plasma italiano e i suoi prodotti, in relazione con le altre Autorità competenti in materia di plasma e farmaci plasmaderivati.

Settore sistemi informativi

Si occupa del coordinamento nazionale dei flussi informativi del Sistema informativo dei ST (SISTRA) e di tutte le attività di analisi, valutazione e formazione ad esso collegate. SISTRA è stato istituito dal Decreto Ministeriale 21/12/2007 quale strumento di imprescindibile rilievo strategico per il sistema trasfusionale nazionale e offre una piattaforma online di monitoraggio e di supporto alle attività trasfusionali. La programmazione annuale di unità di globuli rossi e plasma da avviare all'industria farmaceutica di plasmaderivazione si è basata sull'analisi delle informazioni trasmesse all'interno dell'area di "Programmazione" del SISTRA e sulle dinamiche delle attività produttive e assistenziali che regolano i fabbisogni delle singole regioni. L'analisi di queste variazioni ha consentito di realizzare un governo sullo scambio compensativo interregionale che ha operato secondo un'ottica preventiva e imparziale rispetto alle necessità reali. La donazione periodica, fattore estremamente importante per garantire la disponibilità di sangue e quindi permettere una gestione razionale e flessibile della raccolta nonché un più elevato livello di sicurezza, è promossa attraverso incontri con i responsabili associativi e i tecnici dei coordinamenti trasfusionali sia a livello nazionale che regionale. Nell'ambito dei compiti

istituzionali del CNS, è stato predisposto il Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2014 (art. 14 della Legge 219 del 21 ottobre 2005). Anche nel 2014 si conferma una rilevante carenza di globuli rossi (GR) a carico di Sardegna e Lazio, cui si aggiungono alcune situazioni di minore criticità. Il fabbisogno compensativo delle regioni carenti ammonta complessivamente a circa 60.000 unità, a fronte del quale esiste un margine complessivo di produzione aggiuntiva, nelle regioni storicamente autosufficienti, di 70.000 unità. La produzione aggiuntiva programmata in varie regioni, un costante monitoraggio del sistema, l'impegno al miglioramento continuo della qualità e dell'appropriatezza in alcuni ambiti strategici e il coordinamento in rete esercitato dal CNS, hanno consentito, anche per l'anno 2014, la complessiva autosufficienza nazionale di GR. Le carenze previsionali risultano pressoché integralmente coperte da cessioni interregionali programmate mediante accordi convenzionali; inoltre, nella programmazione della produzione, si registrano più incisivi impegni a perseguire l'autosufficienza locale da parte delle realtà regionali dove oggi esistono importanti margini di miglioramento realizzabili. Si ribadisce la necessità dell'impegno delle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue e delle SRC, per le rispettive competenze, a ridurre la variabilità infra-annuale della raccolta del sangue e degli emocomponenti, a mantenere in equilibrio la chiamata dei donatori e a facilitare l'accesso ai ST e alle UdR territoriali, in particolare nella stagione estiva e nel primo trimestre di ogni anno, con interventi programmati e incisivi. Per quanto riguarda l'invio di plasma alla lavorazione industriale per la produzione di medicinali plasmaderivati, la maggior parte delle regioni del centro-sud resta collocata al di sotto della media nazionale, con livelli di autosufficienza di medicinali plasmaderivati bassi o molto bassi. Per quanto concerne la domanda dei medicinali plasmaderivati, in relazione alle fonti informative disponibili (anni 2007-2011, Rapporti ISTISAN 12/53), si prevede un trend in decremento della domanda di albumina e di antitrombina, mentre sarà richiesta una forte attenzione alla domanda di immunoglobuline polivalenti per uso endovenoso che potrebbe subire incrementi significativi anche a seguito di possibili nuove indicazioni cliniche approvate e off-label.

I dati di attività trasfusionali relativi agli anni 2009-2013 sono stati validati analizzati e discussi nelle sedi di confronto istituzionali e scientifiche e sono state oggetto di diverse presentazioni in ambito scientifico e istituzionale e saranno oggetto di pubblicazioni a cura del CNS. La sezione di emovigilanza ha consentito, negli ultimi anni, di monitorare le reazioni trasfusionali (donatori e riceventi), gli incidenti gravi e i casi di positività dei donatori ai marcatori infettivi, con una partecipazione sempre crescente, indice del maggiore coinvolgimento degli attori del sistema. SISTRA è in grado di fornire la maggior parte delle informazioni necessarie a produrre la documentazione per la lavorazione del plasma (Plasma Master File), indispensabile alle industrie di plasmaderivazione.

È stata realizzata, resa disponibile e compilata, nell'area dati di attività in SISTRA, una sezione relativa all'anagrafica dei referenti dell'emovigilanza (in totale 259), dei sistemi di gestione della qualità (176) e dei flussi informativi (175) sia a livello regionale che di singolo ST. Inoltre per le UdR gestite dalle associazioni dei donatori volontari di sangue sono stati inseriti complessivamente 889 tra responsabili, titolari dell'autorizzazione all'esercizio e responsabili della funzione di garanzia di qualità. Sono state rese disponibili aree di consultazione anche per le associazioni di volontariato, tali da consentire analisi di benchmarking.

È stata quotidianamente utilizzata la Bacheca nazionale. Nel corso del 2014 sono state richieste attraverso la bacheca 11.384 unità di globuli rossi, il 58% delle quali di gruppo ematico 0 Rh +. Le richieste rendicontate attraverso la Bacheca hanno riguardato 3.291 unità, acquisite da Toscana, Lazio, Marche e Puglia.

Si è concluso il progetto "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità

di sangue ed emocomponenti presso le unità di raccolta associative e presso le articolazioni organizzative dei ST, e delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi delle ST (ex art.19 e 20 della Legge n. 219 del 21 ottobre 2005) e con riferimento al DL.vo 207 e DL.vo 208 del 6 novembre 2007" per il quale era stata rilasciata e resa disponibile a tutte le regioni, PA e ST delle Forze armate la versione del software per la qualità dei dati gestionali per le rilevazioni delle dotazioni tecnologiche e dei requisiti qualitativi. Il progetto, coordinato dalla regione Emilia-Romagna e dalla Toscana in sinergia con il CNS, è stato avviato e realizzato nella sua prima fase con il contributo di 11 borse di studio assegnate "*ad hoc*". Nel 2014 sono state tenute a Bologna e Roma complessivamente 7 incontri di cui 2 giornate di formazione per i titolari delle borse di studio del progetto e 4 incontri con lo staff direttivo per l'analisi dello stato dell'arte e 1 evento conclusivo con l'analisi dei risultati che si è tenuto a Roma a cui hanno partecipato tutti gli attori del sistema incluse le associazioni di donatori.

Nel maggio del 2014 è stata prodotta e ufficialmente trasmessa agli uffici della mobilità sanitaria la matrice economica per gli scambi interregionali relativi al 2013 nei tempi di legge secondo il testo unico dell'accordo interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria per le attività dell'anno 2013. In particolare sono stati scambiati fra le regioni 78.530 emocomponenti corrispondenti ad un valore economico di 12.995.866 euro. Tutti gli scambi di emocomponenti effettuati nel 2013 sono stati gestiti in SISTRA.

Anche nel 2014, in SISTRA sono stati gestiti programmi di VEQ, a cui hanno partecipato laboratori italiani e internazionali, per l'esecuzione dei test sierologici e molecolari di qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti, strategici per il sistema trasfusionale.

Sono state realizzate e rese disponibili in SISTRA le funzioni per la gestione dei flussi informativi relativi alle attività della rete delle Banche di sangue cordonale e per le funzioni di coordinamento affidate al CNS dal Decreto del 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale". La rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale è denominata "Italian Cord Blood Network (ITCBN)" ed è finalizzata alla creazione dei necessari collegamenti fra le banche esistenti sul territorio nazionale e tra queste e i network internazionali, proponendosi quali obiettivi la standardizzazione delle attività di raccolta, conservazione, distribuzione del sangue cordonale a fini di trapianto ematopoietico.

Il sistema SISTRA-ITCBN permette, grazie al coordinamento a livello nazionale, di raccogliere, elaborare e gestire informazioni e dati riguardanti le 19 Banche di Cordone Ombelicale pubbliche presenti sul territorio italiano. In particolare le informazioni sono relative a: anagrafiche delle Banche e dei Centri Raccolta e requisiti autorizzativi e di accreditamento; raccolta, bancaggio e conservazione delle unità di sangue di cordone ombelicale per uso allogenico e per uso dedicato; aggiornamento delle caratteristiche dell'inventario nazionale.

L'ambiente di SISTRA ha ospitato una piattaforma informatica temporanea per la raccolta guidata di dati di costo delle attività svolte dalle banche di sangue cordonale della rete italiana.

È stata effettuata una attività di progettazione per la realizzazione di una scheda informatica di raccolta dei dati di emovigilanza relativi alle CSE.

Settore comunicazione e formazione

Nel corso del 2014 sono state svolte le seguenti attività:

- Ristrutturazione del sito web con nuova grafica e nuova alberatura di contenuti progettata per rendere maggiormente fruibili i percorsi di navigazione agli operatori. L'obiettivo principale raggiunto è stato l'incremento e la diversificare dell'offerta di contenuti tecnico-scientifici a partire da un lavoro costante di monitoraggio e condivisione di un comitato

scientifico appositamente individuato e composto da membri del CNS e del sistema sangue. In particolare sono state introdotte due sezioni: "Focus on", per presentare rassegne di letteratura corredate da commenti di esperti su temi di attualità e innovazioni nel campo della medicina trasfusionale e applicazioni sulle staminali emopoietiche; "L'intervista" che mensilmente si rivolge ad un esperto esterno al CNS, con cui dialogare su temi di attualità e che diventi poi "notiziabile" ai fini divulgativi per la trasposizione social. L'intensificazione dell'attività di divulgazione e sensibilizzazione alla cultura del dono è stata realizzata tramite la pagina Facebook, rinnovata e rilanciata anche attraverso campagne per acquisire nuovi fan (ora è stata superata quota 3000) e favorire l'interazione con le associazioni di volontariato e mantenere informata la rete dei non addetti anche su tematiche di affidabile contenuto scientifico. L'account Twitter è stato invece riservato, dopo una prima deludente sperimentazione verso il pubblico generalista, al settore degli operatori della comunicazione medico scientifica, qualificandolo sia in termini di following (persone/enti da seguire), che follower (persone/enti/associazioni che ci seguono); è partita anche la realizzazione di una newsletter periodica (*Check News Summary*) che raggiunge il network della medicina trasfusionale e le associazioni di volontariato (circa 350 indirizzi), focalizzando l'attenzione sulle principali notizie trattate in Home Page ed è strutturata con una "Cover Story" dedicata al tema guida/personaggio del periodo e ad highlights della ricerca, comunicazione, normativa, dati.

- "Globulandia. Un'avventura in rosso". La mostra itinerante, di proprietà del CNS, resta a disposizione per il 2014 dei comuni italiani che vogliano ospitarla. Obiettivi: favorire la movimentazione della mostra in quelle zone d'Italia non comprese dal tour 2012-2013 mettendo a disposizione l'expertise e il supporto del CNS; rinnovare la convenzione con la rete città sane OMS consolidando la sinergia nata per congiungere le attività di divulgazione sui temi della cultura del dono a quelle legate ai corretti stili di vita. In particolare è stata sottoposta all'attenzione delle Regioni del Sud per favorirle in un tour dedicato, partendo da Napoli (si è intrapreso un rapporto con Città della Scienza), Matera (nell'ambito del lancio verso il 2019 come capitale mondiale della cultura), Lecce (creando una forte sinergia con l'asset culturale), Reggio Calabria per arrivare in un territorio ove le iniziative verso i giovani sono molto apprezzate.
- Campagna di sensibilizzazione al dono del sangue 2014. In collaborazione con il Ministero della Salute, il CNS ha realizzato la campagna RED(ON)O, DAI POTERE AL TUO SANGUE-ACCENDI IL REDONO. Il focus è stato quello di disegnare una strategia media molto orientata al mondo digitale e declinata su: viralità (buzz strategy sui social network), ambient marketing (eventi in luoghi di aggregazione costruiti attorno ad un pubblico di passaggio, ma attraverso una regia professionale che ha catturato attenzione e coinvolgimento), individuazione di influencer (blogger e siti molto frequentati) che hanno agito da cassa di risonanza per amplificare il messaggio. Sono stati realizzati: spot da 15" passato per 15 giorni (29 maggio-19 giugno) su circuito cinematografico The Space (circa 300 sale in tutta Italia), spot da 1 minuto e 40 secondi passato sui circuiti della rete per favorire la diffusione virale, la collaborazione con NTV per decorare un treno Italo che ha percorso per 40 giorni (1 giugno-9 luglio) le varie tappe del suo percorso, toccando città come Salerno, Roma, Firenze, Bologna, Milano, Torino, Padova, Venezia, vestendo le cabine Smart e tutte le zone relax/snack /Cinema (tavolini ribaltabili, pannelli e billboard della pagina web) con il visual della campagna Redono. Il sito del CNS ha inaugurato una landing page ove attraverso il Qrcode posizionato nei messaggi, si accedeva a tutte le informazioni sul sangue e sulle opportunità di donare, inclusa l'interattività con i social per postare commenti e rilanciare il messaggio ad amici e conoscenti. La campagna è stata monitorata attraverso un focus group e un'indagine

etnografica realizzata dagli esperti di Observa per individuare la copertura e l'efficacia ottenuta attraverso l'azione digitale, nonché l'impatto di un messaggio "alternativo" e inatteso sulla donazione del sangue, appositamente sperimentato per incuriosire gli spettatori, lasciando loro uno spunto di riflessione sulla funzionalità sia biologica, che sociale del sangue.

- *World Blood Donor Day 2014*. La giornata mondiale del donatore di sangue 2014, che aveva come Host Country lo Sri Lanka, declinava come tema: *Give Blood for those who give live*, richiamando l'attenzione sul fatto che nel mondo ogni anno oltre 150.000 donne muoiono per carenza di sangue durante il parto. Il CNS in collaborazione con le associazioni di settore, ha deciso di intercettare in particolare i giovani, concentrandosi sul tema della sostenibilità delle risorse ritenute nella nostra parte del pianeta, "scontate": acqua, energia, cibo e appunto il sangue, organizzando a Senigallia, a conclusione della X Convention dei Centri di Coordinamento Regionale di Medicina Trasfusionale, una conversazione con ospiti che appartengono al settore no profit, in grado perciò di sensibilizzare l'opinione pubblica verso una cultura del dono del sangue solidaristica, consapevole e responsabile. Laddove esiste uno spreco, una gestione inefficace o una cultura dell'indifferenza, la carenza diventa incompatibile con una qualità di vita sostenibile e quindi crediamo sia importante parlare delle esperienze che coinvolgono altri Paesi, perché la globalizzazione riguardi anche la solidarietà e non solo la diffusione o il libero scambio di merci o la velocità di informarsi e comunicare. Per questo abbiamo pensato al Professor Zamagni, emerito dell'Università di Bologna, esperto di economia del "bene comune", ad una onlus di Milano la cui esperienza sul cibo (Il buono che avanza) può raccontarci quanto sia utile trasformare lo spreco in risorsa e ad un'altra testimonianza di chi lavora nel campo della Cooperazione (CESVI) in particolare sul tema dell'acqua, visto che l'Italia è il terzo Paese per consumo o forse "spreco" nel mondo dopo USA e Canada, quando circa metà del pianeta non dispone di acqua potabile o ne ha quantità insufficiente. Il direttore del settimanale Vita, Riccardo Bonacina invece potrà raccontarci, come fa dal 1994, un'Italia "vera", fatta di storie poco visibili ma esemplari. Al Direttore del CNS, Giuliano Grazzini e al portavoce protempore del Coordinamento Interassociativo dei donatori di Sangue, Vincenzo Saturni –presidente Avis, spetterà il compito di tracciare il profilo di un Paese che può andare orgoglioso del proprio modello culturale e organizzativo di accesso alle cure di medicina trasfusionale, preso ad esempio anche dalla WHO per raggiungere il goal del 2020: anno target per ottenere il 100% in tutti i Paesi del mondo di donazioni volontarie e non remunerate. Il Talk show si è svolto il 14 giugno, dalle ore 16 alle 18 presso la Mediateca della Biblioteca comunale Antonelliana in Via Ottorino Manni a Senigallia. Per favorire un'interazione anche con chi non fosse presente in sala, lasciando una traccia social, abbiamo realizzato un live tweet che scandiva i momenti salienti nonché i contributi mostrati durante il talk.

Sono settori in staff alla Direzione:

- Settore sistemi informativi
  Si occupa della raccolta, gestione e monitoraggio dei dati relativi alle attività di produzione, lavorazione, distribuzione e consumo del sangue, degli emocomponenti e dei farmaci plasmaderivati. Attraverso il monitoraggio delle attività trasfusionali raccoglie le informazioni essenziali alla produzione del Programma nazionale per l'autosufficienza in raccordo con le regioni e PA. Tiene sotto controllo la compensazione interregionale attraverso il monitoraggio delle cessioni-acquisizioni di sangue ed emocomponenti. I dati raccolti attraverso il sistema informativo SISTRA costituiscono la base per la

programmazione dei fabbisogni di sangue, emocomponenti e farmaci plasmaderivati a livello nazionale e per la valutazione complessiva della qualità dei prodotti trasfusionali e dell'efficacia, efficienza e appropriatezza delle attività di medicina trasfusionale sul territorio nazionale. Si occupa della gestione e trasmissione on-line del "Questionnaire on the collection, testing and use of blood and blood components in Europe" richiesto dall'*European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care* per il Consiglio d'Europa e della gestione e trasmissione del *Blood safety indicators global database on blood safety* per la WHO.

- Settore per i rapporti internazionali
  Presidia le attività relative ai rapporti con l'Unione Europea e ai relativi Organismi, con la WHO, e altri organismi e associazioni internazionali. Contribuisce alla gestione di progetti e convenzioni nazionali ed europei, collabora con il settore giuridico-amministrativo e il settore economico-amministrativo per gli aspetti di competenza.
- Settore comunicazione
  Si occupa della formazione e della gestione del rapporto comunicativo tra CNS e soggetti pubblici e privati. L'attività formativa è progettata da appositi Gruppi di studio per la formazione sulla base dell'analisi dei bisogni di adeguamento e miglioramento espressi anche dagli operatori del settore trasfusionale. L'attività di comunicazione si articola nei seguenti ambiti:
  - relazioni con il cittadino – gestisce l'ascolto e l'informazione con i cittadini (es. counselling per la donazione di sangue cordonale), coordina indagini conoscitive sulla percezione del rischio e promuove la donazione e la conoscenza dei contenuti legislativi su sangue, plasma e pratica trasfusionale;
  - relazioni con i media – svolge funzioni di ufficio stampa, si occupa dell'editoria multimediale e, in particolare, della redazione del sito web del CNS, organizza conferenze stampa e press tour;
  - relazioni pubbliche – si occupa dell'organizzazione di eventi (fiere di settore, campagne di comunicazione, *open days*) e della relazione con il terzo settore e con le istituzioni impegnate nella ricerca scientifica.

Descrizione delle Aree

Area giuridico-amministrativa

Supporta le scelte strategiche della Direzione e provvede al reclutamento di risorse umane, alla definizione del Piano economico del CNS e alla gestione della contabilità di pertinenza. L'area si articola in:

- Direzione amministrativa
  Partecipa alla definizione delle linee strategiche del CNS, condivide con la Direzione del CNS il piano economico annuale e pluriennale, definisce con la Direzione scelte organizzative, risorse, obiettivi, modalità di verifica, predispone il budget di riferimento, effettua il controllo di gestione annuale e pluriennale delle attività, dei costi e dei ricavi, nonché il raggiungimento degli obiettivi previsti.
- Settore giuridico-amministrativo
  Presidia le attività di gestione del personale e gestione amministrativa di progetti e convenzioni, collabora con il settore economico-amministrativo per gli aspetti di competenza.

- Settore economico-amministrativo
  Presidia le attività di gestione degli aspetti economici (ordini, fatture, ecc.) e del piano dei conti, collabora con il settore giuridico-amministrativo per gli aspetti di competenza.

Area sanitaria

Partecipa alle scelte strategiche della Direzione, con riferimento agli aspetti di carattere sanitario, tecnico-scientifico, organizzativo e gestionale. Provvede alla stesura di linee guida per la qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti anche in attuazione delle Direttive della CE. Propone modelli organizzativi e linee guida di accreditamento delle strutture trasfusionali e controlla, in sinergia con le Regioni e PA, lo stato di adeguamento delle stesse per garantire i livelli essenziali di assistenza sanitaria in materia di attività trasfusionali. Di concerto con le Regioni e PA, può effettuare attività di verifica agli ST e alle UdR ad essi collegate. Effettua, di concerto con il CNT, attività di verifica della conformità alle Direttive europee e alle norme nazionali di settore delle strutture che effettuano raccolta, manipolazione, conservazione e rilascio delle cellule staminali emopoietiche da sangue periferico e da sangue cordonale, nell'ambito dei programmi clinici di trapianto ematopoietico. Propone l'aggiornamento dei protocolli per l'accertamento dell'idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti e della donatrice di cellule staminali cordonali e delle caratteristiche e modalità della donazione. Promuove le pratiche del buon uso del sangue e degli emocomponenti. Provvede al coordinamento delle attività della rete delle banche di sangue da cordone ombelicale.

L'area si articola nei seguenti settori:

- Settore tecnico-scientifico
  Effettua studi e ricerche nell'ambito della medicina trasfusionale al fine di trasferire i risultati ottenuti in applicazioni destinate all'incremento della sicurezza e dell'efficacia della terapia trasfusionale, al raggiungimento e mantenimento dell'autosufficienza in emocomponenti ed emoderivati, alla promozione dello sviluppo tecnologico e ad ottimizzare e omogeneizzare il livello qualitativo degli emocomponenti ed emoderivati prodotti dal sistema trasfusionale nazionale e dall'industria farmaceutica.
- Settore sicurezza trasfusionale
  Attraverso una continua interfaccia con il settore tecnico-scientifico svolge attività di ricerca finalizzata all'introduzione di sistemi di miglioramento continuo della sicurezza trasfusionale in tre principali ambiti di rischio: le malattie infettive trasmissibili (HBV, HIV, HCV, sifilide, patogeni emergenti); il danno immunologico trasfusione-mediato; l'errore umano. Promuove programmi di *technology assessment* sulle metodiche diagnostiche e di valutazione esterna della qualità delle prestazioni diagnostiche applicate negli ST per la qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti. Sviluppa e applica le metodologie del *risk assessment* per l'analisi di eventi avversi che possono avere impatto sulla qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti allo scopo di identificare fattori critici e delineare e proporre le conseguenti misure correttive e preventive al sistema sangue nazionale.
- Settore emovigilanza
  Effettua il monitoraggio continuo del sistema nazionale di emovigilanza; definisce e propone aggiornamenti migliorativi del SISTRA allo scopo di incrementarne costantemente l'utilizzo da parte degli ST per la segnalazione delle reazioni avverse alla donazione/trasfusione e incidenti gravi e, a livello regionale, per favorire l'interfacciamento dei sistemi in essere con quello nazionale. Produce i rapporti nazionali di emovigilanza e li rende disponibili per tutti gli utenti del sistema. Mantiene i necessari

raccordi con altri sistemi di emovigilanza internazionali e assolve il debito informativo verso gli organismi europei.

- Settore plasma e plasmaderivati
  Svolge le attività di monitoraggio e di verifica del grado di applicazione della Linea Guida CNS 02/2008 in merito all'adozione di corrette procedure di etichettatura delle Unità di plasma, nonché promuove il percorso finalizzato alla piena rispondenza ai requisiti di qualità, sicurezza e tracciabilità del plasma come materia prima per la produzione di farmaci plasmaderivati. Coordina le attività di audit in caso di segnalazioni di plasma pool positivi per marcatori delle malattie infettive trasmissibili, di concerto con le SRC per le attività trasfusionali coinvolte. Collabora strettamente con l'AIFA per la gestione delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) e delle variazioni di AIC delle specialità farmaceutiche derivate dal plasma, per gli aspetti di carattere strettamente clinico e di indicazione terapeutica. Coordina un gruppo di lavoro, istituito su mandato della Commissione Salute, per la definizione dei requisiti dei Centri per la cura dell'emofilia.

CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI

Il Centro Nazionale per i Trapianti (CNT), istituito dalla Legge 1 aprile 1999 n. 91, art. 8, è una struttura alla quale è riconosciuto il compito precipuo di indirizzo, coordinamento e promozione dell'attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule in Italia.

Il Centro è composto a norma dell'art. 8, comma 2, Legge 91/1999 dal Direttore dell'ISS con la funzione di Presidente, dal Direttore Generale del Centro e dai rappresentanti dei Centri Regionali (CRT) di riferimento per i trapianti designati dalla conferenza Stato-Regioni. Per adempiere alle proprie funzioni il CNT si avvale di una struttura operativa articolata in due grandi Aree: Direzione Sanitaria e Direzione Amministrativa.

Afferiscono alla Direzione Sanitaria i seguenti Uffici:

- Trapianto di organi. Si occupa di tutte le attività relative al settore del trapianto di organi solidi e nello specifico di: procurement di organi; sorveglianza dei Programmi di trapianto; aggiornamento periodico di linee guida e protocolli operativi; coordinamento delle attività di donazione e trapianto; verifiche ispettive di sorveglianza delle strutture e processi di audit; monitoraggio dei programmi sperimentali e delle procedure di sicurezza; relazioni clinico-assistenziali con i pazienti.
- Trapianto di tessuti e cellule. Si occupa delle attività previste dalla Legge 91/1999 e dai DL.vo 191/2007 e 16/2010 per il settore dei tessuti e delle cellule, assumendo compiti di governance e coordinamento dell'attività di *banking* e distribuzione di tessuti e cellule in Italia (banche dei tessuti). Collabora inoltre con il Ministero della Salute nella redazione di documenti tecnici (linee guida, normative di sicurezza e qualità) e normativi del settore e interagisce con le altre autorità competenti di settori affini (ISS, AIFA, CNS).
- Funge da punto di riferimento per gli operatori del settore, coordina i gruppi di lavoro delle banche dei tessuti, raccoglie e elabora periodicamente i dati di attività di donazione, banking e trapianto di cellule e tessuti e le segnalazioni di eventi e reazioni avverse gravi. Come autorità competente organizza infine ispezioni periodiche alle banche per verificarne la rispondenza ai requisiti di qualità e sicurezza.
- Sistema Informativo Trapianti (SIT). Gestisce l'informatizzazione delle attività del Centro. Infatti, in base alla Legge 91/1999 art.8, comma 6, Lett. a), il SIT cura la lista di attesa per le diverse tipologie di trapianto. In particolare, si occupa di registrare e raccogliere le dichiarazioni di volontà di donazione di organi e tessuti da parte dei cittadini; di raccogliere i dati relativi all'attività di prelievo e trapianto svolta sul territorio nazionale; di raccogliere le liste di attesa standard e delle urgenze, gestire i programmi di trapianto a valenza nazionale, gestire il registro trapianti da vivente; di permettere la condivisione di informazioni tra tutti i soggetti della "rete trapianti".
- Ufficio servizi informatici. Gestisce il sistema informatico interno del CNT. L'attività principale è rappresentabile come un'analisi costante dei processi interni e esterni al CNT, affrontati con la metodologia del *problem solving*.

Afferiscono alla Direzione Amministrativa i seguenti Uffici:

- Ufficio comunicazione. Come previsto dalla Legge 91/1999 il Ministero della Salute e il CNT, in accordo con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), le associazioni di settore, le istituzioni e gli enti ai vari livelli, promuovono iniziative di comunicazione e sensibilizzazione al fine di diffondere tra i cittadini la cultura della donazione, informandoli sulle modalità per l'espressione della volontà, nel rispetto di una libera e consapevole scelta. In particolare, l'attività di informazione e comunicazione è diretta a promuovere la conoscenza della normativa che disciplina la materia della

donazione e dei trapianti in Italia, la conoscenza di stili di vita utili a prevenire l'insorgenza di patologie che possano richiedere come terapia anche il trapianto d'organi, la conoscenza delle possibilità terapeutiche e delle problematiche scientifiche collegate al trapianto di organi e tessuti.

- Ufficio formazione: la sua attività è volta a migliorare, ampliare e a differenziare il panorama della preparazione base e dell'aggiornamento professionale degli operatori sanitari coinvolti nei processi di donazione e trapianto. Sin dalla sua fondazione infatti, il CNT svolge un'importante attività di formazione, organizzando corsi, workshop, convegni, seminari e master, sia a livello nazionale che internazionale. Lo scopo è quello di proporre a tutti gli operatori del settore un'offerta formativa nazionale il più possibile ampia, efficace e focalizzata sui vari compiti e capacità necessarie nei processi di donazione, prelievo e trapianto di organi, tessuti e cellule. Vengono inoltre promossi e organizzati dal Centro corsi periodici annuali, sia per la formazione che per il mantenimento e aggiornamento delle competenze, per: ispettori esperti di cellule staminali emopoietiche; certificatori regionali PMA; personale sanitario operante nei laboratori dei centri PMA e nelle Banche dei Tessuti.

Afferisce alla Direzione Generale

- l'Ufficio Progetti e relazioni internazionali che gestisce le parti organizzative e gestionali dei progetti internazionali del Centro, nonché le relazioni internazionali e gli accordi di cooperazione sanitaria.

Resoconto attività 2014

Con riferimento al settore del trapianto di organi si è proceduto alle seguenti attività:

- avvio delle attività di allocazione degli organi a livello nazionale in base all'art. 8, comma 6 lett. f), l), m) m-ter).
- Formazione e certificazione dei coordinatori ospedalieri alla donazione e del personale di area critica.
- Promozione di Programmi di miglioramento della qualità e sicurezza del sistema trapiantologico.
- Incremento della disponibilità di organi.
- Coordinamento e sorveglianza della Rete nazionale trapianti.
- Promozione della Qualità e sicurezza degli organi e dei donatori.
- Formazione delle professioni sanitarie coinvolte nel processo di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule.
- Promozione della cultura della donazione.
- Promozione e coordinamento dei rapporti con le istituzioni estere di settore.
- Implementazione e sviluppo della qualità e della sicurezza nel settore delle cellule e tessuti.
- Monitorare, controllare e prevenire il rischio nei percorsi di donazione e trapianto, con particolare riferimento al rischio di trasmissione di patologie infettive e neoplastiche.
- Costruire le filiere specifiche per ogni organo; regolamentare l'impiego dei supporti meccanici; identificare le strutture sanitarie autorizzate all'utilizzo di questi dispositivi. Pianificare l'assistenza attraverso piani di hub e spoke.
- Coordinamento trapianti in pazienti HIV. Gestione follow-up.
- Promozione del trapianto da vivente come alternativa al donatore cadavere programma aggiuntivo al programma da cadavere.

Con riferimento al settore tessuti e cellule si è proceduto alle seguenti attività:

- Controllo e sorveglianza degli "Istituti delle cellule e dei tessuti".
- Gestione degli eventi/reazioni avverse gravi per cellule, tessuti e cellule riproduttive. Comunicazioni alla CE.
- Raccolta ed elaborazione periodica dati di donazione, banking e trapianto di tessuti.
- Raccolta dati e verifica flussi di attività import/export tessuti, gameti e embrioni.
- Supporto tecnico-organizzativo alla rete dei trapianti Cellule Staminali Emopoietiche (CSE).
- Coordinamento registro nazionale cellule emopoietiche e controlli di qualità dei Laboratori HLA.
- Coordinamento della Commissione CSE.
- Coordinamento in collaborazione con CNS della rete nazionale delle Banche di sangue cordonale (*Italian Cord Blood Network*, ITCBN)
- Rilascio autorizzazioni per trapianti sperimentali. Controllo della sicurezza ed efficacia di trattamenti innovativi.
- Supporto tecnico al Ministero della Salute in tema di trapianto allogenico da non consanguineo.

Con riferimento ai progetti e relazioni internazionali si è proceduto alle seguenti attività:

- è proseguita l'attività di monitoraggio degli accordi in corso, in particolare con Grecia, e Malta per lo scambio di organi e pazienti e si è cercato di portare alla firma definitiva quelli già approvati dal Ministero della Salute (Slovacchia e Serbia). Inoltre, su richiesta dell'attache commerciale all'ambasciata italiana di Algeri, e previo parere dei competenti uffici del Ministero della Salute, si è cercato a svariate riprese di organizzare un incontro a Algeri cui partecipasse anche la Banca degli Occhi di Mestre per valutare la fattibilità di una fornitura di cornee all'Algeria.
- Sono proseguite le attività di networking del *Mediterranean Transplant Network* con incontri a Beirut e Roma.
- Nel 2014 sono state organizzate tre riunioni della *South Alliance for Transplant*. Le azioni coordinate è stato sviluppato il programma sovranazionale di trapianto di rene da donatore vivente in modalità *crossover*, attraverso la firma di un accordo interministeriale che consente l'uso gratuito del software spagnolo, e da giugno 2014 è in essere un accordo per gli scambi prioritari di organi pediatrici.
- *FOEDUS Joint Action* (*Facilitating exchange of organs donated in EU Member States*). È proseguita l'azione di cui il CNT è promotore, per individuare una metodologia comune per gli scambi di organi sovranazionali. Nel 2014 è stato sviluppato un form comune per gli scambi di organi e sono state individuate strategie condivise di comunicazione nella relazione con il pubblico, riguardo alla donazione di organi in generale e agli scambi tra Paesi in particolare.
- ACCORD (*Achieving Comprenhensive Coordination in Organ Donation throughout the European Union*). In questo anno è proseguita l'azione congiunta ACCORD, cofinanziata dall'UE e coordinata dalla Organizzazione nazionale per i trapianti spagnola (ONT). Il CNT, oltre ad occuparsi della dissemination, ha gestito nel 2014 con successo i gemellaggi con le organizzazioni nazionali della Repubblica Ceca, Malta, Lituania e Cipro.
- È stato implementato il nuovo portale NOTIFY previsto dall'Accordo WHO, che raccoglie la selezione bibliografica consultabile via web da parte di tutti gli esperti del settore, su scala mondiale, per la valutazione dei casi di reazioni ed eventi avversi gravi nel settore delle cellule e tessuti.

- EUROCET128. Si è concluso a ottobre 2014 il tender europeo che ha consentito di realizzare un portale e database dove trasferire tutte le informazioni raccolte dalle Autorità Competenti degli Stati Membri relative alla codifica dei prodotti da tessuti e cellule umani, nonché la lista aggiornata dei tissue establishments.
- TWINNING SPAGNA-ITALIA-CROAZIA (*Strenghtening the institutional capacity for blood, tissues and cells*). Il gemellaggio, coordinato dalla Fondazione Transplant Service dell'Hospital Clinic di Barcelona insieme a CNT, ha fornito supporto per il pieno allineamento della legislazione e della organizzazione del sistema sanitario croato riguardo i servizi trasfusionali, il bancaggio di tessuti e cellule e la riproduzione medicalmente assistita. Il CNT ha fornito un Resident Twinning Advisor a Zagabria per nove mesi nonché l'expertise di alcuni short term experts.

Descrizione delle aree

Area analisi e valutazione statistiche

Si occupa di:
- Valutazione e processo trapianti
- Valutazione indice di qualità
- Analisi e metodologie statistiche
- Valutazione degli esiti dei trapianti
- Gestione e supporto informatico
- Registri internazionali e progetti di ricerca.

Area medica

Si occupa di:
- *Procurement* organi e tessuti
- Coordinamento attività di donazione e trapianto
- Verifiche ispettive di sorveglianze strutture e processi audit
- Certificazione coordinatori
- Valutazione esiti
- Programma sperimentale e procedure di sicurezza
- Relazioni clinico assistenziali con i pazienti
- Rapporti internazionali (in staff alla Direzione)
- Progetti di ricerca nazionali e internazionali (in staff alla Direzione)
- Gestione delle attività di prelievo cordone ombelicale (in staff alla Direzione).

Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali

Si occupa di:
- Affari amministrativi e del personale
- Comunicazione e relazioni istituzionali
- Relazioni con le Regioni per le pratiche amministrative
- Segreteria tecnica e organizzativa.

Area sistema informativo trapianti

Si occupa di:
- Gestione sistema informativo trapianti
- Coordinamento flussi informativi
- Assistenza tecnica e inserimento dati
- Elaborazione dati e reportistica
- *Privacy* e sicurezza informatica
- Sviluppo sistema informativo (in staff alla Direzione).

SERVIZIO BIOLOGICO E PER LA GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE

Il Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale (SBGSA) è stato istituito con DL.vo del 20 gennaio del 2003 e comprende nel suo assetto organizzativo due Settori che svolgono attività a carattere multidisciplinare. Queste due strutture svolgono attività tecnico-scientifica autonoma, sia per competenze che per funzioni, ma entrambe hanno nella loro missione la finalità principale di fornire supporto tecnico sia ai Dipartimenti dell'Istituto che ai Ministeri e ad altri Enti richiedenti. Le competenze attribuite, nel vecchio ordinamento dell'ISS, al Servizio Biologico e al Servizio Stabulario sono state quindi mantenute nei loro aspetti più generali ma, nel corso del tempo, l'inserimento di entrambi i Settori in progetti di ricerca più articolati e l'esecuzione di controlli analitici qualificati hanno permesso una più idonea ridefinizione di tutte quelle attività che vengono svolte istituzionalmente dal Servizio. Oggi alcune tra le attività svolte dai due Settori contribuiscono all'attuazione di Progetti Speciali dell'ISS. Di seguito viene descritto sinteticamente il contributo fornito dalle due Strutture alle diverse attività dell'Istituto.

Il Settore Biologico svolge attività analitica di controllo che include i saggi biologici di sicurezza effettuati allo scopo di valutare la sterilità, l'assenza dei pirogeni e l'eventuale presenza di endotossine batteriche nei farmaci e nei dispositivi medici. Collabora con l'AIFA e con il Ministero della Salute fornendo pareri tecnici e ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci, di API e di Farmaci innovativi destinati alla sperimentazione clinica e alle terapie avanzate. Queste ispezioni hanno lo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). Altri compiti istituzionali del Servizio comprendono l'allestimento di colture di microrganismi *wild-type* e geneticamente modificati, sia in scala di laboratorio sia in scala pilota (5l-50l), allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di biomasse e metaboliti di interesse sanitario. Nel campo della microbiologia applicata afferisce, pertanto, il supporto tecnico-scientifico fornito alle linee di ricerca dei Dipartimenti dell'Istituto e le collaborazioni con le Università nazionali. Altre attività istituzionali includono la partecipazione del personale alle Commissioni istituite presso il Ministero della Salute e il Ministero dell'Ambiente per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie e la collaborazione ad eventi fomativi organizzati da ISS, AIFA e Ministero della Salute.

Il Settore Sperimentazione Animale, istituzionalizzato a seguito del recepimento della normativa europea sul benessere degli animali da laboratorio, gestisce tutte le problematiche connesse con la sperimentazione animale sia in proiezione interna sia esterna all'Istituto. Costituisce quindi un supporto tecnico-scientifico alle sperimentazioni dell'Istituto e ha peculiari responsabilità di formazione del personale e di controllo del benessere degli animali in sperimentazione. Fornisce pareri al Ministro della Salute sulle procedure sperimentali che avvengono in deroga alla normativa e ha il compito di coordinare le attività finalizzate allo sviluppo di metodiche alternative. Contribuisce notevolmente alla diffusione della cultura del welfare nella comunità scientifica e nel Paese.

Resoconto attività 2014

Si riporta di seguito la descrizione dell'attività per Settore:

Settore I – Servizio Biologico

Nel 2014 il Servizio Biologico ha collaborato all'attività di controllo dell'ISS effettuando saggi analitici, accertamenti ispettivi e partecipando a Commissioni tecniche, così come previsto dal Piano Triennale 2014-2016. In particolare:

- Attività di controllo analitico: per la farmacovigilanza, il *batch-release* e il controllo *post marketing* su territorio nazionale, sono state sottoposte ai saggi biologici di sicurezza su farmaci e dispositivi medici 694 unità di campione. È proseguito il progetto con l'AIFA per il controllo della sterilità e del contenuto in endotossine dei farmaci.
- Attività ispettiva: gli ispettori del Servizio Biologico, su incarico della Presidenza, hanno verificato l'applicazione delle GMP ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di farmaci, di API, di gas medicinali, e di MTA destinati a sperimentazione clinica e/o terapie avanzate (18 ispezioni).
- Attività derivante dalla partecipazione a Commissioni interministeriali e Gruppi di lavoro: il personale del settore ha partecipato, in rappresentanza dell'ISS, alle riunioni delle Commissioni e sono stati emessi, collegialmente, 158 pareri autorizzativi per l'impiego e per gli impianti destinati all'uso confinato di MOGM (DL.vo 206/2001); inoltre, ha partecipato al Gruppo di lavoro finalizzato alla stesura di linee guida per il contenimento del rischio biologico per gli addetti ai servizi necroscopici e autoptici, istituito presso il Ministero della Salute.
- Sistema di Assicurazione della Qualità: tutta l'attività di controllo analitico (saggi di sterilità, LAL test e saggio dei pirogeni) è effettuata in compliance con quanto previsto per gli OMCL dell'EDQM.
- Laboratorio di Classe B: il laboratorio è stato oggetto di riqualifica periodica secondo quanto previsto dall'Accordo di Mutuo Riconoscimento (MRA) Canada-Europa. I risultati, oggetto di teleconferenza tra AIFA/ISS e AACC Canadesi, hanno confermato la rispondenza delle attività svolte dall'ISS con quanto stabilito dal MRA.
- Attività di formazione: è stata svolta attività di docenza per il personale dell'ISS, dell'INAIL e dell'SSN su differenti tematiche (caratterizzazione e controllo dei MTA, sicurezza delle produzioni farmaceutiche in GMP, impiego confinato di MOGM); attività di docenza è stata svolta, in collaborazione con l'SPP dell'ISS, nell'ambito degli obblighi di formazione previsti dal DL.vo 81/2008: titolo X, rischio biologico. Nel corso del 2014 il personale del Servizio Biologico ha partecipato al Twinning Italia/Turchia/Bulgaria: *Quality control Tests for Human Vaccines and Sera* finanziato dall'UE.
- Attività tecnico/impiantistica: nell'impianto pilota del Servizio Biologico sono state allestite colture in batch di alghe per test di tossicità ambientale e sono state effettuate le sterilizzazioni di materiale richiesto dai Laboratori dell'ISS previste dagli accordi con i SAQ dei singoli Dipartimenti/Centri.

  Linee di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi di Tor Vergata: "Correlazione e possibile interdipendenza dei geni implicati nell'*uptake* dello Zn e i geni per la SOD nel ceppo patogeno *Escherichia coli* O157: H7". Lo studio sulla diversa espressione dei 3 geni SOD nel ceppo di E.coli O157: H7 è stato oggetto di stesura di un lavoro scientifico che ha richiesto l'approfondimento di alcuni aspetti individuati in corso di referaggio. Ciò ha comportato l'esecuzione di ulteriori saggi analitici che hanno ampliato il numero di esperimenti da svolgere. Per tale motivo alcuni esperimenti, già programmati per il 2014, sono stati eseguiti in modo preliminare e saranno ultimati nel 2015.

Settore II – Servizio Sperimentazione Animale

- Attività istituzionale: sulla base della nuova normativa sulla sperimentazione animale, il Settore Sperimentazione Animale (SA) ha svolto attività di coordinamento degli esperti

che valutano le richieste di autorizzazione in deroga alla sperimentazione animale. Nel corso dell'anno 2014, sono inviate dal Ministero della Salute, Ufficio VI – Benessere Animale, 373 richieste di autorizzazione e pertanto sono stati emessi altrettanti pareri.

- Attività di formazione: il personale laureato del Settore ha svolto attività di formazione sia presso strutture esterne che in Istituto; partecipazioni come docenti presso altre Strutture quali l'Università di Perugia, 9° Corso Scienza degli Animali da Laboratorio (accreditato FELASA) organizzato dal CNR, EBRI e Università di Tor Vergata. Presso l'ISS, il Settore ha organizzato, in collaborazione con l'AORN Cardarelli di Napoli e con l'Università Federico II di Napoli un Corso per personale laureato che opera nel settore della sperimentazione animale (11-12-13 novembre) e in proiezione interna, un Corso di formazione teorico pratico per il personale ISS che utilizza animali da laboratorio (17 luglio). Inoltre il Settore ha svolto attività di tutoraggio nell'ambito della Scuola di Specializzazione in Scienza degli Animali da laboratorio dell'Università di Napoli.
- Attività di ricerca: il Settore SA per le specifiche competenze, da anni, ha in corso collaborazioni tecnico scientifiche con vari gruppi di ricerca dei Dipartimenti (in particolare EOMM e SPVSA) che hanno prodotto una serie di pubblicazioni.

Descrizione dei Settori

Settore I – Servizio Biologico

Il Servizio Biologico trae la sua origine dal Centro internazionale di Chimica Biologica dove fu realizzato il primo impianto di produzione di penicillina. L'impianto pilota, ancora in uso, è stato adeguato, nel corso del tempo, alle esigenze dettate dalla ricerca e dalle norme di sicurezza e costituisce ancora un punto di riferimento per quei progetti scientifici che prevedono la produzione e lo studio di proteine di interesse sanitario ottenute dai microorganismi tramite processi fermentativi in batch o estratte dagli stessi terreni di coltura. Accanto alla messa a punto dei parametri implicati nella crescita microbica, tra le attività previste nella missione del Servizio, è inclusa l'esecuzione dei controlli biologici di sicurezza (verifica della sterilità e del contenuto in endotossine e pirogeni) sia su farmaci che su dispositivi medici. Affinché l'Istituto possa svolgere tali attività, previste dalla Farmacovigilanza, in conformità con quanto richiesto dal Mutuo Riconoscimento Canada-Europa, dalle norme internazionali e dalle metodiche analitiche della Farmacopea Europea, è stato realizzato un Laboratorio classificato (Area di classe B) dedicato al controllo della sterilità dei farmaci. Questo laboratorio è controllato e gestito secondo il disposto delle norme internazionali UNI CEI EN ISO/IEC 17025 previste per il funzionamento dei laboratori di prova. Il personale del Servizio Biologico svolge, inoltre, attività ispettiva per verificare l'aderenza alle GMP delle Officine produttrici di farmaci e di prodotti farmacologicamente attivi. Tra le attività di consulenza tecnico-scientifica svolte dal Servizio Biologico sono incluse le partecipazioni in qualità di membro o esperto a Commissioni di valutazione per il recepimento di Direttive comunitarie (DL.vo n. 206/2001, concernente l'impiego confinato di MOGM e DL.vo n. 224/2003, relativo all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM) e le attività di formazione che ricadono negli adempimenti previsti dal DL.vo 81/2008 per gli aspetti connessi con il rischio biologico e la partecipazione al Corso "Fabbricazione e caratterizzazione dei medicinali sperimentali per terapie avanzate". Tra i programmi svolti in collaborazione con l'Università di Tor Vergata rientrano le linee di ricerca indirizzate allo studio dei geni per la superossido dismutasi periplasmatica e del sistema di *uptake* dello Zn in *E. coli*.

Settore II – Servizio Sperimentazione animale

Il Servizio, istituzionalizzato nel 1992 a seguito del recepimento della normativa europea sul benessere degli animali utilizzati in sperimentazione, gestisce tutte le problematiche connesse con la sperimentazione animale sia in proiezione interna che esterna all'Istituto. Costituisce quindi supporto tecnico-scientifico alle sperimentazioni dell'Istituto e ha peculiari responsabilità di formazione del personale e di controllo del benessere degli animali in sperimentazione. Fornisce pareri al Ministro della Salute sulle procedure sperimentali che avvengono in deroga alla normativa e ha il compito di coordinare le attività finalizzate allo sviluppo di metodiche alternative. Contribuisce notevolmente alla diffusione della cultura del welfare nella comunità scientifica e nel Paese.

SERVIZIO INFORMATICO, DOCUMENTAZIONE, BIBLIOTECA E ATTIVITÀ EDITORIALI

Il Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca e Attività Editoriali (SIDBAE) è un servizio tecnico-scientifico istituito con decreto 20 gennaio 2003 (art. 10) e è strutturato in quattro settori.

Il Servizio svolge molteplici attività di supporto alle strutture di ricerca. Tali attività, nell'ambito delle specifiche competenze, possono essere sintetizzate in progettazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri Nazionali e i Servizi tecnico-scientifici dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere nazionale e internazionale. Inoltre gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispone i collegamenti WAN (*Wide Area Network*, rete di comunicazione geografica). Progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica e la LAN (*Local Area Network*, rete in area locale) dell'Istituto. Si occupa dello sviluppo e della gestione di: basi dati, applicazioni tecnico-scientifiche e di sistemi informativi gestionali. Progetta, sviluppa e coordina il sito istituzionale dell'Ente e i Progetti ad esso collegati.

Provvede al recupero dell'informazione tecnico-scientifica tramite consultazione in tempo reale di basi di dati bibliografici, banche dati fattuali e altre risorse elettroniche, su richiesta dell'utenza interna e esterna. Fornisce assistenza, consulenza e servizi mirati all'uso del patrimonio informativo della *National Library of Medicine* (NLM) di Bethesda (USA), in qualità di centro di riferimento nazionale per il *Medical Literature Analysis and Retrieval System* (MEDLARS), sistema di basi e banche dati a carattere biomedico prodotte e/o gestite dalla NLM. Offre un servizio di fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite accordi con fornitori esteri.

Provvede all'acquisizione, gestione e catalogazione di monografie e periodici di ambito biomedico-sanitario in formato cartaceo e elettronico; raccoglie e diffonde tutta la documentazione ricevuta dalla WHO in qualità di *WHO Documentation Centre* per l'Italia.

Espleta la redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'Istituto sia su supporto cartaceo che online (*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità, Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, serie di rapporti tecnici); cura l'immagine istituzionale; realizza materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS.

Contribuisce in modo rilevante all'offerta formativa dell'Istituto, sia attraverso corsi ECM destinati all'utenza esterna sia con specifici corsi e seminari per utenti interni.

Resoconto attività 2014

Nel corso dell'anno 2014 il SIDBAE nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, ha svolto le seguenti attività:

Settore Informatico

Il Settore informatico dell'Istituto ha continuato nel corso del 2014 gli aggiornamenti del sistema di comunicazione e trasmissione della propria rete dati. Tale opera di aggiornamento continuo è essenziale per garantire un servizio in linea con le esigenze che caratterizzano un ente di ricerca come l'Istituto, in particolare per i servizi di bioinformatica. Nel dettaglio, è stata riconfigurata la rete dell'ISS ridisegnando completamente l'infrastruttura di rete virtuale

(vLAN), al fine di ottimizzare le prestazioni e la sicurezza delle trasmissioni. È stato effettuato l'upgrade della connettività in alta affidabilità con l'esterno a 1 Gb/s.

È stata avviato un progetto per l'aggiornamento della rete WiFi con l'obiettivo di rendere disponibili tutte le funzionalità oggi esistenti garantendo i livelli di sicurezza richiesti dalla normativa vigente e ampliando contestualmente la copertura in modo da aumentare la connettività e il numero di utenze contemporanee, soprattutto nelle aree pubbliche in occasione di convegni, seminari, congressi e incontri di formazione. Tale attività sarà completato entro il primo semestre del 2015.

Nel corso del 2014 per garantire la riservatezza delle informazioni e per ottimizzare l'uso dello storage disponibile e consentire la condivisione di grandi moli di dati è stato progettato e implementato un private *storage cloud* (basato su piattaforma *open source OwnCloud*) per rendere fruibile, anche in mobilità, i dati necessari a portare avanti le attività istituzionali e di ricerca.

Si rileva comunque che andrà prevista un'ulteriore ampliamento di risorse di *storage* in quanto molte attività legate alla ricerca nonché i progetti di dematerializzazione portano ad un continuo incremento della richiesta di memoria in alta affidabilità.

Sempre nel 2014, per consentire la possibilità di elaborare grandi moli di dati, è stata raddoppiata la capacità computazionale del centro di calcolo, con l'acquisizione di *blade server*. Tale ampliamento consentirà anche di aumentare i livelli di servizio degli applicativi attualmente gestiti dal Settore informatico. Questa attività sarà completata nel corso del 2015.

Per quanto riguarda la gestione dei siti WEB, è in corso di studio la possibilità di effettuare un porting su una nuova piattaforma di *Content Management* (CMS) in linea con le soluzioni tecnologiche più diffuse e aggiornate in modo da poter dare una risposta idonea alle sempre maggiori richieste di siti WEB relativi a progetti di ricerca.

Il software per la gestione di tutte le attività di controllo, valutazione e pareri, a pagamento e non, è divenuto pienamente operativo nel corso del 2014. Tale attività informatica è stata portata avanti con le risorse interne del Settore, così come altre in collaborazione con altre strutture dell'ISS, tra quelli più rilevanti:

- Schede di Sicurezza delle sostanze chimiche (Centro nazionale sostanze chimiche);
- Progetto Eurocare, Survival of cancer patients in Europe (Centro nazionale di epidemiologia);
- MEDUSA - MEDicina Utenti SAlute in rete (Settore documentazione);
- I-ToP, Ingredients of Tobacco Products (Centro nazionale sostanze chimiche);
- Registro asma grave (Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici);
- Registro per il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività - ADHD (Dipartimento del Farmaco).

Nel corso del 2014, riguardo l'adeguamento tecnologico delle postazioni di lavoro del personale amministrativo e l'esigenza di effettuare la migrazione dal sistema operativo Windows XP (il cui supporto è stato interrotto da Microsoft l'8 aprile 2014) a sistemi operativi più recenti, è stato realizzato un progetto per l'acquisto di 160 nuovi PC e provvedendo alla ricondizionamento dei PC sostituiti, ove possibile, e alla loro redistribuzione.

Il supporto informatico ai dipartimenti (Biologia cellulare, Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici, Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare) ha permesso di realizzare un progetto per la centralizzazione dei sistemi di monitoraggio dei frigoriferi, ottimizzando le risorse e favorendo la raccolta e l'elaborazione dei dati nel rispetto delle procedure previste nei sistemi di qualità adottati.

Sempre nell'ottica della razionalizzazione e ottimizzazione delle risorse è stato dato supporto alle strutture tecnico-scientifiche per la gestione condivisa della strumentazione analitica.

Nel corso del 2014 è stato avviato il progetto per l'aggiornamento della piattaforma *Moodle*, per l'erogazione dei servizi di formazione a distanza, che terminerà nel 2015.

Per quanto riguarda la Bioinformatica si è continuato nelle attività di:

- Sviluppo software dedicati alla problematica delle biobanche.
- Sviluppo software per il calcolo scientifico.
- Manutenzione dell'infrastruttura hardware e software per l'elaborazione parallela, in particolare per gli studi di genetica basati sul sequenziamento del DNA.

Settore Documentazione

Il Settore Documentazione (SD) nel corso del 2014 ha svolto i compiti istituzionali di recupero dell'informazione tecnico-scientifica disponibile online (oltre 500 ricerche bibliografiche) e di fornitura in formato elettronico di documenti non reperibili in Italia (oltre 1.100 articoli ordinati per l'utenza interna ed esterna, attraverso il sistema DOCLINE della NLM di Bethesda, USA).

Ha curato l'aggiornamento del Sistema informativo per la bioetica in linea SIBIL, http://www.iss.it/sibi/, aggiungendo oltre 300 nuovi record alla base di dati ed elaborando quotidianamente la rassegna stampa e il calendario di eventi.

Ha proseguito il lavoro di traduzione dei MeSH e il relativo aggiornamento dei dati (1160 voci nel 2014), nonché di revisione, per un totale di 54648 termini tradotti, disponibili sul sito http://www.iss.it/site/Mesh/.

Partecipa alle attività dell'EAHIL (*European Association for Health Information and Libraries*) di cui è membro eletto dell'*Executive Board* per il triennio 2013-2016. Ha presieduto e organizzato, insieme alla Biblioteca dell'ISS, la 14ª Conferenza EAHIL, Roma, 11-13 giugno 2014, curando, in particolare, il sito Web dedicato, la segreteria scientifica e organizzativa, nonché le procedure amministrative. La conferenza è stato un successo sia dal punto di vista scientifico che da quello finanziario ed ha visto la partecipazione di oltre trecento delegati provenienti da tutto il mondo.

Ha collaborato con il CNMR nell'ambito di varie attività, svolgendo ricerche bibliografiche preliminari alla prima Consensus Conference destinata a produrre "Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative" e per la realizzazione di linea guida sulla "Diagnosi e monitoraggio della polimiosite, della dermatomiosite e della miosite da corpi inclusi". Ha avviato la ricerca e valutazione di linee guida nell'ambito del progetto "Best practice and knowledge sharing in the clinical management of rare diseases".

Ha partecipato a vari gruppi di lavoro istituzionali, quali: Gruppo di lavoro Cure palliative Pediatriche, Progetto CARE (volto alla stesura del Manuale sulla valutazione della comunicazione in ambito SLA), Gruppo di lavoro sulla contenzione in psichiatria.

Ha collaborato alla realizzazione di revisioni sistematiche della letteratura scientifica su vari argomenti di salute pubblica.

Ha eseguito per conto del CSC numerose ricerche su archivi online specializzati del settore.

In qualità di unità operativa, con il Settore Informatico e Università Sapienza di Roma, del progetto di ricerca "Alfabetizzazione sanitaria ed empowerment del paziente attraverso lo sviluppo di un sistema informativo elettronico nel campo della salute", finanziato dal Ministero della Salute, ha catalogato e pubblicato sul portale web dedicato al cittadino e al paziente numerose risorse in ambito sanitario. Insieme al Settore Informatico dell'ISS ha organizzato e svolto il Corso "MEDUSA (MEDicina Utenti SAlute in rete) Navigare informati per una partecipazione consapevole" svoltosi presso l'ISS (Roma, 13 novembre) e l'Associazione Calabrese di Epatologia – Onlus (Reggio Calabria, 28 novembre).

Ha svolto attività formativa in corsi ECM.

Ha collaborato con la rete REI (Rete per l'eccellenza dell'italiano istituzionale) http://ec.europa.eu/dgs/translation/rei/, fornendo assistenza ai traduttori della UE per la traduzione di terminologia scientifica.

Ha preso parte ad una riunione della *Civil Society Platform on Multilingualism* della Commissione europea (17 ottobre 2014).

Ha presentato relazioni a convegni nazionali e internazionali.

Settore Biblioteca

Nel corso del 2014 la Biblioteca ha svolto le seguenti attività:

- Acquisizione e gestione di 470 periodici in formato cartaceo con registrazione, trattamento e archiviazione di oltre 4.000 fascicoli.
- Acquisizione e gestione di oltre 18.000 periodici in formato elettronico (inclusi titoli open access) e di numerose banche dati documentali con inserimento e verifica dei dati sul catalogo dei periodici elettronici AtoZ. Nel corso dell'anno sono stati scaricati dagli utenti ISS oltre 350.000 articoli full text.
- Gestione dei contratti consortili per l'accesso a banche dati bibliografiche e testuali.
- Gestione dei prestiti per il personale interno dell'Istituto (106 prestiti, 299 solleciti).
- Fornitura dei documenti per richieste provenienti dall'esterno (1.807, di cui 561 a pagamento).
- Fornitura dei documenti per richieste interne dei ricercatori dell'Istituto (468).
- Assistenza in sede agli utenti di sala per ricerche bibliografiche: 3.077.
- Catalogazione descrittiva e semantica dei volumi monografici pervenuti.
- Aggiornamento del catalogo nazionale cumulativo dei periodici ACNP.
- Collaborazione con il Settore Documentazione per la traduzione del dizionario Mesh e per la base dati di bioetica Sybil.
- Gestione dei siti web della Biblioteca e del Centro Regionale di Documentazione WHO sia in lingua italiana che in lingua inglese.
- Gestione del servizio di reference e assistenza agli utenti.
- Gestione della sala di lettura e dei magazzini librari siti sia nell'edificio principale che nei locali di via Giano Della Bella.
- Organizzazione ed esposizione di materiali del Fondo Rari, in mostre allestite all'interno e all'esterno dell'Istituto.
- Partecipazioni del personale della biblioteca in qualità di relatori a Congressi sia a livello nazionale che internazionale.
- Partecipazione ai "Tavoli tematici per EXPO 2015 – Tavolo Arte e Cultura" Milano Palazzo Affari ai Giureconsulti, 15 dicembre).
- Corso ECM "Le risorse informative biomediche a carattere periodico nel web: percorsi di ricerca" (27-28 ottobre), rivolto a 24 operatori dell'SSN.
- Ciclo di 8 Seminari destinati al personale dell'Istituto per una migliore conoscenza e approfondimento delle risorse informative disponibili.
- Partecipazione al Sistema BIBLIOSAN del Ministero della Salute in qualità di membro effettivo del Comitato di Gestione.
- Sviluppo e gestione del progetto "BIBLIOSAN 2.0", finanziato dal Ministero della Salute con creazione di un apposito sito web e aggiornamento continuo dei contenuti.
- Organizzazione in collaborazione con il Settore Documentazione della 14ª Conferenza Internazionale dell'EAHIL svoltasi a Roma dal 9 al 13 giugno presso le sedi dell'ISS e della Biblioteca Nazionale Centrale e che ha visto la partecipazione di oltre 100 relatori, 350 convegnisti e 23 tra sponsor ed espositori legati al mondo dell'editoria scientifica.

- Organizzazione del IX Workshop BIBLIOSAN "Aggiornamenti dal mondo Bibliosan:nuovi progetti e funzionalità" (Auditorium Ministero della Salute, 3 dicembre 2014).

Occorre evidenziare come nel corso degli anni la Biblioteca è andata sempre più caratterizzandosi come un erogatore di servizi a distanza, assicurando l'utilizzazione delle risorse elettroniche (oltre 18.000 titoli di periodici, di cui circa la metà a pagamento, e svariate basi dati) sia all'interno dell'istituto che da postazione remota. La gestione dell'acquisto, dell'inserimento a catalogo e del controllo e manutenzione degli accessi a tali risorse ha dato luogo ai seguenti riscontri statistici:

- Articoli scaricati da risorse a pagamento 256.139.
- Numero di interrogazioni su basi dati a pagamento 48.559.
- Accessi al sito web della Biblioteca 56.159 (Biblioteca 25.213; Centro Documentazione WHO 27.361; Rari 3.585; media 154 visite/giorno).

A questi dati vanno aggiunte le consultazioni sulle risorse ad accesso aperto che non sono tuttavia quantificabili in quanto non disponibili sui siti degli editori.

Settore Attività Editoriali

Nel corso del 2014 il Settore Attività Editoriali (SAE) ha espletato le seguenti attività:

- Redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS, su supporto cartaceo e online: *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Rapporti* e *Congressi ISTISAN*, *Dispense per la scuola*, *I beni storico-scientifici*, opuscoli informativi e altre pubblicazioni. Per gli *Annali*, è stato testato un sistema elettronico per la gestione del flusso redazionale dalla presentazione del lavoro alla pubblicazione. Il sistema, *Open Journal System* (OJS), utilizzato da numerose riviste scientifiche internazionali, aumenterà la visibilità della rivista e faciliterà il processo di peer review. Si evidenzia, per gli Annali, un aumento del numero di articoli presentati e, per il *Notiziario*, l'istituzione di un Comitato scientifico a garanzia dei contenuti pubblicati nella testata e per favorire l'inserimento in PubMed.
- Tutte le testate sono state registrate anche come testate digitali presso il Registro della Stampa del Tribunale di Roma. È stata riprogettata la copertina dei *Rapporti ISTISAN* e *ISTISAN Congressi*. L'insediamento del Commissario, nel mese di luglio 2014, ha comportato un rallentamento nella produzione per l'aggiornamento delle responsabilità editoriali presso l'Ordine dei Giornalisti e il registro della Stampa.
- Gestione del database bibliografico delle pubblicazioni prodotte dai ricercatori ISS, con collegamenti a full-text, ove possibile per motivi di copyright. A novembre 2014 il Commissario dell'ISS ha firmato la Road Map 2014-2018, per promuovere l'adozione di una policy nazionale per il deposito, l'accesso aperto e il riuso dei dati della ricerca. Per l'archivio digitale delle pubblicazioni ISS (DSpace ISS) è stata prevista l'implementazione di una funzione che sincronizzi l'archivio con il database interno delle pubblicazioni, in modo da ottenere l'aggiornamento corrente online dei lavori pubblicati dall'Ente.
- Realizzazione di materiale grafico, fotografico, multimediale e a stampa a supporto delle attività del SAE e delle attività di ricerca e servizio delle diverse strutture ISS.
- Attività di cooperazione internazionale:
  - America Latina. Nell'ambito del Progetto Nazionale Amianto, finanziato dal Ministero della Salute e coordinato dall'ISS, Dipartimento AMPP, il SAE, come parte dell'Unità Operativa ISS del progetto, ha svolto attività di disseminazione scientifica e formazione sulla prevenzione della patologia da amianto nei Paesi dove l'uso dell'amianto è ancora consentito, con particolare riferimento all'America Latina.

- Sono state co-organizzate e realizzate iniziative di formazione e disseminazione in Colombia (Università Nacional/Instituto de Salud Publica- Bogotà, 19-20/2/2014 e 5-7/11/2014), Ecuador (FLACSO - Quito, 24-26/2/2014), e Bolivia (Ministerio de Salud - La Paz, 10-13/11/2014). A Roma, presso l'ISS, il SAE ha collaborato con il Reparto di Epidemiologia Ambientale del Dipartimento AMPP all'organizzazione di un seminario sulla patologia di amianto in Brasile (9/9/2014) per lo sviluppo di collaborazione scientifica con FUNDACENTRO/Brasil.
- Cooperazione con il Ministero de Salud della Bolivia. Il SAE ha coordinato la realizzazione degli incontri preparatori di Roma, presso l'Ambasciata di Bolivia e presso la Direzione Generale Cooperazione del Ministero degli Esteri, dell'accordo quadro di collaborazione tecnico-scientifica tra l'ISS e il Ministero de Salud della Bolivia, e la stesura del testo italiano/spagnolo dell'Accordo di Collaborazione per lo sviluppo di ricerche di comune interesse, attività di formazione, diffusione in accesso aperto dell'informazione scientifica, rientranti soprattutto nell'area Ambiente e Salute che prenderanno avvio nel 2015.
- Africa. Partecipazione al progetto CASA (Cohort of African People Starting antiretroviral therapy - an operational research project to improve the quality of care of persons with HIV infection in Ethiopia - coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'ISS), con 3 missioni a Mekelle (Etiopia), incontri a Roma con rappresentanti etiopi e produzione di materiale didattico multimediale in inglese nell'ambito di un piano di formazione in comunicazione scientifica

– Recupero e conservazione degli strumenti e fotografie di interesse storico-scientifico dell'ISS e recupero della memoria orale.
– È stata ultimata la ricognizione, lo studio la ripresa fotografica dei beni di interesse storico artistico dell'ISS nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra l'ISS e il Ministero per i Beni e le Attività Culturali, che sarà oggetto di un volume della serie Beni storico-scientifici dell'ISS. Si è conclusa la stesurà della prima bozza di un volume storico che dedicato interamente al Laboratorio di Fisica dell'Istituto.
– È proseguita la scansione delle foto storiche ISS. È stata allestita, in collaborazione con la Biblioteca, una mostra permanente di strumenti scientifici selezionati tra quelli conservati in deposito e disposti in apposite teche di vetro in sala lettura per la fruizione al pubblico. Un opuscolo descrittivo è stato preparato dal Gruppo Strumenti del SAE.
– Promozione dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici con un proprio stand espositivo e la proiezione di video promozionali delle attività ISS: Stati Generali della Sanità (Roma); Giornata europea della donazione degli organi (Roma); 9° Forum Risk Management in Sanità (Arezzo).
– Attività di divulgazione scientifica. Attività rivolte alle scuole in collaborazione con i ricercatori dei Dipartimenti di Tecnologia e Salute, Farmaco e Biblioteca. È stata organizzata la quarta edizione de "I martedì scuola&salute", con una serie di incontri di informazione sul tema della tecnologia al servizio della salute ("Sigaretta elettronica: conoscenze scientifiche e disposizioni normative"; "L'innovazione tecnologica e la salute: dai dispositivi medici alle applicazioni per smartphone"; "Twitto, posto, taggo? Suggerimenti per il recupero e la diffusione dell'informazione scientifica in rete") destinati ai docenti delle scuole secondarie per fornire spunti per un'azione didattica.
– Progetto europeo e-Bug. Il SAE ha proseguito l'attività in collaborazione con il Dipartimento MIPI, con lo scopo di sensibilizzare i giovani studenti sul corretto uso degli antibiotici e sul problema dell'antibiotico resistenza.

- È stata realizzata la Dispensa per la scuola "La Salute nell'Astuccio 2" sui temi dello studio del genoma, radiazioni al servizio della salute, promozione della salute e stili di vita, la sicurezza nelle spiagge, la corretta esecuzione di procedure di tatuaggi e piercing.
- Partecipazione a DOCSCIENT (rete di Università e Enti di Ricerca). L'ISS ha aderito alla rete e ha partecipato all'organizzazione dell'International Scientific Film Festival, IV edizione, tenutosi a Roma (4-13/12/2014) e in particolare ha co-organizzato, insieme al Reparto di Igiene delle Acque Interne del AMPP dell'ISS in collaborazione con ACEA alla "Staffetta dei ricercatori" (Roma, Università Roma TRE, 6/12/2014) e al workshop ISS di divulgazione scientifica "Che ne sappiamo dell'acqua? - Gustiamo l'acqua. È tutto vero quello che ci sembra?"(Roma, Orto Botanico, 9/12/2014).
- Partecipazione attiva ad eventi e manifestazioni congressuali, in particolare nell'ambito della *European Association of Science Editors* (EASE) e della EAHIL, con ruoli di responsabilità nell'organizzazione di diverse attività. Nell'ambito del capitolo italiano dell'EASE il SAE ha proseguito l'indagine sull'attività di produzione scientifica da parte di editori commerciali e associazioni professionali italiani al fine di identificare quantità e qualità delle serie editoriali in ambito biomedico. il SAE ha collaborato all'organizzazione della *14th EAHIL Conference* "Divided we fall, united we inform - Building alliances for a new European cooperation" (Roma 11-13 giugno 2014), ha curato la stesura dell'Abstract Book e preparato numerosi poster presentati al convegno.
- Progetto BRIF. Il SAE ha partecipato al gruppo di lavoro per l'elaborazione di un sistema di valutazione delle biorisorse, denominato *Bioresource Research Impact Factor* (BRIF), nell'ambito del progetto europeo BBMRI. Il sottogruppo "BRIF and journal editors" ha continuato la sua attività di sensibilizzazione degli editori di riviste scientifiche con l'obiettivo di facilitare la rintracciabilità e citabilità delle biobanche negli articoli scientifici e giungere a una loro standardizzazione. Ha elaborato la linea guida "Developing a guideline to standardize the citation of bioresources in journal articles (CoBRA)", di prossimo inserimento nel sito del Network EQUATOR (*Enhancing the QUAlity and Transparency Of health Research*), che valida, raccoglie e promuove linee guida nel settore dell'editoria scientifica di interesse biomedico.
- Il volo di Pegaso": Organizzazione, in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare, del sesto concorso artistico-letterario pubblicazione del volume contenente gli elaborati presentati al Concorso e l'allestimento di una mostra. La competenza editoriale del SAE è stata richiesta inoltre per la pubblicazione di nuova rivista, *Rare Diseases and Orphan Drugs Journal* (RARE).
- Collaborazione alla Rete di Eccellenza dell'Italiano Istituzionale (REI), promossa dalla Commissione europea (Dipartimento italiano della DG Traduzione), nell'ambito del Gruppo di lavoro "terminologia medica".
- Partecipazione ai lavori dell'ESCO *Reference Group* "Healthcare and social work activities", per la costituzione di una terminologia internazionale delle professioni in ambito sanitario finalizzata a favorire la mobilità dei lavoratori in Europa, sotto l'egida della CE (*DG Employment, Social Affairs and Inclusion e DG Education and Culture*).
- Collaborazione con AICA (Associazione Italiana per l'Informatica e il Calcolo Automatico) per la realizzazione di un modulo di certificazione ECDL (*European Computer Driving Licence*) e l'organizzazione di attività formativa per gli operatori sanitari, relativamente a informazione e documentazione su supporto elettronico in ambito biomedico. Nel mese di marzo è stato organizzato presso l'Istituto Regina Elena di Roma un corso pilota accreditato ECM che ha coinvolto tutti i componenti del Gruppo di Lavoro ECDL *HealthDoc* e che si è concluso con il rilascio dei diplomi AICA ai partecipanti. Le iniziative formative del Gruppo sono state illustrate in varie occasioni

congressuali nel corso del 2014, anche con l'ausilio di un opuscolo in italiano e in inglese. È stata inoltre avviata la procedura di accreditamento del modulo presso la Fondazione Europea (ECDL) a seguito della traduzione in inglese del *Syllabus ECDL HealthDoc*.

- Partecipazione alla Conferenza internazionale dedicata al Decennale della Dichiarazione di Messina 2004-2014 e incentrata sui temi più attuali dell'accesso aperto. L'evento ha visto la partecipazione del SAE con una relazione sugli open data in biomedicina che ha riassunto le problematiche legate all'accesso, al deposito e alla condivisione dei dati della ricerca, in relazione alle pratiche e alle aspettative della comunità di ricerca ISS nel quadro di adesione al progetto pilota sugli Open Data lanciato nel programma HORIZON 2020.
- Adesione SAE al bando MIUR (scadenza 10 set 2014) con Progetto "Informasalute" in collaborazione con Dipartimenti/Centri/Servizi ISS per attività di health literacy sul territorio da coordinare in accordo con istituzioni locali (università, enti locali).
- Partecipazione alla II Conferenza internazionale ECIL *European Conference on Health Information Literacy* presentando le attività di *environmental health information literacy* svolte nell'ambito del Progetto Nazionale Amianto (Dubrovnik, ottobre 2014).

Descrizione dei Settori

Settore I – Informatica

Il Settore Informatica progetta sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri nazionali e i Servizi dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere internazionale.

Esplica, inoltre, le seguenti attività:

- gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispone i collegamenti WAN;
- progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica dell'Istituto (LAN);
- si occupa dello sviluppo e della gestione di: basi dati, applicazioni tecnico-scientifiche e di sistemi informativi gestionali;
- progetta, sviluppa e coordina il sito istituzionale dell'Ente e i Progetti ad esso collegati;
- effettua seminari e corsi di formazione rivolti al personale interno e dell'SSN.

Settore II – Documentazione

Il Settore Documentazione ha come compito istituzionale il reperimento dell'informazione tecnico-scientifica disponibile online e la fornitura di documentazione in formato elettronico.

Realizza e gestisce basi dati tra cui il Sistema informativo per la bioetica in linea: http://www.iss.it/sibi/ e Piramide, Periodici in rete dell'area medica: http://www.iss.it/pira/.

È il centro di riferimento nazionale per il MEDLARS, e per il sistema DOCLINE della NLM di Bethesda, USA. In tale veste:

- effettua la fornitura di documenti non reperibili in Italia tramite il sistema DOCLINE della NLM, sia per l'utenza interna che, a pagamento, per quella esterna;
- svolge attività di assistenza e consulenza e organizza corsi di perfezionamento e aggiornamento sulle caratteristiche e le modalità di interrogazione del sistema MEDLINE/PubMed;

- ha realizzato e cura l'aggiornamento della traduzione italiana dei MeSH http://www.iss.it/site/Mesh/;

Il settore partecipa a progetti di ricerca nazionali e internazionali.

Settore III – Biblioteca

La Biblioteca opera a supporto dell'attività svolta dall'Istituto e è specializzata nella documentazione scientifica di ambito biomedico-sanitario. Raccoglie e diffonde inoltre tutta la documentazione ricevuta dalla WHO, in qualità di *WHO Documentation Centre* per l'Italia. Acquisisce, gestisce e cataloga ogni anno oltre 2.200 periodici in formato cartaceo e oltre 6.000 informato elettronico e circa 2.000 pubblicazioni monografiche. Organizza corsi di formazione certificati ECM sull'informazione e la documentazione biomedica. Svolge servizio di fornitura documenti sia per gli utenti interni che, a pagamento, per quelli esterni. Partecipa alle attività nazionali di fornitura dei documenti (Servizio NILDE) e di catalogazione e localizzazione dei periodici (ACNP). È inoltre coinvolta, con un ruolo centrale, nel Sistema BIBLIOSAN per la condivisione delle risorse tra i 56 istituti di ricerca afferenti al Ministero della Salute.

Settore IV – Attività Editoriali

Il Settore Attività Editoriali esplica le proprie attività nei seguenti ambiti:

- redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS sia su supporto cartaceo che online (*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Rapporti ISTISAN* e *ISTISAN Congressi*, *Dispense per la scuola*, *I beni storico-scientifici dell'ISS* e altre serie di rapporti tecnici);
- gestione della base dati bibliografica relativa alle pubblicazioni prodotte dai ricercatori dell'Istituto e dell'archivio digitale DSpace ISS (www.dspace.iss.it);
- progetti europei e nazionali;
- cooperazione internazionale finalizzata alla promozione dell'accesso aperto e della diffusione dell'informazione scientifica in salute pubblica;
- realizzazione di materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS;
- attività di divulgazione scientifica rivolta alle scuole;
- iniziative per la conservazione del patrimonio storico-documentario e degli strumenti di interesse museale dell'ente e per il recupero della memoria orale;
- cura dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici e predisposizione di pagine pubblicitarie;
- predisposizione di relazioni sull'attività istituzionale.

UFFICI DELLA PRESIDENZA

Segreteria del Presidente

La Segreteria del Presidente svolge attività di supporto all'espletamento dei compiti del Presidente, provvedendo al coordinamento delle relative funzioni.

A luglio del 2014 l'Ente è stato commissariato, pertanto tutte le attività svolte dalla Segreteria a partire da quel momento sono state espletate in funzione dell'attività del Commissario.

A termini di legge il Presidente è tenuto a predisporre il Piano triennale dell'Istituto e la Relazione annuale dell'attività. A tal fine la Segreteria ha individuato, all'interno dell'Istituto, le professionalità idonee con cui collaborare per l'organizzazione e la stesura di queste due pubblicazioni ufficiali. Sono state focalizzate le informazioni utili da presentare e conseguentemente è stato progettato e realizzato un sistema informatico *ad hoc* che consente di introdurre i dati relativi all'attività espletata e a quella progettuale.

Tale attività prevede: scelta delle informazioni da presentare e analisi delle modalità di presentazione delle stesse; progettazione e creazione di un sistema informatizzato e online per reperire tali informazioni e per la successiva gestione dei dati immessi; assistenza al personale preposto all'input dei dati; controllo e collazione finale del materiale; creazione di grafici e tabelle riepilogativi dei dati ottenuti; organizzazione e presentazione dei dati nelle pubblicazioni ufficiali dell'Istituto (Relazione annuale dell'attività dell'Istituto, Piano Triennale e suo aggiornamento annuale) e come divulgazione al personale dell'Istituto nella forma di rendicontazione dei risultati delle attività scientifiche, di controllo, di consulenza, di formazione, di *expertise* svolte da ogni struttura operante in Istituto.

Nello specifico, nel corso del 2014, è stata pubblicata nella serie dei Rapporti ISTISAN 14/17 la "Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2013", grazie all'ausilio di un applicativo web messo a disposizione di tutte le strutture tecnico-scientifiche dell'Istituto. La progettazione e la messa in opera di tale applicativo web è stata curata dalla Segreteria della Presidenza in stretta collaborazione con il Settore Informatico del SIDBAE. Tale applicativo rende interrogabili e utilizzabili molte delle banche dati già presenti in ISS, quali quelle della matricola (con le informazioni relative al ruolo e all'ubicazione del personale), del SAE (con la lista completa di tutte le pubblicazioni dei ricercatori con relativo *impact factor*), dell'ufficio brevetti e servizi a terzi (con tutte le attività brevettuali e di controllo, valutazione, parere tariffate), del Sistema Contabile Integrato (SCI), con cui sono gestite finanziariamente tutte le linee di ricerca dell'ISS, dell'ufficio protocollo generale e archivio (con tutta la corrispondenza in entrata e in partenza dall'Istituto, scannerizzata e classificata) e infine quella della Presidenza stessa relativa alle designazioni degli esperti per i vari comitati, ispezioni, ecc. Con l'introduzione in rete di tale sistema si sono raggiunti due preziosi risultati: da una parte la Presidenza ha lo strumento idoneo per poter procedere alla rendicontazione annuale delle attività tecnico-scientifiche con omogeneità e attendibilità; dall'altra parte le strutture dell'Istituto possono facilmente consultare le banche dati sopra dette e così gestire operativamente la propria attività quotidiana.

La Segreteria ha inoltre collaborato alla realizzazione delle seguenti pubblicazioni:

- Opuscolo: *Lifestyles and cancer prevention - Facts and figures*. Realizzato in occasione del *Meeting of the European Ministers of Health*, evento del Semestre di Presidenza italiana del Consiglio dell'Unione Europea Milano, Italy, 22-23 September 2014

- Opuscolo: *RARE DISEASES - Three benefits from international cooperation* realizzato in occasione dell'*International Conference "Rare Diseases: a Challenge for Europe"* evento del Semestre di Presidenza italiana del Consiglio dell'Unione Europea Rome, Italy, 31 October 2014.

Inoltre, la Segreteria coadiuva il Presidente nella gestione dell'attività di ricerca dell'ISS. Tale gestione riguarda l'intero percorso dei progetti dalla emanazione e/o divulgazione del bando, dalla individuazione delle procedure per la loro compilazione e trasmissione, alla loro raccolta, elaborazione e predisposizione per il successivo inoltro a eventuali referee. Tali fasi sono corredate dalla gestione delle informazioni e della documentazione fino alla finale approvazione dei progetti da parte degli organi preposti.

Nel 2014 è stato fornito supporto alla trasmissione della documentazione richiesta per l'erogazione del finanziamento all'ISS nell'ambito del Bando 2013 Ricerca Sanitaria Finalizzata del Ministero della Salute e Giovani Ricercatori e sono state curate le procedure relative alla partecipazione al Bando per la Ricerca Sanitaria Finalizzata 2013.

Per quanto riguarda il Programma CCM 2014 la Segreteria del Presidente ha curato le procedure relative alla presentazione delle "lettere d'intenti" e la successiva trasmissione ufficiale al Ministero della Salute dei progetti ritenuti congrui.

La Segreteria coadiuva i ricercatori nelle procedure di presentazione di progetti per l'UE, gli NIH americani e altre istituzioni sia pubbliche che private.

La Segreteria gestisce la propria attività attraverso un sistema informatico integrato, realizzato dal Servizio Informatico e costruito per le specifiche esigenze della Presidenza.

Tale sistema, corredato di una etichettatrice per il riconoscimento dei documenti e di uno scanner per l'acquisizione e archiviazione ottica degli stessi, è un database relazionale che permette di svolgere le seguenti attività:

- redazione dei documenti;
- protocollo informatico;
- gestione dell'archivio sia corrente che di deposito attraverso la creazione di un complesso sistema di classificazione ad albero;
- interrogazione di tale archivio su tutti i record;
- gestione informatizzata delle relazioni all'interno e all'esterno dell'Istituto sia in territorio nazionale che internazionale.

La Segreteria provvede anche alla designazione ufficiale degli esperti richiesti dalle varie istituzioni appartenenti all'SSN e da altri organismi statali e regionali nonché da comitati e gruppi di lavoro operanti sia in Italia che all'estero. Tale attività di *expertise* viene costantemente tenuta aggiornata tramite un sistema informatico che può essere interrogato anche a livello periferico dai vari Dipartimenti, Centri e Servizi.

La Segreteria coordina altresì le attività connesse alle Interrogazioni Parlamentari, compresa l'assegnazione agli uffici competenti, la verifica delle risposte nei tempi richiesti, la sottoscrizione del Presidente e il successivo inoltro ai preposti uffici del Ministero della Salute. Provvede, inoltre, al coordinamento delle attività relative alle *Question Time* nei tempi estremamente limitati (2-4 ore) richiesti dal Ministero.

La Segreteria inoltre si occupa di:

- identificare le procedure necessarie all'espletamento dei compiti istituzionali;
- preparare e realizzare le diapositive, attraverso l'idoneo sistema informatico, da presentare a convegni e conferenze cui il Presidente è chiamato a partecipare nel suo ruolo istituzionale;
- registrare informaticamente, verificare il rispetto procedurale e scaricare tutte le pratiche relative all'attività istituzionale che pervengono alla firma del Presidente;

– svolgere tutte le attività relative alla gestione e all'organizzazione degli impegni del Presidente: pianificazione di viaggi in Italia e all'estero, predisposizione della documentazione, contatto con il personale interno ed esterno all'Istituto.

Ufficio per le Relazioni Esterne

L'Ufficio progetta e organizza attività di formazione e aggiornamento per il personale dell'SSN e di enti e organi di promozione e tutela della salute che rispondano ai temi prioritari della sanità pubblica e delle azioni collegate, coerentemente con le linee di sviluppo stabilite dal Ministero della Salute. I corsi sono realizzati in collaborazione con regioni, Università e istituzioni a carattere scientifico. Vengono, inoltre, promossi scambi scientifici a livello nazionale e internazionale, spesso in collaborazione con le Agenzie delle Nazioni Unite, organizzando convegni, conferenze, accordi bilaterali di cooperazione e ospitando delegazioni scientifiche o singoli ricercatori. In tutti i settori di intervento vengono svolte ricerche e elaborate pubblicazioni.

Resoconto attività 2014

Formazione

Le attività dell'anno 2014 sono state caratterizzate dalle seguenti linee d'azione e relative attività.

A seguito della visita di audit condotta dall'Agenas in data 13 giugno 2014, l'ISS ha acquisito lo status di "Provider Standard" a far data dal 27 luglio 2014, per una durata di 48 mesi.

Le attività di formazione dell'anno 2014 sono state accreditate secondo le procedure richieste dal sistema ECM. È stata prodotta una relazione ufficiale di attività qui di seguito riassunta.

Gli eventi ECM (corsi e convegni) dichiarati nel piano formativo 2014 sono stati 20, dei quali ne sono stati effettivamente svolti 14.

Il totale degli eventi ECM, considerando i nuovi eventi aggiuntisi al piano formativo durante l'arco dell'anno 2014, è stato pari a 67 eventi di cui 8 di tipo congressuale. Con il supporto di gestione in qualità dell'URE (Sistema di Gestione della Qualità a norma ISO 9001:2008), nell'anno 2014 i Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 84 corsi di formazione, con o senza crediti ECM, per un totale di 13.043 partecipanti. Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2014, sono state organizzate 40 manifestazioni con un'affluenza di circa 3.800 partecipanti.

Si è concluso il progetto CCM "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'Istituto Superiore di Sanità" costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle PA generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione con un Convegno finale e la pubblicazione dei risultati con apposito Rapporto Istisan.

È continuata la collaborazione con Ministero della Salute in relazione al *Work Package* 3 sulla valutazione globale della *Joint Action* EU SHIPSAN ACT della Commissione Europea.

È continuata l'attività di formazione abilitante alla Dirigenza di struttura complessa (DSC) ai sensi del DPR 484/1997 per i DSC della Regione Piemonte.

Sono proseguite le collaborazioni in ambito formativo e di ricerca operativa con la Regione Sardegna, la Regione Toscana e con diverse ASL del territorio nazionale.

È proseguita la collaborazione con l'Università Carlo Cattaneo (LIUC) di Varese e con L'Università di Medicina di Firenze e con FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti), nell'ambito del Master di secondo livello in Governo clinico per la Medicina Interna.

È stata consolidata la collaborazione con l'Università Sapienza di Roma per la gestione delle attività di tirocinio e stage.

Rimane in vigore l'accordo di collaborazione in tema di formazione al management sanitario con l'Università degli Studi di Salerno.

Attività di ricerca

Sono state promosse e condotte attività di ricerca sui sistemi formativi nell'ambito di diversi progetti (valutazione dell'azione formativa, sviluppo di curricula formativi, utilizzo e sviluppo di metodi didattici andragogici e tecnologie FAD) e di organizzazione e funzionamento dei servizi sanitari (disturbo del comportamento alimentare, relazione tra salute e ambiente, implementazione di riforme sanitarie).

Attività internazionali

Oltre alle attività di studio e scambio di ricercatori, stage e tirocinii proseguiti con i Paesi industrializzati, sono state mantenute le attività di assistenza tecnica organizzativa e/o didattica in vari Paesi in transizione e in via di sviluppo, partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale per attività relative a collaborazioni internazionali; partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione internazionale e promozione di accordi bilaterali. Promozione di una rete internazionale di istituti di ricerca sui disturbi dello spettro autistico.

Ufficio Stampa

In ottemperanza alla Legge 150/2000, l'Ufficio Stampa, nel 2014, ha curato i rapporti con gli organi di stampa promuovendo l'attività dell'ISS. In quest'ambito sono stati elaborati 23 comunicati stampa, 60 Primi Piani e relativi "press release" riguardanti l'intera attività dell'Istituto, dai progetti di ricerca alle attività di monitoraggio epidemiologico alle pubblicazioni su *peer review*. Nell'ambito della cura dei rapporti con gli organi di stampa ha promosso interventi firmati dagli esperti dell'Istituto relativamente alle aree di competenza dei Dipartimenti e dei Centri.

Le maggiori agenzie di stampa nazionali (Ansa, Adnkronos e Agi) hanno trasmesso più di 1300 notizie d'agenzia riguardanti l'Istituto soprattutto in relazione ad eventi e convegni nazionali e internazionali promossi dall'ISS.

La Rassegna Stampa ha testimoniato l'attenzione dei media verso il nostro Istituto mostrando ben 1836 citazioni su tutti i quotidiani nazionali. I media nazionali, non solo la carta stampata ma anche radio e tv, hanno dedicato particolare attenzione sia ai progetti strategici che a i risultati delle ricerche, ma soprattutto sulla attività istituzionale per le alte competenze tecniche e scientifiche.

L'Ufficio Stampa ha coordinato in collaborazione con il Ministero della Salute, nell'anno 2014, alla Newletter del National Focal Point dell'EFSA, Autorità europea per la sicurezza alimentare.

La newsletter, con periodicità mensile, è dedicata alla sicurezza alimentare, il cui compito fondamentale è quello di favorire la circolazione delle informazioni, le iniziative, le novità, gli aspetti di rilievo, informando esperti e non su quanto si sta facendo per promuovere la salute attraverso la sicurezza degli alimenti e l'adozione di comportamenti e stili di vita salutari. Offre

inoltre una panoramica della letteratura scientifica più rilevante e di quanto la stampa nazionale e internazionale ha pubblicato sull'argomento.

L'Ufficio Stampa, nell'ambito delle malattie rare, affianca, fin dalla sua nascita nel 2008, la manifestazione "Il volo di Pegaso", con l'obiettivo di far luce su un universo che reclama visibilità e diritti. Attraverso la medicina narrativa garantisce spazi di espressione sulla tematica, diffusa da alcuni anni anche in Italia, pone attenzione alle storie di malattia come modo per ricollocare e comprendere le persone nel proprio specifico contesto e mette a fuoco, oltre che i bisogni, anche nuove strategie di intervento. È stato attivato un laboratorio per la raccolta e l'analisi di storie di vita, lo studio della letteratura, la realizzazione di progetti formativi con la partecipazione attiva di operatori, persone con malattia e familiari, dove è possibile inserire il proprio contributo in forme diverse (racconti, poesie, disegni, fotografie).

L'Ufficio Stampa, sempre nelle malattie rare, ha realizzato "Con gli occhi tuoi", una videofavola i cui destinatari privilegiati sono stati in particolare gli studenti delle Scuole Primarie. Nel 2014, grazie ad un accordo con la Regione Basilicata, è stata distribuita in tutte le scuole primarie della Regione la versione cartacea e il dvd della videofavola, attraverso i laboratori delle classi promuove in modo attivo l'adozione del kit didattico con le attività di formazione, scrittura e disegno.

I materiali relativi al progetto "Con gli occhi tuoi" sono stati tradotti in modo che potessero essere pubblicati e resi fruibili per l'intera comunità europea dei pazienti che avranno a disposizione il progetto sul sito della Federazione dei pazienti europei *dell'European Organisation for Rare Disease* (Eurordis).

La Tabella 4 esplica in numeri l'attività svolta dall'ufficio stampa nell'anno 2014.

Tabella 4. Attività svolta dell'Ufficio Stampa nel 2014

Tipologia di comunicazione	n.	
Comunicati Stampa	23	
Cartelle Stampa	8	
Interviste audio e video	225	
Agenzie Stampa nazionali	1300	
Rassegna Stampa	32530	*(articoli lavorati)*
Primi Piani ISS	1836	*(articoli sulle testate)*
	622	*(articoli sulle maggiori testate)*
Canale "Ufficio Stampa"		
Argomenti trattati in:		
Primo Piano	*60*	

Unità di bioetica

L'Unità di Bioetica, conformemente alle funzioni che le sono attribuite, ha fornito consulenze e pareri al Presidente e al Commissario, ai Dipartimenti e ai Centri Nazionali dell'ISS.

Il responsabile dell'Unità di Bioetica ha fornito consulenze e pareri, mediante documenti scritti e interventi, anche a istituzioni con cui l'ISS ha rapporti istituzionali, tra cui: Ministero della Salute, Consiglio Superiore di Sanità e Camera dei Deputati.

È membro del Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), come rappresentante dell'ISS. Partecipa alle assemblee plenarie, ai gruppi di lavoro e alle riunioni. Ha collaborato alla redazione di tutti i documenti prodotti dal CNB durante l'anno.

È membro della Pontificia Accademia per la Vita e partecipa ai lavori istituzionali e ai gruppi di lavoro.

È membro del Comitato Etico dell'ISS, del quale è anche Vicepresidente dall'ottobre 2014. Per il Comitato Etico dell'ISS svolge anche il ruolo di referente presso l'AIFA. Ha redatto il "Codice di etica dell'Istituto Superiore di Sanità", adottato dal Comitato Etico.

È membro del Gruppo Tecnico Multidisciplinare per l'autorizzazione alla conservazione del sangue ad uso autologo-dedicato nel caso di particolari patologie, operante presso il CNT (Decreto Ministeriale 18 novembre 2009).

Svolge lezioni magistrali su invito a congressi e convegni e attività didattica presso l'ISS e altre istituzioni.

Nel corso del 2014 il responsabile dell'Unità di Bioetica ha prodotto alcune decine di pubblicazioni, la maggior parte delle quali in riviste scientifiche a livello internazionale, soggette a *peer review* e indicizzate. Con cadenza circa quindicinale, scrive articoli di bioetica nelle pagine culturali de "L'Osservatore Romano". Svolge inoltre il ruolo di *reviewer* per varie riviste internazionali, nonché di membro dei comitati editoriali di alcune riviste nel settore della bioetica.

DIREZIONE GENERALE

Unità di Gestione Tecnica, patrimonio immobiliare, tutela della salute e sicurezza dei lavoratori

Per quanto concerne le strutture amministrative e l'Unità di gestione tecnica, si riassumono qui di seguito le attività svolte nel corso del 2014.

Le principali attività di interesse, svolte nel corso del 2014, dalla Unità di gestione tecnica, patrimonio immobiliare e tutela della sicurezza e salute dei lavoratori sono state:

- l'affidamento della gara per i lavori di demolizione e di ricostruzione dell'Ed. n. 35 da destinare alle attività del Centro Nazionale Trapianti; la Ditta aggiudicataria della gara d'appalto è risultata la Burlandi Franco srl e il relativo contratto di affidamento è stato stipulato in data 24 febbraio 2014.
- l'affidamento dei lavori di ristrutturazione degli impianti elettrici e illuminazione di emergenza Edificio Principale. Il relativo contratto di affidamento, stipulato con la Società ELETTROBETONSUD srl, è stato stipulato in data 10 giugno 2014, per un importo complessivo pari a Euro 504.133,96.
- l'indizione di una gara per l'affidamento dei lavori di adeguamento funzionale e normativo delle cabine elettriche di trasformazione MT/BT dell'ISS per la cui esecuzione si procederà alla stipula del contratto di appalto nella prima parte dell'anno 2015.
- l'affidamento del servizio di manutenzione delle apparecchiature frigorifere, il cui contratto è stato stipulato in data 25 settembre 2014, per un importo pari a Euro 112.513,00.
- la predisposizione delle procedure di gara per opere da finanziare con mutuo cassa depositi e prestiti;
- l'affidamento incarichi di medico autorizzato ed esperto qualificato - aggiornamento DVR -formazione lavoratori.

A ciò si aggiunga la realizzazione dei seguenti interventi:

- ristrutturazione degli impianti di condizionamento dell'Edificio 8a - Importo Quadro Economico € 265.500,00. I lavori prevedono progettazione esecutiva ed esecuzione dei lavori. La progettazione esecutiva è stata affidata nell'anno 2014.

Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche

Con riferimento, invece, alla attività svolta dalla Direzione Risorse Economiche (RE) e agli Uffici alla stessa facenti capo, oltre allo svolgimento delle attività ordinarie (di cui verrà trattato nel prosieguo), la stessa ha svolto anche attività collegate relative la situazione determinata dal provvedimento di commissariamento dell'Istituto. In particolare, la predetta Direzione ha curato l'istruttoria delle iniziative adottate ai fini del riequilibrio della gestione economico-finanziaria dell'Istituto stesso.

Tra queste rientrano:

- l'incremento della quota dell'*overhead* (provvedimento adottato con deliberazione commissariale n. 25 del 4 dicembre 2014);

- la revisione delle tariffe e la predisposizione del relativo decreto (provvedimento adottato con deliberazione commissariale n. 24 del 4 dicembre 2014). Lo stesso è stato l'atto conclusivo di un iter attivato con una ricognizione dei servizi resi a terzi (esistenti e da istituire) dai vai Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto che si è sviluppato attraverso un'analisi dei costi, alla luce degli incrementi dei fattori produttivi e, anche al fine di salvaguardare la capacità competitiva dell'Istituto in ambito europeo, della richiesta del mercato.

La Direzione Risorse Economiche ha, poi, curato:
- la redazione del rendiconto generale relativo all'esercizio finanziario 2013, approvato con delibera del Consiglio di Amministrazione n. 2 del 7 maggio 2014;
- l'elaborazione del bilancio di previsione 2015, approvato con disposizione commissariale n. 32 del 19 dicembre 2014 (che ha rivestito un carattere particolare, essendo documento elaborato successivamente al Commissariamento dell'Istituto disposto – ai sensi e per gli effetti dell'art. 15, co. 1 bis del DL n. 98 del 2011 (convertito in Legge n. 111 del 2011) – dai competenti Ministri della Salute e dell'Economia con proprio provvedimento del 10 giugno 2014.)

Nel corso del 2014 è stata, inoltre, posta in essere un'attività di studio, finalizzata all'adozione del sistema di fatturazione elettronica ai sensi del DM n. 55 del 3 aprile 2013, mediante la valutazione della tematica concernente la fatturazione passiva e i conseguenti obblighi di conservazione documentale sostitutiva.

Ciò in un'analisi della attività specifica della Direzione che:
- ha trattato gli obblighi derivanti dalla Legge 6 novembre 2012 n. 190, recante disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella Pubblica Amministrazione;
- ha continuato a svolgere le attività connesse agli adempimenti conseguenti alla introduzione del DL.vo 33/2013, in tema di trasparenza, con particolare riferimento alla pubblicazione dei dati in materia di ordini e contratti;
- ha continuato a svolgere le attività connesse agli adempimenti previsti dal DL.vo n. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali" (materia di *privacy*, accesso ai documenti amministrativi, ecc.);
- ha coordinato la gestione delle procedure informatiche inerenti il sistema contabile e le presenze del personale, e la relativa assistenza fornita agli utenti dell'Istituto;
- ha fornito indirizzi e predisposto i piani operativi per la gestione della attività di ricerca progettuale, nazionale e internazionale;
- ha, infine, predisposto, per la parte di specifica competenza, gli adempimenti connessi all'entrata in vigore dello Statuto, redatto ai sensi dell'art. 2 del DL.vo 28 giugno 2012, n. 106 e adottato con DM 24 ottobre 2014.

Tanto premesso, ha, inoltre, individuato gli obiettivi assegnati agli Ufficio della Direzione, come di seguito illustrato.

Ufficio I – Contabilità e bilancio, servizi a terzi

- Attività informativa nei confronti del Responsabile della Trasparenza e del Responsabile Anticorruzione in ordine agli adempimenti richiesti dalla normativa vigente e dall'ANAC;
- attività di supporto alla Direzione Centrale Affari Amministrativi e Risorse Economiche nella redazione dei Regolamenti attuativi previsti dallo Statuto in corso di approvazione;

- attività di supporto nelle fasi di implementazione del sistema contabile nell'ambito del processo di digitalizzazione e ammodernamento delle procedure di competenza anche ai fini della contabilizzazione e del monitoraggio dei costi dei servizi erogati;
- adempimenti in tema di trasparenza conseguenti alla introduzione del DL.vo 33/2013.

Ufficio II – Affari fiscali

- Attività di studio finalizzata all'implementazione del sistema di fatturazione elettronica, a seguito dell'entrata in vigore del DM n. 55/2013. Verifica della compatibilità della piattaforma informatica aziendale con il Sistema di Interscambio gestito dall'Agenzia delle Entrate e analisi delle innovazioni tecniche necessarie al corretto adempimento degli obblighi normativi;
- messa in atto della procedura prevista per l'assolvimento dell'imposta di bollo in via virtuale ex art. 15 DPR 642/1972, relativamente alla documentazione contrattuale MEPA per acquisiti di servizi e forniture;
- verifica delle normativa fiscale concernente l'imposta di nuova istituzione Imposta Unica Comunale (IUC);
- attività di supporto alla Direzione Centrale Affari Amministrativi e Risorse Economiche nella redazione dei regolamenti attuativi previsti dallo Statuto in corso di approvazione.
- Adempimenti correnti relativi a:
  - emissione di dichiarativi fiscali periodici (mod. 770, IRAP, UNICO/IVA, INTRASTAT e INTRA 12, BLACK LIST, ecc.), liquidazione periodiche IVA, versamenti IRPEF e, in collaborazione con Ufficio I, di ritenute previdenziali scaturenti dalla gestione di incarichi di lavoro o a questi assimilati;
  - consulenza e assistenza in materia fiscale finalizzata ai dipendenti e al personale ad essi assimilato.

Ufficio III – Contratti, Servizi e Spese in Economia, Contratti all'estero

- Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella Pubblica Amministrazione (Legge 190/2012): prosecuzione adempimenti in materia contrattuale;
- adempimenti conseguenti alla introduzione del DL.vo 33/2013, in tema di trasparenza, con particolare riferimento alla pubblicazione dei dati in materia di ordini e contratti;
- attività di supporto alla Direzione Centrale Affari Amministrativi e Risorse Economiche nella redazione degli Regolamenti attuativi previsti dallo Statuto in corso di approvazione;
- verifica del rispetto termini di pagamento dei fornitori (DL.vo 192/2012 e successive modifiche).

Con riguardo alla attività propria dei singoli Uffici facenti capo alla Direzione Risorse Economiche, si forniscono di seguito le informazioni prodotte dagli Uffici interessati.

Ufficio I – Contabilità e Bilancio, Servizi a Terzi

L'Ufficio I Risorse Economiche, Contabilità e bilancio e servizi a terzi, nel corso dell'esercizio finanziario 2014, in adempimento dei compiti ad esso demandati dal DP 24/1/2003 e successive modificazioni, ha provveduto a predisporre il bilancio consuntivo

relativo all'esercizio finanziario 2013, approvato con delibera n. 2, verbale 124, del 7 maggio 2014 e il bilancio di previsione 2015 comprensivo del budget articolato per centri di costo, approvato con Disposizione Commissariale n. 32 del 19 dicembre 2014.

Nel corso dell'esercizio ha, inoltre, predisposto le variazioni di bilancio approvate dal Consiglio di Amministrazione rispettivamente con delibera n. 4, verbale 123, dell'8 aprile 2014 e con delibera n. 3, verbale 125, del 10 giugno 2014.

Ha, inoltre, predisposto le variazioni di bilancio approvate dal Commissario rispettivamente con Disposizione Commissariale n. 20 del 12 novembre 2014 e n. 22 del 4 dicembre 2014.

Nel corso dell'anno è proseguita sia l'attività di circolarizzazione dei crediti e dei debiti dell'Istituto, finalizzata alla corretta qualificazione e quantificazione della situazione creditoria e debitoria dell'Ente nei confronti di terzi, nonché l'attività di formazione e supporto svolta dall'Ufficio I a favore del personale dei diversi Centri di Responsabilità di questo Istituto incaricati di procedere alla rilevazione contabile di acquisti di beni e servizi.

La gestione dell'Ufficio Cassa, soggetta per regolamento al controllo dell'Ufficio I - Contabilità e Bilancio, è stata oggetto delle verifiche effettuate dal Collegio dei Revisori (febbraio, maggio, luglio, ottobre).

Nel corso di tali verifiche è stata riscontrata sia la correttezza delle procedure svolte che la quadratura in contabilità generale dei conti utilizzati.

Nel corso dell'anno l'uso di carta di credito e di bancomat, finalizzati entrambi alla semplificazione di acquisti on line svolti tra i Dipartimenti e Centri, gestiti contabilmente tramite l'Ufficio Cassa, ha consentito il rispetto dei principi normativi relativi alla tracciabilità dei flussi finanziari, nel caso di specie di esigua entità, secondo le indicazioni della Legge 136/2010.

Nel corso delle verifiche effettuate dal Collegio dei Revisori sopra ricordate, è stata - altresì- valutata positivamente sia la gestione dei sistemi di scrittura contabili previsti dalla normativa di riferimento sia l'attuazione dei controlli formali svolti dall'Ufficio e in merito ad atti di accertamento, impegno, riscossioni o pagamenti.

È stata, altresì, fornita costante rappresentazione delle risultanze contabili rilevate in contabilità generale, verificate con continuità dal Collegio dei Revisori.

Il rapporto con l'Istituto di Credito Tesoriere (Banca Marche), incaricato del Servizio di Tesoreria per conto dell'ISS, si è svolto nel corso del 2014 con puntualità e correttezza con analoga modalità; nel corso dell'anno si sono volte le procedure coordinate con l'IGEPA (Ministero Economia e Finanze) per la gestione dei flussi finanziari effettuati tramite la Tesoreria Centrale presso la Banca d'Italia.

Da ultimo si presenta il settore dei servizi a pagamento resi a terzi rilevando che, nel corso dell'anno in questione, si è continuato a svolgere, di concerto con i diversi responsabili di settore, la rilevazione delle attività di competenza dei diversi Dipartimenti e Centri dell'Ente e si precisa che il totale dell'accertamento, a fronte delle somme derivanti da servizi a pagamento resi a terzi, risulta pari ad € 3.352.704,48, mentre il totale riscosso risulta pari ad € 2.717.346,30 come risulta dalla Tabella 5.

Nel corso dell'anno 2014, in conformità con quanto previsto dal DL.vo 33/2013, è stato realizzato di concerto con i Servizi Informatici dell'Ente (CED e SED) il procedimento finalizzato alla rappresentazione sul sito istituzionale dell'Ente degli adempimenti previsti dalla normativa sopra indicata concernenti i dati relativi agli ordini e ai contratti stipulati dall'Ente a far data dal 1 dicembre 2012 al 31 dicembre 2013.

Tabella 5. Totale accertato e riscosso nei servizi a pagamento resi a terzi nel 2014 per struttura

Struttura	Accertato	Riscosso
Centro Naz. Sostanze Chimiche	€ 363.907,68	€ 360.905,49
Centro Naz. per la Ricerca e Val. prod. Imm. Biol.	€ 655.931,00	€ 645.727,00
Organismo Not. Disp. medici val. COsmetici	€ 1.006.473,06	€ 683.958,30
Centro Nazionale Malattie Rare	€ 34.709,81	€ 34.483,81
Dipartimento Ambiente e connessa Prev. Primaria	€ 60.696,26	€ 60.696,26
Dipartimento di Ematologia, Onc. e Med. Mol.	€ 503.391,00	€ 503.391,00
Dipartimento del Farmaco	€ 333.629,77	€ 328.622,25
Dipartimento Malattie Infett. Parass. e imm.	€ 55.530,00	€ 46.395,50
Dipartimento Sanità Pubb. Veter. e Sic. Alim.	€ 288.544,43	€ 285.736,86
Dipartimento Tecnologia e salute	€ 38.771,34	€ 6.813,94
Dipartimento Biologia Cellulare e Neuroscienze	€ 6.016,00	€ 6.016,00
Varie	€ 20.687,35	€ 20.518,26
Totale	€ 3.368.287,70	€ 2.983.264,67

Ufficio II – Affari fiscali

L'attività dell'Ufficio in questione, nel corso dell'anno 2014, è stata incentrata sulle seguenti attività:

- attività di studio finalizzata all'implementazione del sistema di fatturazione elettronica: si è proceduto, in prima battuta, alla determinazione di un cronoprogramma in grado di evidenziare gli obiettivi in rapporto alla tempistica normativa di adeguamento alle nuove disposizioni; verificato il carattere prioritario dell'implementazione informatica di sistema per quanto concerne l'emissione delle fatture attive nei confronti delle amministrazioni dello Stato, si è suggerita l'acquisizione – come poi effettivamente avvenuto – di un pacchetto applicativo utile allo scopo e fornito dalla società Infocert leader nel settore. Per la tematica concernente la fatturazione passiva e i conseguenti obblighi di conservazione documentale sostitutiva, il cui regime obbligatorio vede nel 31 marzo 2014 la decorrenza iniziale, è stato predisposto un razionale – attualmente allo studio del Direttore Generale – con cui si è delineata la scelta ritenuta preferibile in ordine alle innovazioni procedurali occorrenti, e si è individuato nella proposta della società GPI attuale detentrice dei diritti relativi al sistema contabile in uso il mezzo più idoneo al soddisfacimento delle esigenze istituzionali di ordine contabile e fiscale;
- messa in atto della procedura prevista per l'assolvimento dell'imposta di bollo in via virtuale relativamente alla documentazione contrattuale generata in ambito MEPA: l'Ufficio ha richiesto e ottenuto l'autorizzazione dell'Agenzia delle Entrate all'assolvimento di tale imposta in modo virtuale; si è poi provveduto di concerto con l'Ufficio di ragioneria al monitoraggio documentale al fine della esatta quantificazione dell'imposta dovuta che, previa dichiarazione da rendere in via telematica nel mese di corrente, verrà versata all'Erario entro febbraio 2015;
- verifica della normativa fiscale concernente l'imposta di nuova istituzione IUC: lo studio condotto in relazione agli immobili in proprietà o in concessione dell'Istituto e destinati allo svolgimento di attività istituzionali ha permesso di concludere nel senso della loro esenzione da imposizione, mentre a diversa conclusione si è giunti in relazione alla porzione dell'immobile di via Giano della Bella adibito all'esercizio di attività commerciale di ristorazione nei confronti del personale. Per tale porzione si è preceduto allo scorporo catastale con attribuzione di apposita e autonoma rendita, per cui sono stati

adempiuti gli obblighi dichiarativi e di versamento previsti dalla normativa a titolo di IMU e TASI.

- Emissione di dichiarativi fiscali periodici, liquidazioni periodiche IVA e, in collaborazione con l'Ufficio I, di ritenute previdenziali scaturenti dalla gestione di incarichi di lavoro dipendente, assimilati od autonomi: tutti gli adempimenti sono stati effettuati con il rigoroso rispetto delle scadenze previste; ciascuno dei modelli dichiarativi trasmessi all'Agenzia delle Entrate nonché i versamenti periodicamente effettuati hanno costituito oggetto di puntuale riscontro da parte del Collegio dei Revisori dell'Istituto.
- Consulenza e assistenza fiscale finalizzata al personale dipendente e assimilata: frequente è stata l'attività di assistenza svolta dall'Ufficio, con particolare finalizzazione alla comprensione e corretta compilazione dei modelli dichiarativi 730 pertinenti i redditi dell'anno 2013 che, come noto, possono essere compilati e direttamente trasmessi dal singolo dipendente in ambiente telematico sul portale NOIPA.

Ufficio III – Contratti, Servizi e Spese in Economia, Contratti all'estero

1. "Prosecuzione adempimenti in materia contrattuale in tema di prevenzione e repressione della corruzione e dell'illegalità nella Pubblica Amministrazione (Legge 190/2012)"
   Con riferimento agli adempimenti connessi alla pratica attuazione della disposizione sopra richiamata, si segnala come l'Ente abbia dapprima provveduto, relativamente ai contratti relativi all'anno 2013, a rendere disponibile, sul proprio sito istituzionale, l'elenco degli ordini e dei contratti stipulati, con un formato digitale conforme con quanto previsto dalla citata disposizione.
   Analogamente si sta procedendo per quanto riguarda l'anno 2014, non essendo intervenute medio tempore modifiche nella normativa di riferimento che impone tale specifico adempimento a carico delle Amministrazioni Pubbliche.
   Per quanto attiene alla specifica competenza Ufficio "contratti", si è continuato ad adottare il "database" contenente le informazioni di specifica competenza già utilizzato e, in particolare:
   - contratti di appalto pubblico stipulati previo esperimento di una procedura ad evidenza pubblica;
   - ovvero stipulati con procedura negoziata, nei limitati casi in cui tale procedura risulta ammissibile;
   - ovvero con procedura in "economia";
   - e, da ultimo, attraverso il sistema delle convenzioni e del Mercato elettronico della P.A.

   Nello svolgimento della attività così come sopra riassunta, è proseguita la collaborazione con l'Ufficio I R.E. e con l'Ufficio V R.E., al fine di garantire la osservanza delle prescrizioni della norma di Legge, con particolare riferimento agli ordini effettuati dalle strutture scientifiche in cui l'Istituto si articola.
2. "Prosecuzione delle attività connesse agli adempimenti conseguenti alla introduzione del DL.vo 33/2013, in tema di trasparenza, con particolare riferimento alla pubblicazione dei dati in materia di ordini e contratti"
   Tenuto conto di quanto disposto dall'art. 37 del Decreto n. 33 (obbligo di pubblicazione concernenti i contratti di lavori, servizi e forniture) si sta procedendo alla necessaria pubblicazione delle delibere a contrarre relativamente alle ipotesi di individuazione del contraente della Amministrazione in base all'art. 37, comma 2 del Decreto n. 33.
   Si è proseguito con la pubblicità dei bandi di gara e di tutta la allegata documentazione contrattuale, così come contemplato dalla normativa comunitaria e nazionale di riferimento.

Attraverso tale pubblicazione è possibile avere contezza della avvenuta pubblicazione del bando cui i concorrenti in possesso dei requisiti previsti possono partecipare, nonché, al termine della procedura ad evidenza pubblica, il contraente aggiudicatario e tutte le ulteriori informazioni reperibili sul c.d. "avviso di post-informazione", conforme al modello europeo.

3. "Monitoraggio dei termini di pagamento dei fornitori" (DL.vo n. 192 del 9 novembre 2012 e successive modifiche e integrazioni)"
   Con riferimento a tale ultimo punto, si è garantito il rispetto dei termini imposti dalla norma in commento.
   A tale proposito si rinvia al seguente prospetto riepilogativo per il dettaglio delle informazioni (Figure 12-13).

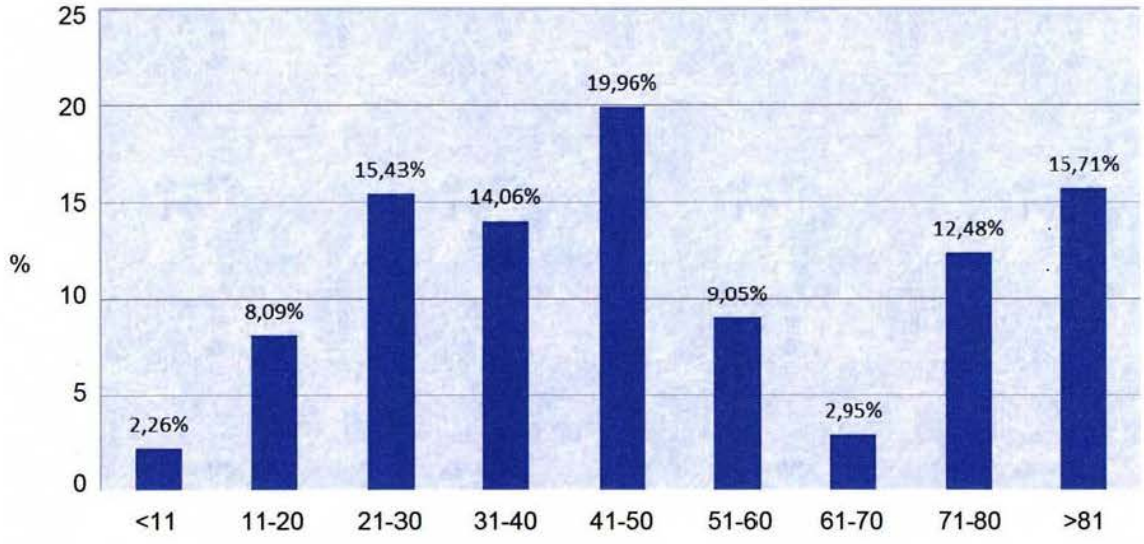


Figura 12. Distribuzione percentuale dei tempi di pagamento rispetto al numero complessivo di fatture evase



Figura 13. Tempistiche di pagamento riferite al termine di 60 giorni

Dallo stesso prospetto emerge quanto segue:

- le tempistiche di pagamento sono in linea con il termine di 60 gg. dall'emissione della fattura nella misura del 68,9%.
- La percentuale residua di pagamenti con tempi superiori a 60 gg. è da considerarsi fisiologica attesa anche la particolarità di alcune forniture di interesse dell'Ente.

In relazione – peraltro – a quanto disposto dall'art. 33 del Decreto n. 33, si segnala come il Legislatore abbia modificato tale norma, introducendo l'obbligo di pubblicazione dell'indicatore della tempestività di pagamento non più con cadenza annuale ma trimestrale (si veda, in questo senso, il DPCM 22 settembre 2014, art. 10).

A tal fine si è attivata la necessaria collaborazione tra gli Uffici competenti (in particolare I e III) per rendere operativa la citata disposizione.

Ufficio IV – Convenzioni, Consorzi, Fondazioni, Partecipazioni societarie, brevetti

L'attività dell'Ufficio in questione, nel corso dell'anno 2014, è stata incentrata sulle seguenti attività:

- *Progetti di ricerca*
  Tramite l'Ufficio IV RE, Convenzioni, consorzi, fondazioni, partecipazioni societarie, brevetti, l'Istituto, nel corso del 2014, ha continuato a gestire – in qualità di coordinatore – i progetti approvati, all'interno della collaborazione con il Ministero della Salute, dalla Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria, nell'ambito del bando di Ricerca Finalizzata e Giovani Ricercatori 2011/2012 (27 nuovi progetti di Ricerca Finalizzata per un finanziamento complessivo di € 7.396.148,88 e sette progetti rivolti ai Giovani Ricercatori per un finanziamento complessivo di € 2.189.641,64). Per quanto attiene i finanziamenti AIRC, a seguito di partecipazione da parte dei ricercatori dell'Istituto alla Call for proposal 2013, il Consiglio direttivo AIRC ha approvato il finanziamento di n. 2 progetti di ricerca, per un finanziamento complessivo, per l'anno 2014, di € 150.000,00.
- *Progetti europei*
  Nel 2014 è, inoltre, proseguita la partecipazione dell'Istituto ai finanziamenti dei vari programmi europei tra cui si cita il *Third Programme of Community Action in the Field of Health* (2014-2020). Per quest'ultimo programma, l'Ufficio ha continuato la propria attività di supporto ai ricercatori, nella fase di presentazione delle prime call. Si è, inoltre, proseguito a gestire l'iter amministrativo-contabile a favore di un coordinamento di un progetto FP7 che ha visto l'ufficio coinvolto nei rapporti con i partner stranieri.
  Nel 2014 si è ampliata anche la tipologia di finanziamenti europei attraverso la stipula di contratti con il programma comunitario "Life", che ha finanziato 3 nuovi progetti in cui due di essi l'Istituto è coordinatore e per il quale l'Ufficio ha supportato i responsabili scientifici nelle varie fasi giuridico-amministrative.
  In merito al programma comunitario di ricerca e sviluppo "HORIZON 2020", il personale dell'Ufficio ha:
  - proseguito l'attività di formazione inerente la regolamentazione del detto programma (la documentazione è pubblicata on line dalla Commissione, sul sito web dedicato);
  - predisposto l'iter giuridico-amministrativo dei progetti presentati, e attivata la gestione dei nove progetti che sono stati già approvati.

  È proseguita anche la gestione del grande progetto europeo TRAIN (che ha il compito di coordinare la mobilità transnazionale dei ricercatori europei), e ha visto coinvolto il

personale dell'Ufficio nelle procedure di rinnovo di 14 borse studio su tematiche riguardanti l'oncologia.

- *Reti internazionali*
  Tra le varie attività svolte nel 2014, è proseguito il supporto alla partecipazione dell'Istituto nella creazione di strutture di eccellenza permanenti (EATRIS-BBMRI-ECRIN) e della *Joint Research Unit* (GARR). Operando in questa direzione e facendolo in maniera sinergica, presentandosi le varie Reti congiuntamente, si ritiene, infatti, di avere maggiori opportunità di ottenere finanziamenti per la ricerca.
  L'Ufficio ha partecipato alla stesura dello statuto di IATRIS, la rete italiana di EATRIS e ha fornito il proprio supporto per la creazione delle altre reti italiane delle nuove infrastrutture già citate (BBMRI e ECRIN), ancora in fase di elaborazione.
- *Gestione del Personale*
  Tra le attività svolte dall'Ufficio IV rientra anche la gestione giuridica ed economica del personale con contratto di collaborazione (nel 2014 circa 55 unità) nonché quella contabile afferente i dipendenti a tempo determinato (a fine 2014 circa 465 unità), con finanziamento, in entrambi i casi, gravante su fondi di progetti di ricerca e accordi di collaborazione. Per soddisfare esigenze correlate a specifici programmi di ricerca, si è fatto poi ricorso alla concessione di borse di studio (nel 2014 circa 95 unità) a seguito di pubblica selezione, i cui oneri finanziari ricadono su specifici progetti di ricerca.
  Occorre menzionare altre esperienze che vedono coinvolto l'Istituto a diverso titolo: finanziamento indiretto di borse per dottorato universitario, attivazione di tirocini che vedono l'Istituto quale ente ospitante e un ridottissimo numero di prestazioni professionali con conseguente gestione fiscale.
- *Trasferimento tecnologico*
  Infine, si rappresenta che nel corso del 2014 l'Ufficio IV ha continuato a porre in essere gli adempimenti connessi con l'attività brevettuale, gestendo il portafoglio delle invenzioni brevettate dall'Istituto. L'Ufficio, infatti, ha dato supporto agli inventori, adoperandosi anche al fine di attrarre partners industriali per la commercializzazione e la diffusione delle invenzioni messe a punto nei laboratori ISS. Si è, inoltre, provveduto a consolidare alcune collaborazioni per la ricerca scientifica con importanti enti italiani e stranieri (per questi ultimi citiamo GMU, *National Institute of Health*, ecc.), come pure per gli accordi di licenza con partners italiani ed esteri inerenti il trasferimento tecnologico delle proprietà intellettuali.

Ufficio V - Centro Elaborazioni Dati, Affari amministrativi e Relazioni con il pubblico

Si riassumono, di seguito, le principali attività svolte nel corso dell'anno 2014:

- *Aree di intervento*
  L'Ufficio V – Risorse Economiche si è impegnato a gestire le seguenti attività:
  - Contabilità;
  - Presenze del personale dell'Istituto;
  - Amministrazione trasparente;
  - Accesso ai documenti amministrativi;
  - Privacy;
  - Assistenza software e hardware.

Le procedure di servizio gestite riguardano:
- il sistema contabile SCI (Sistema Contabile Integrato);
- per l'area delle presenze: Term&Talk, Time@Web, Stop&Go e Time Work.

– *Amministrazione trasparente*
L'Ufficio è, inoltre, preposto alla raccolta e pubblicazione di tutte le informazioni previste dal DL.vo 33/2013 nel portale "AMMINISTRAZIONE TRASPARENTE" e nel 2014, l'Ufficio ha intensificato la detta attività, attraverso la pubblicazione analitica e dettagliata delle informazioni, così come richiesto dalla normativa in vigore.

– *Piano della Performance*
L'Ufficio ha predisposto l'elaborazione della relazione annuale in merito al Piano della Performance (attivo per il triennio 2013-2015), per la successiva Validazione da parte dell'OIV. Detto documento è stato pubblicato sia sul sito web ISS, ed è tutt'ora in attesa di procedere alla pubblicazione nel "Portale della Trasparenza" predisposto dalla CIVIT (ora ANAC), al quale l'Istituto ha aderito a seguito del ricevimento delle credenziali da parte di detta Autorità.

– *Rapporti con l'utenza (accesso agli atti e assistenza tecnica)*
L'Ufficio V ha continuato anche nel 2014 la propria azione di supporto in materia di accesso ai documenti amministrativi (ai sensi della Legge 241/1990) e ha garantito l'assistenza tecnica software e hardware a tutta l'utenza amministrativa e a quella tecnico-scientifica che ne ha fatto richiesta.

Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali

Con riguardo alla attività propria dei singoli Uffici facenti capo alla Direzione Risorse Umane (RU), si forniscono di seguito le informazioni elaborate dalla relativa Direzione.

Una premessa è necessaria riguardo i fattori che hanno segnato profondamente l'andamento di tutta l'attività amministrativa e gestionale del 2014.

Ci si riferisce innanzitutto ai fatti fondamentali che, nel corso dell'anno, hanno determinato un profondo cambiamento nell'organizzazione e non secondariamente nella determinazione delle priorità cui si è orientata l'attività.

Si fa riferimento, ovviamente, all'avvicendamento della persona del Direttore Generale, il Commissariamento dell'Istituto e la procedura di riordino.

Il precedente Direttore Generale aveva consolidato un modello di gestione che può essere definito, sia pur in via approssimativa gerarchico-burocratico, mentre, con il cambio avvenuto nel corso dell'anno, si è introdotto un diverso modello di direzione programmatica-gestionale cui gli uffici si stanno adeguando.

Non trascurabile, inoltre, la riappropriazione da parte del Direttore Generale di alcune funzioni di gestione che nel tempo aveva assunto la figura del Presidente facendole proprie.

In tale contesto di cambiamento si è innestato il Commissariamento che, imprevisto, ha rideterminato di fatto le priorità degli obiettivi, costringendo l'Istituto a concentrarsi sulla stringente necessità di porre in essere ogni possibile azione per il riequilibrio del bilancio.

Il tutto è avvenuto in piena fase di riordino che di per sé ha comportato, e comporta ancora, uno sforzo di ripensamento non solo del disegno organizzativo dell'Istituto, ma del modo stesso di concepire, organizzare e sviluppare anche l'attività amministrativa e dirigenziale.

In tale contesto si può brevemente relazionare sugli aspetti generali dei settori affidati alla Direzione RU.

Il settore del Contenzioso del Lavoro ha avuto un incremento notevole nell'anno a causa soprattutto dell'incertezza normativa rispetto alle problematiche proprie del precariato in correlazione alla grave crisi economica del Paese che sta investendo, purtroppo, anche l'Istituto.

Moltissimi precari, infatti, spinti anche da favorevoli sentenze della Corte di Giustizia Europea, hanno avviato e sostenuto un gran numero di ricorsi nella speranza, principalmente, di vedere consolidate le proprie posizioni lavorative. Ne è inevitabilmente scaturita una intensissima attività istruttoria rispetto all'Avvocatura dello Stato cui sono stati conferiti tutti i mandati anche laddove in precedenza si era fatto ricorso a studi legali privati.

Notevole è stata poi, nell'anno, l'attività di consulenza prestata alle Strutture dell'Istituto in presenza di contenziosi o di potenziali ricorsi innanzi al Giudice Ordinario e amministrativo, oltre all'attività istruttoria vera e propria rispetto ai contenziosi in corso. Molto impegnativa l'assistenza legale nei casi "Stamina" e nella vicenda dei "Dispositivi Medici".

L'ordinaria attività di acquisizione e gestione delle Risorse Umane ha avuto una caratterizzazione del tutto particolare in dipendenza dei provvedimenti legislativi che hanno portato a prorogare un gran numero di contratti a tempo determinato in attesa delle procedure concorsuali speciali tese a "superare il fenomeno del precariato".

Oltre a ciò è proseguita l'ordinaria attività di reperimento di personale per specifici progetti di ricerca, nonché l'attribuzione di borse di studio attraverso numerose procedure concorsuali.

A chiusura di anno è stato soddisfatto almeno parzialmente l'obbligo di assunzione del personale disabile rispetto al quale obbligo erano previste pesanti sanzioni.

Riguardo ai rapporti con le Organizzazioni Sindacali stato un anno di particolare intensità a causa della grave incertezza nella quale, dopo anni di apparente tranquillità, si sono ritrovati i precari. È stato questo il tema ricorrente e non ancora concluso, che insieme alle riunioni di informativa rispetto ai diversi momenti e atti del riordino, ha determinato gran parte del lavoro.

Quello della formazione è un punto critico considerando che la disponibilità di bilancio è pari allo zero. Si è provveduto tra Dirigenti, attraverso uno studio personale e un confronto continuo anche tra le diverse Direzioni, al continuo aggiornamento. Ciascun Dirigente, a sua volta, ha avuto la costante preoccupazione di effettuare un aggiornamento interno ai propri uffici. Dato però il continuo mutamento del quadro legislativo, sarà necessario, sui bilanci futuri, un adeguato stanziamento.

Per ciò che concerne la gestione economica e previdenziale del personale si è ovviamente proceduto secondo tutte le regole contrattuali e nel rispetto delle norme pensionistiche anche se proprio tale secondo aspetto è quello che si è rivelato più complesso (anche per la mancanza di fondi relativi all'aggiornamento del personale) in presenza di norme a volte di difficile interpretazione.

Per quanto riguarda, infine, i servizi strumentali e generali, quali protocollo, posta, consegnatario, sorveglianza, seppur tra le consuete difficoltà, è stato assicurato il normale funzionamento necessario a tutte le strutture dell'ISS.

Ovviamente tutto è meglio dettagliato nell'analisi dei singoli Dirigenti in relazione agli specifici obiettivi a loro assegnati.

Per ciascun Ufficio si è proceduto infatti, a inizio di anno, ad assegnare specifici obiettivi procedendo ad una verifica attraverso un report di metà anno da parte degli stessi Dirigenti, che ha permesso, in accordo con i Dirigenti medesimi, di riparametrarne la portata calibrando meglio alcune delle fasi previste.

Nei prospetti seguenti si riportano con precisione gli obiettivi strategici (che a loro volta comprendevano quelli operativi), sintetizzando il report finale.

Ufficio affari legali

- Obiettivo strategico: Procedura di riordino dell'ISS: redazione dei regolamenti previsti dal nuovo Statuto; riorganizzazione delle strutture; riorganizzazione dei procedimenti.
- Obiettivo strategico: Rielaborazione, in aderenza alla vigente normativa, delle procedure di attivazione e gestione dei contratti a tempo determinato.
- Obiettivo strategico: Integrazione e collegamento tra performance e prevenzione della corruzione, con conseguente adempimento degli obblighi scaturenti dalla vigente normativa e dal piano nazionale anticorruzione dell'ISS.
- Obiettivo strategico: Attuazione delle azioni necessarie per l'ottimale utilizzazione delle risorse interne anche sotto il profilo delle pari opportunità.

Con specifico riguardo ai compiti istituzionali, operare nell'ottica del graduale ma continuo miglioramento della qualità dei processi e delle procedure con particolare interesse alle tematiche sotto elencate:

- Cura degli interessi dell'Ente davanti alle magistrature civile, amministrativa e contabile e riorganizzazione sistematica dei relativi fascicoli;
- Deflazione del contenzioso;
- Recupero dei crediti vantati nei confronti dei terzi;
- Consulenza tecnico-giuridica a favore delle diverse strutture in cui è articolato l'ISS.

Dalla relazione finale redatta dall'Ufficio risulta che l'Ufficio ha continuato ad implementare il sistema di archiviazione e consultazione delle pratiche relative al contenzioso civile amministrativo e contabile, mediante l'utilizzazione di un database che consente una fruizione razionale, veloce e completa della documentazione. Ha provveduto, al fine di tutelare la posizione dell'Ente, ad effettuare la ricognizione dei contenziosi in essere al fine di verificarne lo stato di definizione e assicurare il rispetto dei termini processualmente e amministrativamente imposti per i diversi adempimenti, mantenendo i rapporti con l'Avvocatura dello Stato, in quanto Organo patrocinante, e con tutti i soggetti interessati.

L'attività difensiva e istruttoria ha avuto per oggetto:

- pignoramenti presso terzi nei confronti di dipendenti di ruolo e non dell'ISS, in questo caso l'Ufficio ha presenziato in udienza per rendere la dichiarazione ex art. 547 c.p.c.
- memorie difensive per ricorsi ordinari al TAR e al Consiglio di Stato;
- procedure giurisdizionali per decreti ingiuntivi c/ISS;
- predisposizione di memorie difensive relative a ricorsi amministrativi proposti da società coinvolte nei procedimenti di bonifica di Siti di Interesse Nazionale;
- gestione dei sinistri riguardanti dipendenti ISS e contestuali richieste di risarcimento danni ex Legge n. 990/69 e s.m.e.i.;
- recupero del credito in osservanza alla vigente disciplina riguardante la prestazione di servizi resi dall'Istituto a titolo oneroso in favore di terzi;
- supporto all'Ufficio I RE per quanto concerne l'attività di recupero del credito nei confronti di Società che hanno proposto innanzi ai diversi Tribunali ordinari sez. Fallimentare istanza di approvazione del piano concordatario, con conseguente iscrizione al passivo dell'ISS;
- il necessario supporto legale nei casi in cui è stato necessario dimostrare e contestare, con successo, l'infondatezza di crediti erroneamente vantati da alcune Società nei confronti dell'ISS;
- predisposizione di tutti gli atti necessari al recupero dei crediti vantati dall'ISS nei confronti di dipendenti ed ex dipendenti, peraltro conclusisi con esito positivo;

- attività di supporto nei casi di incombenti istruttori che, su disposizione dell'Organo giudicante, vengono attribuiti all'ISS in qualità di Ente pubblico estraneo alla controversia.

L'Ufficio Affari Legali ha gestito, inoltre, in collaborazione con altri Uffici Amministrativi e con il Direttore Generale dell'ISS, il contenzioso INAIL, di particolare rilievo per l'Ente sotto il profilo economico, per il quale si è reso necessario, oltre allo strumento giurisdizionale, individuare attraverso la partecipazione a tavoli tecnici ai quali erano presenti tutte le Amministrazioni coinvolte, soluzioni strategiche quali quelle normative.

Ha, inoltre, prestato una cospicua attività di consulenza fornendo pareri tecnico-giuridici in ordine alle diverse questioni prospettate dagli Uffici delle Direzioni Amministrative e dai Dipartimenti e Centri.

Ha espresso il proprio parere circa l'opportunità/legittimità in merito alle numerose richieste di accesso agli atti pervenute presso questo Istituto. In alcuni casi la scrivente ha provveduto a rispondere direttamente alle suddette istanze, in accordo con i Dipartimenti e/o Centri alle quali le stesse erano rivolte.

Nel corso dell'anno 2014 l'Ufficio, inoltre, relazionandosi con i Dipartimenti e/o Centri, nonché con la Direzione Generale e con i competenti Uffici Amministrativi, ha fornito il supporto giuridico per la predisposizione delle risposte da trasmettere all'Ufficio Legislativo del Ministero della Salute in relazione ai quesiti posti nelle interrogazioni parlamentari.

Per quanto attiene l'obiettivo strategico - gestionale di fornire un apporto tecnico -giuridico per la stesura dei Regolamenti, che dovranno essere emanati a seguito dell'entrata in vigore dello Statuto dell'ISS nel corso dell'intero anno l'Ufficio ha fornito tutto il supporto necessario sia per il perfezionamento dell'iter di approvazione, sia per la definizione dell'impianto normativo di natura propedeutica da seguire nella stesura dei provvedimenti di futura approvazione, partecipando, tra l'altro, alle riunioni tenutesi sia presso il Ministero della Salute che ai tavoli tecnici convocati dalla Direzione Generale di questo Istituto, con la finalità di delineare un approccio metodologico dell'intera problematica.

Per quel che concerne l'obiettivo operativo di fornire l'apporto collaborativo nei confronti del Responsabile della Trasparenza e del Responsabile Anticorruzione, l'Ufficio ha fornito consulenza legale sia ai fini di addivenire al perfezionamento della nomina dell'Organismo Indipendente di Valutazione, sia in ordine agli adempimenti richiesti dalla vigente normativa o dall'ANAC.

Infine, per quanto in relazione all'obiettivo relativo alla promozione dell'interscambiabilità del personale, attraverso percorsi formativi e di affiancamento l'Ufficio ha attuato tutte le azioni necessarie per ottimizzare le risorse a disposizione dell'Ufficio Affari Legali, ancorché in misura molto esigua (3 unità di personale).

Ufficio II – Affari generali, Relazioni sindacali, Servizi interni e formazione

- Obiettivo strategico: Procedura di riordino dell'ISS: redazione dei regolamenti previsti dal nuovo Statuto; riorganizzazione delle strutture; riorganizzazione dei procedimenti.
- Obiettivo strategico: Integrazione e collegamento tra performance e prevenzione della corruzione, con conseguente adempimento degli obblighi scaturenti dalla vigente normativa e dal piano nazionale anticorruzione dell'ISS.
- Obiettivo strategico: Attuazione delle azioni necessarie per l'ottimale utilizzazione delle risorse interne anche sotto il profilo delle pari opportunità.
- Obiettivo strategico: Consolidamento e definitivo conseguimento degli obiettivi operativo-gestionali assegnati per l'anno 2013.

Con specifico riguardo ai compiti istituzionali operare nell'ottica del graduale ma continuo miglioramento della qualità dei processi e delle procedure con particolare interesse alle tematiche sotto elencate:

- Relazioni con le Organizzazioni Sindacali;
- Coordinamento, monitoraggio e verifica dell'applicazione dei CCNL e dei contratti integrativi da parte dei vari uffici;
- Gestione del protocollo generale e dell'archivio;
- Gestione degli Affari generali e riservati nonché di quelli non attribuiti ad altri Uffici;
- Finanziamenti a favore di Enti e Istituti Scientifici;
- Predisposizione del provvedimenti di nomina dei funzionari delegati, dell'ufficiale rogante, del cassiere e del consegnatario;
- Gestione dell'Ufficio Postale;
- Gestione del Servizio di sorveglianza e delle Portinerie;
- Gestione dell'Ufficio del Consegnatario;
- Gestione dell'Ufficio formazione;
- Promozione del benessere psicofisico del personale;
- Attribuzioni dell'ufficio Formazione (definizione del fabbisogno, definizione del programma formativo, pianificazione e sviluppo di nuove attività, ecc.).

Dalla relazione finale redatta dall'Ufficio risulta che nell'ambito dell'obiettivo strategico "Procedura di riordino dell'ISS: redazione dei regolamenti previsti dal nuovo Statuto; riorganizzazione delle strutture; riorganizzazione dei procedimenti", l'Ufficio ha potuto conseguire i seguenti risultati:

- elaborazione di una procedura volta a regolamentare le modalità di concessione e di uso degli Apparati di Telefonia Mobile al fine di soddisfare le esigenze di comunicazione istituzionali nonché di monitorare e contenere i costi di telecomunicazione;
- elaborazione di una procedura volta a disciplinare le procedure e i criteri da adottare per autorizzare le abilitazioni degli apparati di telefonia fissa verso il traffico esterno all'ISS;
- elaborazione della procedura volta a regolamentare le modalità di concessione e di uso degli Apparati di Telefonia Mobile e le loro forme d'uso è stata elaborata e sottoposta agli organi di vertice.

La procedura volta a disciplinare le procedure e i criteri da adottare per autorizzare le abilitazioni degli apparati di telefonia fissa verso il traffico esterno all'ISS ha incontrato insormontabili difficoltà di elaborazione dovute alla estrema frammentazione dei dati necessari al fine di elaborare una visione attendibile della situazione.

Nell'ambito dell'obiettivo strategico "Integrazione e collegamento tra performance e prevenzione della corruzione, con conseguente adempimento degli obblighi scaturenti dalla vigente normativa e dal piano nazionale anticorruzione dell'ISS" l'Ufficio ha potuto conseguire i seguenti risultati:

Con specifico riferimento alla gestione dell'inventario dei beni mobili e del magazzino economale:

- Individuazione di criteri per la rotazione del personale.
- Individuazione di procedure di controllo, anche a campione, aggiuntive alle forme di controllo già esistenti.

Sono stati elaborati criteri per la rotazione degli incarichi nell'ambito dell'ufficio del Consegnatario, e forme di controllo dell'attività.

Nell'ambito dell'obiettivo strategico "Attuazione delle azioni necessarie per l'ottimale utilizzazione delle risorse interne anche sotto il profilo delle pari opportunità", l'Ufficio ha potuto conseguire i seguenti risultati:

- Proposta di contrattazione integrativa per l'attivazione di un "programma di formazione" del personale che utilizzi risorse interne (il personale in servizio presso l'ISS) dotate di specifiche competenze per sessioni di aggiornamento della normativa e delle procedure amministrative e tecniche maggiormente impiegate.
- Realizzazione di un questionario sul benessere organizzativo al fine di ottenere elementi utili per la riorganizzazione delle strutture e dei procedimenti anche in vista degli adempimenti richiesti dal nuovo statuto.

Nell'ambito dell'obiettivo strategico "Consolidamento e definitivo conseguimento degli obiettivi operativo-gestionali assegnati per l'anno 2013", l'Ufficio ha provveduto all'aggiornamento dell'inventario dei beni mobili sotto il profilo informatico, entro il 31 marzo 2014, come previsto dal vigente regolamento.

Ufficio III – Trattamento giuridico del personale

- Obiettivo strategico: Procedura di riordino dell'ISS: redazione dei regolamenti previsti dal nuovo Statuto; riorganizzazione delle strutture; riorganizzazione dei procedimenti.
- Obiettivo strategico: Integrazione e collegamento tra performance e prevenzione della corruzione, con conseguente adempimento degli obblighi scaturenti dalla vigente normativa e dal piano nazionale anticorruzione dell'ISS.
- Obiettivo strategico: Attuazione delle azioni necessarie per l'ottimale utilizzazione delle risorse interne anche sotto il profilo delle pari opportunità.

Con specifico riguardo ai compiti istituzionali, operare nell'ottica del graduale ma continuo miglioramento della qualità dei processi e delle procedure con particolare interesse alle tematiche sotto elencate:

- Gestione del rapporto di lavoro del personale sotto il profilo del trattamento giuridico (periodo di prova, inquadramenti, immissioni in ruolo, trasferimenti, comandi, e collocamenti fuori ruolo, congedi, permessi e aspettative, assenze per malattia ecc.);
- Conferimento di incarichi dirigenziali;
- Autorizzazione allo svolgimento di incarichi a norma dell'art. 53 del DL.vo 165/2001;
- Gestione delle pratiche infortuni INAIL;
- Pratiche medico legali;
- Procedure di autorizzazione alla fruizione del part-time e dei benefici ex lege104/1992;
- Calcolo ed erogazione dei buoni pasto.

Dalla relazione finale redatta dall'Ufficio risulta che nell'esporre il resoconto dell'attività complessivamente svolta nel corso del 2014, l'Ufficio, oltre alla indicazione di dati numerici mirati a consentire una misurazione quantitativa delle specifiche attività espletate nell'ambito dei diversi settori di competenza, fornisce descrittivamente ulteriori informazioni dalle quali, in funzione di una valutazione anche qualitativa, emerge sia il grado di complessità delle diverse procedure espletate che le modalità gestionali utilizzate al fine di assicurare, nell'assolvimento dei compiti istituzionali, la maggior efficienza possibile in rapporto alle professionalità disponibili.

Oltre alle attività più direttamente riferite agli adempimenti correlati ai compiti istituzionalmente demandati e agli obiettivi operativi specificamente assegnati per il 2014, l'Ufficio, nel corso dell'anno, ha provveduto ad elaborare appunti, relazioni, pareri richiesti

dagli Organi di vertice nonché su diverse questioni di trasversale interesse (es. applicazione della normativa in materia di accesso agli atti, trasparenza, relazioni sindacali) prospettate dai diversi Uffici afferenti ad entrambe le Direzioni Centrali dell'Ente.

Con riferimento agli obiettivi specifici assegnati l'ufficio relaziona che, relativamente all'obiettivo "Analisi e studio dei vantaggi e degli svantaggi, in termini di efficacia, efficienza ed economicità, della riunione organizzativa dell'ufficio Affari Legali con l'Ufficio del contenzioso del lavoro; proposta di soluzioni alternative; studio di fattibilità, sotto il profilo delle competenze e personale", non può non evidenziarsi, innanzitutto, che la trattazione del contenzioso, sia rimesso alla giurisdizione del giudice ordinario che amministrativo, richiede, imprescindibilmente, il possesso di specifica competenza tecnico-giuridica.

Ciò posto, traendo spunto anche dall'organizzazione di altre amministrazioni, la strutturazione di un unico Ufficio deputato alla trattazione dell'intero contenzioso riguardante l'Ente risponderebbe a criteri di economicità di mezzi (concentrazione del personale tecnicamente preparato in un'unica struttura), di maggiore efficienza (potendo detto personale essere assegnato, dal dirigente preposto, alla trattazione dei diversi affari con maggiore duttilità in ragione delle necessità e delle emergenze) di maggiore efficacia (potendosi potenzialmente addivenire, mediante l'interscambio e la convergenza di conoscenze e capacità intellettuali tra il personale assegnato all'Ufficio, alla più efficace e rapida produzione di risultati in relazione alla predisposizione di memorie e altri atti defensionali e tecnici. Si tenga conto, al riguardo, che l'attività correlata alla trattazione del contenzioso ha carattere prettamente intellettuale e richiede studio e aggiornamento in ordine alla normativa vigente, nonché approfondimenti giurisprudenziali.

La strutturazione di un unico Ufficio, da potersi intendere anche come Ufficio di Avvocatura dell'Ente, ove organizzato con l'assegnazione di funzionari competenti e di adeguato personale di supporto (da utilizzare, ad esempio, per la tenuta degli atti e, più in generale, per tutti gli adempimenti operativi correlati alla costituzione in giudizio e allo svolgimento dei giudizi stessi), consentirebbe altresì di rendere praticabile la diretta difesa in giudizio dell'Ente, prevista dal c.p.c. per il primo grado di giudizio, senza il tramite dell'Avvocatura di Stato.

L'unicità di un Ufficio del contenzioso consentirebbe, inoltre, una visione (oltre che una gestione) di insieme e non frammentaria delle controversie alle quali l'Ente è esposto.

Circa la fattibilità di un Ufficio unico del contenzioso come innanzi ipotizzato, in astratto, non sembrano sussistere preclusioni, anzi, per le ragioni esposte, lo stesso si conformerebbe a criteri di maggiore razionalizzazione organizzativa.

In concreto, tuttavia, la fattibilità e l'operatività di detto Ufficio (tenuto conto della rilevanza dei compiti cui sarebbe preposto) sono subordinate imprescindibilmente alla dotazione di un congruo numero di unità di personale in possesso di adeguata competenza tecnico-giuridica.

Relativamente all'obiettivo "Monitoraggio mediante costituzione di un data-base informatico delle istanze di ammissione alla frequenza in Istituto ed eventuale revisione delle disposizioni recate dalla circolare direttoriale del 03.07.2012", in particolare si precisa che (come è possibile riscontrare all'occorrenza) è stato opportunamente implementato e aggiornato il già costituito database informatico recante tutti i dati riferiti ai soggetti ammessi, a vario titolo, alla frequenza in ISS, in osservanza delle disposizioni recate dalla richiamata Circolare direttoriale.

Tale database consente il costante monitoraggio dei soggetti ammessi alla frequenza in ISS e una rilevazione, eventualmente utile anche a fini statistici, delle ragioni giustificatrici della frequenza stessa ove si protragga nel tempo.

Da ultimo, in ottemperanza al decreto del Direttore Generale n. 94 del 17/10/2014, si è proceduto al ritiro dei tesserini di accesso rilasciati a dipendenti dell'Ente in posizione di quiescenza ammessi precedentemente alla frequenza in ISS in qualità di esperti.

Relativamente all'obiettivo "Aggiornamento delle procedure riguardanti l'autorizzazione allo svolgimento di incarichi da parte di dipendenti dell'ente in applicazione dell'art.53 DL.vo 165/2001 e s.m.i., alla luce delle modifiche di recente intervenute ed eventualmente intervenienti", si è provveduto, in osservanza delle norme vigenti, ad un aggiornamento delle schede utilizzate sia per l'inoltro delle richieste da parte dei dipendenti interessati che per la rilevazione dei dati riferiti ad ogni incarico. Al riguardo è stata emanata apposita Circolare 27/2/2014 n. 7167 (oltre alle altre circolari mirate a ricordare ai dipendenti tempi e modalità di trasmissione di richieste corredate dai relativi dati).

Nel corso del 2014 ha corrisposto a quanto richiesto dal Direttore Centrale RE quale responsabile della trasparenza.

Si segnala, inoltre, che l'Ufficio ha adempiuto agli obblighi di comunicazione alla Funzione Pubblica, ed ha collaborato con i competenti uffici interni al fine di consentire, da parte degli stessi, la pubblicazione dei dati riferiti agli incarichi in ottemperanza agli aggiuntivi obblighi di trasparenza.

Relativamente all'obiettivo "Revisione delle procedure relative a distacchi di personale dell'Ente presso altre strutture ovvero di personale appartenente ad altre amministrazioni presso l'Ente", riguardo alle procedure sottese al distacco di personale (presso questo Istituto o presso altri Enti), sono state ottimizzate le modalità di acquisizione di informazioni e documenti mediante contatti diretti sia con gli interessati che con le strutture interne ed esterne coinvolte.

Per quanto riguarda il distacco di personale dell'Ente presso altre strutture, l'Ufficio, preso atto dell'intento comunicato dal Direttore della struttura di voler distaccare una propria unità di personale presso altro Ente nell'interesse dell'Istituto stesso (tale dichiarazione è resa sotto responsabilità del Direttore stesso), prende contatti con l'amministrazione ospitante al fine di effettuare i dovuti riscontri relativi alla presenza in servizio del dipendente distaccato.

La procedura è stata messa a punto concordando la trasmissione, da parte dell'amministrazione ospitante, di un report mensile delle presenze/assenze del dipendente e con la registrazione delle stesse mediante utilizzazione di un codice di identificazione appositamente individuato (COD 83).

Relativamente all'obiettivo "Formazione del personale anche mediante percorsi di affiancamento", per quanto attiene alla formazione, in considerazione delle innovazioni normative che di continuo interessano attività di competenza dell'Ufficio, sarebbe auspicabile l'organizzazione di corsi finalizzati a consentire in modo strutturato l'aggiornamento professionale del personale allo stesso assegnato. Diversamente, come di consueto, alla formazione del personale si provvede mediante segnalazione delle norme di nuova introduzione e diramazione di disposizioni applicative. Tenuto conto dei profili di appartenenza e delle capacità dimostrate, si è provveduto, mediante affiancamento, alla formazione di alcune unità di personale in diverse materie in modo tale da assicurare, all'occorrenza, la continuità necessaria almeno nei settori più delicati quali quello delle denunce di infortunio all'INAIL.

Relativamente all'obiettivo "Monitoraggio mediante implementazione del data-base informatico delle procedure concernenti la fruizione del part-time e dei benefici ex Legge104/ 92", nel corso del 2014 il database recante tutti i dati connessi alla fruizione del part-time e dei benefici di cui alla Legge 104/1992 è stato costantemente aggiornato in modo da consentire una visione completa e precisa del personale interessato, delle scadenze e degli adempimenti correlati.

Le procedure sottese ad ogni pratica sono state puntualmente espletate nel rispetto dei tempi previsti. Le comunicazioni agli interessati e ai competenti Uffici, per i connessi adempimenti di carattere economico, sono state puntualmente effettuate.

Ufficio IV – Trattamento economico, di previdenza e quiescenza

- Obiettivo strategico: Procedura di riordino dell'ISS: redazione dei regolamenti previsti dal nuovo Statuto; riorganizzazione delle strutture; riorganizzazione dei procedimenti.
- Obiettivo strategico: Rielaborazione, in aderenza alla vigente normativa, delle procedure di attivazione e gestione dei contratti a tempo determinato.
- Obiettivo strategico: Integrazione e collegamento tra performance e prevenzione della corruzione, con conseguente adempimento degli obblighi scaturenti dalla vigente normativa e dal piano nazionale anticorruzione dell'ISS.
- Obiettivo strategico: Attuazione delle azioni necessarie per l'ottimale utilizzazione delle risorse interne anche sotto il profilo delle pari opportunità.
- Obiettivo strategico: Consolidamento e definitivo conseguimento degli obiettivi operativo-gestionali assegnati per l'anno 2013.

Con specifico riguardo ai compiti istituzionali, operare nell'ottica del graduale ma continuo miglioramento della qualità dei processi e delle procedure con particolare interesse alle tematiche sotto elencate:

- liquidazione ai dipendenti del trattamento economico fondamentale e accessorio, ivi compresi gli assegnai per il nucleo familiare e le indennità di missione.
- Liquidazione delle indennità e dei compensi spettanti a componenti di comitati, consigli e commissioni.
- Adempimenti per la liquidazione del trattamento di previdenza e quiescenza del personale e del TFR.
- Adempimenti riguardanti le assicurazioni sociali, le infermità dipendenti da causa di servizio e l'equo indennizzo.

Con riferimento agli obiettivi specifici assegnati l'ufficio relaziona che all'Ufficio è stato affidato nel 2014 il raggiungimento di 8 obiettivi operativi che nell'ambito delle competenze istituzionali potessero sviluppare un miglioramento dell'organizzazione, anche con la connessione con altre strutture, mediante il ricorso alle moderne tecniche informatiche e andassero altresì a prefigurare gli assetti organizzativi nell'ottica del prevedibile riordino.

Il primo degli obiettivi mirava all'analisi della struttura e dei procedimenti dell'Ufficio con l'ottica della semplificazione e lo snellimento dell'organizzazione e della struttura amministrativa, nonché la razionalizzazione e ottimizzazione delle spese e dei costi di funzionamento.

Il principio alla luce del quale portare avanti l'indagine è dato dall'omogeneità dei procedimenti da affidare ad una struttura, fonte di sinergie per una organizzazione più efficace e meno costosa. Esaminando come primo passo l'attuale assetto dell'Ufficio, emerge che il fattore comune è dato dalle attività giuridico-contabili indirizzate al personale, che, dopo l'assunzione in servizio, accompagnano la permanenza e la crescita professionale del dipendente, fino alla cessazione dal servizio per limiti di età o per dimissioni.

La visione delle singole procedure, avvenuta in precedenti relazioni, hanno già lasciato affiorare l'assenza, o per meglio dire l'estraneità, di attività quali il trattamento di missione e la gestione economica dell'INAIL.

L'emanazione dello Statuto del 24 ottobre 2014, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 268 del 18 novembre 2014 e la sua entrata in vigore il 18 dicembre 2014, rendono più attuale e più urgente la riorganizzazione dell'architettura strutturale, in particolare sulla base dei principi in esso contenuti, quali la semplicità, la flessibilità nonché l'essenzialità dei percorsi amministrativi che devono portare alla definizione delle strutture dirigenziali dell'Area

operativa amministrativa quali centri di responsabilità per garantire la corretta allocazione e il più efficace uso delle risorse.

Tanto premesso, sulla base del criterio di omogeneità dei procedimenti e valorizzazione delle professionalità con *expertise* sulle attività affini, con la possibilità di mettere in comune le basi dati già operanti, è stata elaborata una proposta che si esplica nell'avere una unica struttura che si occupi di gestione e sviluppo del personale, governando i dipendenti dopo il loro ingresso nell'ISS, seguendone l'evoluzione e la crescita economica e giuridica fino alla cessazione del rapporto, avendo come base informativa comune, nonché archivio storico, l'ufficio matricola.

Ciò comporterebbe almeno l'accorpamento delle competenze relative ad aspettative, mobilità, progressioni e incarichi nelle posizioni organizzative dell'ente. Risulta quindi chiaro che l'accentramento dei compiti in un'unica area coerente, con la diminuzione della frammentazione degli atti, comporterebbe una sicura semplificazione funzionale, con la diminuzione dei costi, a condizione che ciò possa essere accompagnato (e la struttura quindi rafforzata) con la presenza di esperti programmatori in grado di sviluppare e aggiornare la digitalizzazione delle attività.

L'equilibrio della soluzione proposta, la sua collocazione in una cornice logico-funzionale e la pronta realizzabilità, inducono ad affermare il pieno conseguimento dell'obiettivo.

Il secondo degli obiettivi richiedeva lo sviluppo di elaborazioni contabili assistite da supporti informatici per i trattamenti economici del personale a tempo determinato, per cui essendo stata respinta la proposta di acquisizione di apposito software si è dovuto far ricorso alla collaborazione di un collega, esperto della materia, che si è prestato al di fuori dei propri incarichi.

È stata, quindi, sviluppata una elaborazione che evidenziasse la spesa mensile per i dipendenti a TD gravanti su ciascun progetto, operata dall'Ufficio, in modo da verificare l'adeguatezza delle risorse disponibili a consentire la tempestiva adozione delle eventuali misure correttive, e, sebbene i segnali di collaborazione con l'omologo Ufficio che gestisce i finanziamenti di tale tipologia di personale non siano incoraggianti, i dati di pagamento sui progetti per spese di personale elaborati e riportati sull'applicativo citato sono messi a disposizione degli interessati per la migliore gestione dei rapporti contrattuali, a testimonianza del pieno conseguimento dell'obiettivo.

Il terzo obiettivo mirava a definire le modalità di rappresentazione dei trattamenti accessori in forma cumulativa, a seguito della quale si è analizzata la composizione dei trattamenti accessori raggruppati in voci fisse, con periodicità mensile, che vengono corrisposte nel mese di competenza unitamente con la retribuzione stipendiale, e in voci variabili (in funzione della prestazione di specifici servizi) per le quali al termine di ogni mese si raccolgono i dati degli aventi diritto con le relative basi di calcolo, si elaborano le spettanze economiche e si inseriscono nella piattaforma informatica, per cui vengono percepite con la discrepanza temporale di due mesi successivi all'attività retribuita.

L'analisi ha evidenziato, inoltre, che per ragioni di coerenza procedimentale, dovrà essere utilizzato il criterio di cassa e fare riferimento alle erogazioni effettuate mese per mese. Il criterio di raccolta dei dati contabili, perciò, verrà approfondito nel prosieguo dell'anno, al fine di rendere fruibili le aggregazioni dei differenti accessori, per cui l'Ufficio ha messo a punto una scheda, in grado di fotografare il progressivo impiego dei fondi del salario accessorio, da elaborare con cadenza inizialmente trimestrale, la quale potrà, una volta ottenuto il necessario ausilio informatico, essere ottenuta mensilmente. Con la messa a punto della scheda e le relative procedure per la raccolta dei dati, quindi, può affermarsi il completo raggiungimento dell'obiettivo.

Con il quarto obiettivo si chiedeva, nell'ambito delle misure per la prevenzione della corruzione, di rivedere le competenze del personale che si occupa della gestione dei rimborsi e

delle spese di missione. In luogo di effettuare un avvicendamento, tra il personale interno dell'Ufficio, dell'unità dedicata a tale incombenza, poiché avrebbe significato distogliere altri dipendenti da funzioni più complesse e più centrali con danno palese alla produttività complessiva, si è puntato a conseguire un miglioramento operativo mediante l'affiancamento, per una eventuale sostituzione, con altra unità da formare adeguatamente, anche con l'aiuto di un manuale operativo.

L'avvenuta definizione delle istruzioni operative, quindi, ha consentito il trasferimento di conoscenze ad un altro dipendente dell'Ufficio che, con brevissimo affiancamento e con la guida della procedura stessa, ha potuto sostituire il titolare della funzione, senza inconvenienti per il servizio, rendendo evidente la correttezza dell'approccio; completato l'esperimento di sostituzione, nell'esercizio della mansione, può affermarsi il completo raggiungimento dell'obiettivo.

Il quinto obiettivo era orientato ad implementare il sistema di verifica dei rimborsi di missione onde prevenire il rischio di erronea liquidazione e pagamento. La procedura, rivisitata con l'uso di flow chart e dei relativi check di controllo, ha permesso di evidenziare i punti critici di verifica da monitorare con più attenzione, in particolare controllando le modalità del viaggio, l'adeguatezza dei mezzi di trasporto, le tratte della trasferta percorse, il numero dei pasti e il rispetto dei limiti di spesa.

L'esecuzione dei controlli citati, quindi, adottata nelle procedure di missione, ha permesso di accertare la rispondenza ai parametri (sopra indicati) delle spese da liquidare, con l'azzeramento dei rischi di erronei rimborsi. Conseguenzialmente l'obiettivo proposto è stato centrato pienamente.

Il sesto obiettivo consisteva nella revisione dei carichi di lavoro in conformità con l'assetto dell'Ufficio ipotizzato dopo il riordino. Dopo attenta analisi, la distribuzione dei carichi di lavoro nell'ambito dell'ufficio è risultata equilibrata, anche alla luce dei rapporti tra i differenti settori che lo compongono, ed equa per la dinamica dei rapporti di squadra che si sviluppano con naturalezza, capace di bilanciare i momenti di picco e di sviluppare i rendimenti per spirito di emulazione.

L'analisi della proposta formulata nell'ambito delle prospettive di riorganizzazione, tuttavia, con l'acquisizione di corrispondenti procedure di altri settori, non potrebbe avvenire senza lo spostamento delle debite risorse umane, per l'incremento dei carichi di lavoro e per i nuovi compiti, per i quali si sono stimate le quantità di atti e le conseguenti unità di personale necessarie.

Il miglioramento dell'efficienza e dell'efficacia delle procedure, con l'abbattimento dei tempi complessivi e con la diminuzione dei passaggi e delle duplicazioni degli atti, unita alla riunificazione delle basi di dati, che devono poi essere fatte collimare con quelle similari di altre strutture, sebbene si presenti vantaggioso per l'accorpamento delle competenze, rimarrebbe incompleto se non si riuscisse ad ovviare al frastagliamento dell'Ufficio su differenti edifici del comprensorio dell'Istituto: già con la sola prossimità fisica degli addetti, le attività beneficerebbero di una complessiva crescita di efficienza.

L'aver esposto, con il quadro prospettato, il sicuro incremento operativo con la semplice redistribuzione e razionalizzazione dei carichi di lavoro, testimonia il pieno conseguimento dell'obiettivo.

Con il settimo obiettivo si proponeva di incentivare l'interscambio del personale attraverso percorsi formativi e di affiancamento; l'assenza di risorse per la formazione ha limitato l'ambito di operatività dell'obiettivo, per cui l'azione ha puntato ad individuare le modalità per conseguire tale interscambiabilità senza abbassare il livello qualitativo consentito dall'elevata specializzazione dei dipendenti presenti nella struttura. Alle sopra indicate finalità, si aggiunge che nell'Ufficio si è anche perseguito un altro obiettivo, individuato nell'evitare che qualche

dipendente possa diventare il possessore unico di informazioni o di abilità in grado di condizionare il raggiungimento dei risultati istituzionali.

La soluzione adottata, quindi, è stata la costituzione di gruppi di lavoro nell'ambito di ciascun settore, in maniera di mettere tutti gli operatori a conoscenza dell'avanzamento delle procedure, condividendo anche la conservazione documentale (cartacea o digitale), tale che nessuno possa ritenersi depositario esclusivo di atti o di competenze; sulle aree omogenee così individuate sono state esaminate le procedure svolte, le modalità utilizzate per affrontare i compiti e, ancor prima, i rapporti operativi tra i vari collaboratori.

Detta operazione di "scrematura" e di "sfilettatura" dei processi è quindi sintetizzabile: a) nella composizione dei gruppi di lavoro presenti nelle aree omogenee di attività; b) nelle attribuzioni dei gruppi di lavoro stessi con l'articolazione per ciascuno dei compiti assegnati e delle attività/processi risultanti e c) nelle istruzioni operative per ogni area omogenea, comprendenti ognuna l'ambito operativo, le attribuzioni, gli elementi istruttori, le procedure di competenza e le relative tipologie, le avvertenze di esecuzione e i controlli/verifiche cui gli atti devono soggiacere. Il complesso delle istruzioni elaborate è stato poi sottoposto ai componenti di ogni area omogenea e i destinatari hanno operato con un affiancamento al lavoro dei colleghi, cumulando una esperienza reciproca, tale da consentire una piena fungibilità per ogni evenienza e da ritenere completamente raggiunto l'obiettivo proposto.

L'ottavo obiettivo, infine, mirava all'ampliamento delle comunicazioni tramite portale intranet e ulteriore sviluppo delle "buone prassi"; in tale quadro sono state ripensate le pagine dedicate al Trattamento economico e previdenziale, attive sul link del portale intranet; è stata rivista la struttura delle informazioni, rendendole più immediate, e sono stati introdotti numerosi documenti informativi.

Per quanto attiene alle "buone prassi", si è esaminato il possibile ampliamento alla "customer satisfaction" per gli utenti dei servizi, anche se tali tecniche di analisi sono state sviluppate principalmente per le organizzazioni che si rivolgono ad una "clientela" esterna, mentre l'Ufficio effettua i propri servizi a beneficio di una "clientela interna". I limiti di un'indagine sulla soddisfazione degli utenti, quindi, emergono dal fatto che deve rivolgersi a colleghi di lavoro, con i quali la presenza di dinamiche interpersonali (rapporti di amicizia/antipatia) influenza prevedibilmente i comportamenti e le reazioni. Si è tuttavia messo a punto un modello di questionario per effettuare un'indagine di gradimento dei servizi che, se in prima battuta potrà apparire "grezzo", con il successivo "affinamento" dei parametri di importanza/criticità, andrà a costituire un solido strumento di analisi, utile a consacrare il passaggio da una rilevazione basata sulle "impressioni" ad una basata sulle "misurazioni", divenendo una potente "leva del cambiamento" organizzativo; il questionario è stato predisposto su moduli (da somministrare ai fruitori dei servizi) che possono essere utilizzati, per la distribuzione/restituzione/archiviazione, sia in forma cartacea che informatica.

Appare prematuro voler trarre conclusioni dai primi test effettuati ma l'ulteriore dimensione delle "buone prassi" è utile a certificare il pieno conseguimento dell'obiettivo.

Ufficio VI – Selezione e reclutamento del personale e borse di studio

- Obiettivo strategico: Procedura di riordino ISS: redazione dei regolamenti previsti dal nuovo Statuto; riorganizzazione delle strutture; riorganizzazione di procedimenti.
- Obiettivo strategico: Integrazione e collegamento tra performance e prevenzione della corruzione, con conseguente adempimento degli obblighi scaturiti dalla vigente normativa e dal piano nazionale anticorruzione dell'ISS.
- Obiettivo strategico: Attuazione delle azioni necessarie per l'ottimale utilizzazione delle risorse interne anche sotto il profilo delle pari opportunità.

- Obiettivo strategico: Consolidamento e definitivo conseguimento degli obiettivi operativo-gestionali assegnati per l'anno 2013.

Con specifico riguardo ai compiti istituzionali, operare nell'ottica del graduale ma continuo miglioramento della qualità dei processi e delle procedure con particolare interesse alle tematiche sotto elencate:

- Adempimenti necessari per il reclutamento del personale di ruolo e atti relativi alle assegnazioni di servizio;
- Adempimenti inerenti le forme di impiego flessibile del personale;
- Adempimenti per l'assegnazione e gestione delle borse di studio.

Dalla relazione fornita dal Dirigente dell'Ufficio si evince che l'Ufficio ha proceduto nel corso dell'anno alla rielaborazione delle bozze dei regolamenti le cui stesure definitive sono oggetto di verifica.

La proposta per garantire l'avvicendamento dei Componenti delle commissioni di concorso è parte del regolamento generale sui concorsi.

L'Ufficio ha sempre promosso l'interscambiabilità del personale, in relazione alle professionalità e competenze, attraverso l'affiancamento del nuovo personale con quello già presente più competente. Si è sempre agevolata la frequenza dei corsi di formazione e aggiornamento dei propri dipendenti, quando l'amministrazione ha programmato i suddetti corsi.

Concorsi e assunzioni a tempo indeterminato

- Concorsi pubblici

  Nel mese di marzo 2013 il Consiglio di amministrazione di questo Istituto aveva deliberato la chiamata di idonei per l'anno 2013 in base al *turn over* 2012 e ad assunzioni da effettuare nel 2014 in base al *turn over* 2013. Per quanto concerne l'anno 2013, in seguito all'autorizzazione da parte del Consiglio dei Ministri- Dipartimento della Funzione Pubblica, si è proceduto alle assunzioni in questione. Mentre per le assunzioni relative all'anno 2014, siamo in attesa della relativa autorizzazione.

- Disabili- Legge n. 68/1999

  Nel mese di gennaio si è proceduto, come ogni anno, alla trasmissione dei prospetti informativi relativi all'anno 2013, secondo le nuove modalità stabilite dall'ufficio competente.

  I dati relativi sono stati inviati, tramite la procedura on line, al Ministero del lavoro e delle Politiche sociali.

  Nel mese di dicembre 2013 il Consiglio di Amministrazione ha approvato un piano pluriennale di assunzioni obbligatorie ex lege n. 68/1999, al fine di coprire i posti da destinare al personale di cui alla medesima legge.

  Detto piano è oggetto di apposita convenzione che è stata firmata tra l'ISS e la Provincia di Roma. In particolare per quanto concerne l'anno 2014, sono state effettuale le assunzioni di n. 8 idonei del concorso riservato al personale disabile di cui all'art. 1, Legge 68/1999 – profilo di operatore tecnico – VIII livello professionale la cui graduatoria è stata approvata nell'anno 2012.

  Sono previste altresì n. 10 assunzioni con il profilo di Operatore tecnico mediante chiamata numerica. A tale proposito si fa presente che per i nominativi trasmessi dalla Provincia stessa, saranno al più presto attivate le procedure per gli accertamenti di idoneità. Sono previste, altresì, le attivazioni di n. 6 tirocini formativi ai fini dell'assunzione mediante procedura selettiva per vari profili e per n. 7 unità l'avvio di nuove procedure concorsuali riservate a titolari delle Legge 68/1999 e n. 1 unità ai sensi della Legge 68/1999 art. 18 (Orfani per servizio e categorie equiparate).

- Contratti a tempo determinato

  Nel corso dell'anno 2014 sono state bandite n.19 selezioni per l'assunzione di personale con contratto a tempo determinato gravanti su progetti di ricerca per i profili di Dirigente di ricerca, Primo ricercatore, Primo tecnologo, Ricercatore, Tecnologo Funzionario, Collaboratore tecnico enti di ricerca, Collaboratore di Amministrazione e Operatore tecnico.

  Inoltre, si è provveduto all'assunzione di n.1 Dirigente di ricerca, n.1 Primo ricercatore, n.1 Primo tecnologo, n.1 Tecnologo, n.1 Funzionario di Amministrazione, n.2 Collaboratori tecnici, n.4 Collaboratori di Amministrazione, vincitori di concorsi banditi nell'anno in corso e n. 2 Ricercatori e n. 1 Collaboratore tecnico enti di ricerca, vincitori di selezioni bandite nel 2013.

  Si è proceduto all'esame di 223 domande, alla nomina di n 31 Commissioni esaminatrici nonché all'approvazione di 30 graduatorie di merito di concorsi espletati nel 2013 e nel 2014.

  In base alla copertura finanziaria dei progetti di ricerca di riferimento, e in rispetto delle norme vigenti in materia, si è provveduto al rinnovo di n. 325 contratti a tempo determinato in scadenza per i vari profili dell'Istituto.

  A tal proposito è il caso di segnalare la normativa di cui al DL 31 agosto 2013, n. 101, convertito con Legge 30 ottobre 2013 n. 125 che ha permesso il rinnovo di contratti a tempo determinato, oltre il quinquennio.

Adempimenti per l'assegnazione e gestione delle borse di studio

Ai fini di una formazione finalizzata alla ricerca in specifici settori, l'ISS, a partire dal 2006, bandisce pubblici concorsi per l'assegnazione di borse di studio finanziate da convenzioni e progetti di ricerca direttamente gestiti dai Dipartimenti/Centri dell'Istituto medesimo.

Dal 1° gennaio 2014 al 30 dicembre 2014 sono state assegnate n.27 nuove borse di studio.

Si è proceduto a rinnovare, inoltre, n. 59 borse di studio, assegnate negli anni 2011, 2012 e 2013, essendo stata ravvisata l'esigenza di proseguire l'attività di ricerca intrapresa nel primo, nel secondo e nel terzo anno.

PARTE 3
Progetti speciali

PAGINA BIANCA

Si presenta di seguito la programmazione dell'attività di ricerca dell'ISS dei Progetti Speciali (in ordine alfabetico).

Accordo di collaborazione Italia-USA

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica.

Gli Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti d'America (*National Institutes of Health*, NIH) e l'ISS della Repubblica italiana, desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel *Memorandum* di Intesa firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali.

Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fatto scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca.

Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- l'organizzazione e l'attuazione congiunta di workshop;
- l'identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i ricercatori provenienti da Paesi in via di sviluppo e da economie in transizione;
- lo scambio di ricercatori;
- lo scambio di informazioni;
- lo scambio di materiali;
- la realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e clinica;
- la conduzione di progetti di ricerca congiunti in Paesi terzi in via di sviluppo e in transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai Paesi in via di sviluppo e in transizione.

Malattie rare

L'accordo bilaterale fra l'Italia (ISS) e gli Stati Uniti (NIH) è stato sancito allo scopo di sviluppare e incrementare le attività di ricerca scientifica in diversi settori, incluso quello delle malattie rare.

Resoconto attività 2014

A dicembre 2013 è stato rinnovato l'accordo esistente fra il Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS e il *National Center for Advancing Translational Sciences of the National Institutes of Health* (*NIH, Department of Health and Human Services of the United States of America*).

L'accordo, siglato per la prima volta il 17 aprile del 2003 e rinnovato il 12 ottobre 2010, ha lo scopo principale di incrementare la collaborazione nel campo delle malattie rare.

In particolare, si intendeva enfatizzare il ruolo chiave nella ricerca sulle malattie rare dei registri di patologia, degli screening neonatali, dei test genetici, dell'impiego delle nuove tecnologie di genomica, della medicina personalizzata e della ricerca traslazionale. Tutti questi strumenti giocano un ruolo fondamentale nei processi mirati ad aumentare le conoscenze su prevenzione, diagnosi e trattamento delle malattie rare.

Si è concordato inoltre di utilizzare alcuni specifici meccanismi a supporto delle finalità sopra descritte, quali:

- Organizzazione conduzione di workshop e corsi congiunti (es. Summer School);
- Organizzazione di specifici corsi di formazione rivolti ai ricercatori sulle malattie rare, rivolti anche a Paesi in via di sviluppo o la cui economia e in una fase di transizione;
- Scambio di informazioni;
- Scambi di materiale;
- Scambio di ricercatori;
- Condivisione di progetti di ricerca e loro risultati (in particolare condivisione di esperienze su progetti Horizon 2020).

Nell'ambito di questo accordo, nel corso del 2014 si è tenuto in Italia presso l'ISS il primo workshop congiunto sulle malattie rare senza diagnosi (*International Conference on Rare and Undiagnosed Diseases*, 29-30 settembre 2014, ISS, Roma). Nel corso di tale incontro, ricercatori provenienti dal NIH e da diversi Paesi europei hanno concordato la creazione di una specifica task force, il cui obiettivo principale è quello di affrontare il problema delle malattie rare la cui diagnosi, ad oggi, risulta ancora sconosciuta.

Attività programmata 2015

Nel 2015 proseguiranno le attività già intraprese nel 2014, in particolare la creazione di una specifica *task force*, il cui obiettivo principale è quello di affrontare il problema delle malattie rare la cui diagnosi, ad oggi, risulta ancora sconosciuta. Prossimo appuntamento in questa direzione è stato fissato a giugno del 2015 a Budapest (HU).

Oncoproteomica

La proteomica per la diagnosi precoce e la terapia mirata delle neoplasie

Lo studio del proteoma in campioni biologici da pazienti affetti da cancro ha acquistato in questi anni un ruolo sempre più importante nella ricerca oncologica. L'analisi proteomica è oggi possibile grazie a nuove metodiche di spettrometria di massa e all'utilizzo di piattaforme tecnologiche ad alta processività ossia in *high-throughput*. Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche allo studio delle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense diretto dai Proff. Liotta e Petricoin presso la GMU (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS.

In sintesi, il Programma mira ad applicare la proteomica all'oncologia per rispondere alle più urgenti esigenze cliniche: l'identificazione di biomarcatori nel siero per la diagnosi precoce del cancro (sieroproteomica) e lo sviluppo di terapie innovative basate sull'individuazione di farmaci a bersaglio molecolare (fosfoproteomica) per una terapia personalizzata. L'analisi proteomica comparativa dei campioni biologici dei pazienti oncologici rispetto a quelli di soggetti sani ha così aperto la strada all'identificazione di nuovi marcatori precoci di malignità e alla scoperta di nuovi bersagli terapeutici.

Le attività previste dal Programma, operativo dal 2005, hanno incluso la realizzazione di progetti di ricerca congiunti, lo scambio di informazioni e di materiali, la possibilità di formazione offerta a giovani ricercatori italiani, la realizzazione di piattaforme tecnologiche e l'organizzazione congiunta di workshop ed eventi formativi.

A partire dalla sua implementazione, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha previsto la messa a punto di una serie di strumenti operativi che rappresentano la struttura di sostegno necessaria alla realizzazione degli obiettivi del Programma stesso: 1) creazione di una Rete Nazionale di Centri Oncologici localizzati su tutto il territorio nazionale per il reclutamento di pazienti e controlli e la raccolta di campioni biologici (la rete è attualmente costituita da 18 centri); realizzazione e mantenimento di una Biobanca Nazionale di sieri (presso l'Ospedale maggiore di Milano); 2) creazione e aggiornamento continuo di un database informatizzato per la raccolta dei dati clinici dei pazienti (presso l'ISS); 3) implementazione e mantenimento di Piattaforme tecnologiche di supporto ai Centri oncologici italiani, per il trasferimento di know-how dai laboratori USA al nostro Paese e per effettuare alcune delle suddette analisi proteomiche sui campioni biologici raccolti.

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 (ad oggi sono state finanziate 42 borse di studio ad altrettanti candidati).

Ad oggi, in aggiunta ad una significativa produzione scientifica caratterizzata da decine di pubblicazioni su prestigiose riviste scientifiche e presentazioni a congressi internazionali, l'attuazione del Programma ha portato allo sviluppo 37 brevetti internazionali a titolarità congiunta Italia e USA (per sei dei quali la proprietà intellettuale è stata ceduta ad aziende biotecnologiche), alla creazione di due imprese *spin-off* (*Ceres Nanoscience* e *Theranostics Health*) sulla base delle scoperte ottenute nell'ambito della collaborazione. Inoltre grazie alla creazione di sinergie tra ricercatori di base e investigatori clinici, il Programma a portato all'avvio di quattro studi clinici.

Resoconto attività 2014

Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare nuove metodiche di analisi proteomica alle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense diretto dai Proff. Liotta e Petricoin presso la George Mason University (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, creata *ad hoc* per le finalità del Programma, coordinati dall'ISS. La ricerca è attualmente in corso presso i laboratori della George Mason University (GMU) e in Italia presso le infrastrutture (Facility) implementate grazie al supporto del Programma stesso. I campioni biologici raccolti presso i Centri oncologici dislocati su tutto il territorio nazionale sono attualmente stoccati presso la Biobanca localizzata nell'Ospedale maggiore di Milano. Nel 2014, nell'ambito del Programma Italia-USA di Oncoproteomica, per continuare le analisi proteomiche e portare a termine alcune importanti verifiche, i ricercatori della GMU hanno richiesto al Coordinamento dell'ISS alcuni nuovi specifici gruppi di sieri selezionati e raggruppati per tipo di tumore, stadio clinico, sesso ed età, e gruppi di sieri controllo da soggetti sani, anch'essi raggruppati per numerosità, sesso e fasce di età. I sieri selezionati 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 pre-trattati con le nanoparticelle hanno portato all'identificazione di alcune decine di potenziali marcatori di patologia (cancro della prostata e cancro della mammella) la cui validazione con altre tecnologie analitiche è

attualmente in corso. Un nuovo gruppo di sieri di pazienti affetti da melanoma cutaneo e da altri tumori cutanei (emangioma) è stato anche utilizzato per la validazione in Italia di alcuni biomarcatori identificati in precedenza applicando un'altra tecnologia (TRIDENT) messa a punto nell'ambito del Programma, e mediante tecniche di immunometria multiplex. L'attività del Programma di Oncoproteomica Italia-USA ha prodotto nel 2014 la pubblicazione di numerosi lavori scientifici su riviste internazionali e la messa a punto di nuove procedure diagnostiche il cui potenziale sviluppo a livello industriale è attualmente in fase di verifica.

Attività programmata 2015

Nel corso del 2015 i campioni di siero di pazienti oncologici e soggetti controllo saranno analizzati presso i laboratori della GMU e delle *Facility* di ricerca implementate in Italia, e ulteriori sieri saranno spediti in USA, quando richiesti, per consentire verifiche, validazioni dei profili diagnostici identificati, approfondimenti delle analisi e pubblicazione dei risultati. Saranno estesi gli studi ad altre patologie oncologiche di cui sono stati già collezionati i campioni biologici e saranno condotte sperimentazioni per verificare la specificità di patologia dei biomarcatori già identificati. I risultati degli studi proteomici, clinici e di sviluppo tecnologico saranno oggetto di pubblicazioni scientifiche e si procederà ad una valutazione sulla possibilità di copertura brevettuale dei risultati stessi sia riguardanti gli aspetti metodologici che di identificazione di nuovi profili diagnostici, di nuove vie metaboliche o di trasduzione del segnale, potenzialmente utili per sviluppare nuovi farmaci antineoplastici. Inoltre, le metodiche di raccolta e stoccaggio dei sieri saranno estese ad alcune biobanche in fase di implementazione sul territorio nazionale, per la raccolta di campioni biologici da pazienti affetti da tumori differenti da quelli inizialmente inseriti nel Programma, come ad esempio linfomi cutanei, emangioma, melanoma uveale e tumori cerebrali, allo scopo di valutare la possibilità di applicare le esperienze e le competenze acquisite anche ad altri tipi di neoplasie.

Archivi sostanze e preparati pericolosi

Presso il CSC viene svolta un'intensa attività nel campo delle sostanze, delle miscele, degli articoli e dei preparati pericolosi. Nell'ambito di tali attività sono stati creati e vengono regolarmente aggiornati, sulla base delle disposizioni vigenti e delle informazioni tecnico-scientifiche disponibili, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Centro che possono essere resi accessibili a utenti selezionati, come i Centri Antiveleni nazionali per l'Archivio Preparati, alle autorità delle Regioni e PA competenti o a tutti i cittadini, quale contributo ad una migliore conoscenza sulle sostanze utilizzate nella produzione di miscele e articoli o sostanze presenti in ambiente professionale e/o domestico, in un'ottica di sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili e non confidenziali.

L'Archivio Preparati Pericolosi (APP) rappresenta un punto di riferimento di primaria importanza nel quadro della prevenzione e della protezione dei consumatori e dei lavoratori esposti accidentalmente o professionalmente a prodotti chimici. L'APP è una banca dati informatizzata sui preparati pericolosi prevista dall'art.15 del DL.von. 65 del 14 marzo 2003 riguardante la classificazione, l'imballaggio e l'etichettatura dei preparati pericolosi. In base all'art.15 del citato decreto il responsabile dell'immissione sul mercato dei prodotti deve trasmettere all'ISS le informazioni relative ai preparati pericolosi, compresa la composizione chimica, da utilizzare esclusivamente per scopi sanitari in vista di misure preventive o curative e da adottare in caso di emergenza. Il CSC in seno all'ISS è incaricato di ricevere le informazioni

relative ai preparati immessi sul mercato e considerati pericolosi per i loro effetti sulla salute o in base ai loro effetti a livello fisico e chimico, compresa la composizione chimica.

L'archivio inoltre riceve le dichiarazioni sui detergenti siano essi pericolosi che non pericolosi. L'accesso immediato alla composizione chimica dei preparati pericolosi è finalizzato a garantire tempi di intervento più rapidi in caso di emergenze, quali intossicazione accidentale, e rendere anche più efficaci gli interventi in materia di prevenzione. L'APP contiene informazioni confidenziali ed è accessibile esclusivamente ai Centri Antiveleni che rispondono ai criteri previsti per l'accreditamento da parte del Ministero della Salute.

L'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC), istituito presso l'ISS, è una banca dati che contiene informazioni sulle caratteristiche intrinseche (chimiche, fisiche, tossicologiche ed tossicologiche) di sostanze chimiche sulle quali si basa la valutazione del rischio per la salute connesso alla loro presenza nei prodotti, negli articoli vari e nell'ambiente. Questa banca dati fattuale, aggiornata periodicamente, rappresenta per le autorità competenti un punto di riferimento nazionale per la raccolta delle informazioni disponibili sulle sostanze chimiche di maggior rilievo.

La Banca Dati Sostanze Chimiche riporta la classificazione ed etichettatura armonizzate ufficialmente dall'UE per circa 8000 sostanze, con i seguenti dettagli: nome, numeri CAS e CE, limiti di concentrazione specifici, riferimenti alla normativa europea e nazionale più aggiornata. Sono inoltre riportati i nomi e i numeri identificativi per le circa 101.000 sostanze cosiddette "esistenti" presenti sul mercato europeo. Sono evidenziate per le singole voci le restrizioni previste dall'Allegato XVII del Regolamento N.1907/2006 in materia di fabbricazione, immissione sul mercato e uso di talune sostanze, preparati e articoli pericolosi.

È disponibile inoltre un "CONVERTITORE GHS (*Globally Harmonized System*)" che è stato attivato in collaborazione con l'Associazione Professionale of Chemical Industry (BG RCI) (www.bgrci.de), al fine di realizzare uno strumento di supporto alle aziende per una migliore gestione della transizione al nuovo sistema di classificazione e etichettatura previsto dal regolamento CLP. Tale convertitore consente di stabilire una "nuova" classificazione "GHS-conforme" basata sulla precedente classificazione conforme alla precedenti direttive 67/548/CE e 99/45/CE.

La Banca Dati Cancerogeni (BDC) è predisposta e aggiornata dal CSC, con il supporto del Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali e di esperti interni ed esterni all'ISS. La BDC non classifica i cancerogeni ma presenta, in forma sintetica e integrata, le classificazioni e valutazioni di cancerogenicità ufficiali formulate da Organismi competenti a livello internazionale e nazionale quali l'UE, la IARC, la *US Environmental Protection Agency* e il *National Toxicology Program*. La BDC è una banca dati relazionale ed è inoltre una banca fattuale, satellite dell'Inventario Nazionale delle Sostanze Chimiche dal quale deriva e si alimenta. I dati contenuti nella BDC sono utilizzabili immediatamente e presentati in forma sintetica. Le informazioni la tracciabilità e l'accesso alla fonte originale.

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

La Banca Dati Sensibilizzanti (BDS) realizzata e gestita in collaborazione con il CRIVIB e con il Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali e con esperti ISS, di

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

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

Resoconto attività 2014

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

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

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

Attività programmata 2015

Nel 2015 proseguirà l'attività di gestione e aggiornamento delle banche dati informatiche quali l'INSC, la Banca Dati Sostanze Chimiche (BDSC), dei Cancerogeni (BDC), dei Sensibilizzanti (BDS), delle Bonifiche (BDB) e l'aggiornamento del sistema operativo informatico dell'Archivio Preparati Pericolosi a partire dal mese di marzo con possibilità di accesso diretto online, quindi con gestione via web diretta.

- Archivio Preparati Pericolosi. Continuerà le proprie attività migliorando le prestazioni e proseguendo l'attività di raccolta/elaborazione dei dati registrati dalle imprese. Inoltre, lo sviluppo dell'APP provvederà all'aggiornamento, entro giugno 2015, delle modalità relative all'inserimento della classificazione secondo il Regolamento (CE) 1272/2008 (CLP), obbligatoria per le miscele a partire dal giugno 2015.
- Banca Dati di Modelli di Schede Dati di Sicurezza di sostanza chimiche (BD_SDS). Nel 2015 continuerà la valutazione della qualità e la validazione di n. 80 schede di sicurezza

per la banca dati di modelli di schede di sicurezza presenti sul sito del Ministero della Salute nell'ambito del progetto "Manutenzione e revisione della banca dati delle schede di sicurezza". Lo studio della Scheda di sicurezza estesa prevede i descrittori d'uso; attività di studio e pianificazione con il personale tecnico dell'ISS (SED) per rendere possibile l'inserimento delle notifiche dei preparati via sito web e consentire lo sviluppo di codici personalizzati per le società che posseggono database interni. Continuerà l'attività di monitoraggio sulla conformità dei dati.

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

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

Un "collo di bottiglia" importante in questo settore è rappresentato dalla complessità della cornice regolatoria e dei requisiti di produzione dei PMTA. Infatti, come conseguenza dell'emanazione della Direttiva 2001/20/CE e del successivo DL.vo 211/2003, la produzione dei farmaci sperimentali è soggetta alle stesse norme previste per la produzione dei farmaci immessi in commercio, che deve essere effettuata in conformità alle GMP, anche in base alla Direttiva 2003/94/CE e al DL 219/2006 che ne recepisce le indicazioni. Le GMP costituiscono la linea guida che descrive gli aspetti qualitativi minimi necessari per la produzione, il controllo e il rilascio di un prodotto farmaceutico. Questo implica che la produzione dei farmaci sperimentali venga effettuata in laboratori a contaminazione controllata di qualità farmaceutica, con conseguente aumento dei costi di produzione e, soprattutto, da parte di personale specificamente addestrato al rispetto delle GMP. Partendo dalla valutazione dell'importanza di creare un centro pubblico di riferimento, in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il nostro gruppo ha portato

avanti il progetto di costruzione e attivazione dell'"officina farmaceutica" FaBioCell. Al termine di un complesso percorso di sviluppo e convalida delle metodiche di produzione e controllo qualità FaBioCell ha ottenuto dall'AIFA l'autorizzazione alla produzione di "prodotti per terapia cellulare" il 22/2/2011. Il progetto è stato animato da una filosofia di promozione della ricerca traslazionale e clinica nel settore delle nuove terapie cellulari e è scaturito dalla ventennale esperienza e dalle prospettive di ricerca, nel settore dell'immunoterapia dei tumori, del gruppo coordinato dal direttore del Dipartimento EOMM. Il gruppo ha, infatti, contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. In particolare, la lunga esperienza di ricerca sull'interferone (IFN) ha portato allo sviluppo di un originale protocollo di generazione di cellule dendritiche denominate IFN-DC. In esperimenti pre-clinici è stato dimostrato che le IFN-DC sono particolarmente potenti nell'avviare la risposta immunitaria specifica grazie alla loro particolare abilità nel catturare gli antigeni e nel processarli in modo da renderli visibili al sistema immunitario. È stato quindi ideato un protocollo clinico basato sulla somministrazione intratumorale delle IFN-DC in pazienti precedentemente trattati con chemioterapici. La morte delle cellule tumorali, indotta dal chemioterapico, è assimilabile all'apoptosi e è spesso accompagnata da una serie di cambiamenti nella membrana cellulare e dal rilascio di molecole solubili capaci di attivare le cellule dendritiche e il sistema immunitario. Le IFN-DC inoculate *in situ* acquisiscono il materiale derivato dalla morte cellulare, tra cui i corpi apoptotici e i complessi molecolari tumore-derivati, risultando così in grado di presentare peptidi antigenici nel contesto delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e mediare l'attivazione della risposta cellulare T, stimolando la generazione di cellule CD8 tumore-specifiche.

Resoconto attività 2014

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

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

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

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

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

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

Attività programmata 2015

Nel corso del 2015 proseguirà l'arruolamento dei pazienti nel protocollo *IFN-DC-based immunotherapy in combination with Rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma patients: a phase I clinical trial. (NLH-IFNDC-2)* (collaborazione con AO Sant'Andrea, Roma). Prevediamo che il trattamento dei pazienti possa concludersi nel corso dell'anno mentre il follow-up clinico e immunologico proseguirà nel 2016.
Per quanto riguarda il protocollo clinico *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), la sperimentazione verrà svolta nel corso del 2015, l'arruolamento del primo paziente dovrebbe avere luogo entro il mese di marzo. Proseguiranno, inoltre, le attività relative alle reti dedicate alla promozione della medicina traslazionale in campo nazionale e internazionale.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La partecipazione italiana a ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica nazionale no-profit, favorendo la partecipazione a studi internazionali. La presenza di un valido sistema di facilitazione della ricerca clinica è, infatti, fondamentale per consentire la conduzione di studi clinici no-profit, altrimenti ridotti in numero e qualità dalle numerose difficoltà operative quali l'eterogeneità dei sistemi sanitari e della regolamentazione nei diversi stati o ancora la scarsità di fondi disponibili per la ricerca indipendente. La possibilità di supportare studi clinici di grande rilievo scientifico implica ricadute positive per il progresso del nostro Paese, per l'assistenza sanitaria (in virtù del miglioramento delle conoscenze scientifiche), e per le imprese, soprattutto quelle di piccole e medie dimensioni che, coinvolte in attività produttive in ambito sanitario, potrebbero avviare nuovi studi.

Resoconto attività 2014

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

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

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

Il progetto FP7 *ECRIN-Integrating Activity* ha proseguito le sue attività tra cui la call prevista nel WP7 lanciata per supportare ed estendere a livello multinazionale sei progetti clinici

nelle aree di Malattie Rare, Dispositivi Medici e Nutrizione. Nel corso del 2014 sono stati selezionati otto studi multinazionali di cui cinque sono in fase iniziale.

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

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

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

Attività programmata 2015

Per il consorzio ECRIN-ERIC, le attività si svolgeranno prevalentemente attraverso *face to face meeting* e teleconferenze mensili dell'*Assembly of Members* (rappresentanti governativi dei Paesi membri e organo di governance del consorzio europeo) e del *Network Committee* (rappresentanti scientifici dei Paesi membri) con l'elaborazione e la discussione dei documenti necessari (regolamento, accordi internazionali, contratti), reclutamento dello staff internazionale, working group dedicati a argomenti specifici.

Per quanto riguarda il progetto ECRIN-IA, ItaCRIN sarà coinvolto nelle attività, previste dal WP7, di servizio alla conduzione dei 5 degli 8 progetti selezionati da ECRIN nei casi in cui prevedano il coinvolgimento dell'Italia.

Per la strutturazione della rete italiana, si proseguirà con le *site visit* delle strutture che inviano il questionario. Alle strutture visitate verrà consegnato il *Self Assessment Sheet* (SAS), che è stato formulato da ECRIN e rappresenta una autodichiarazione di attività più precisa. Le informazioni raccolte attraverso i questionari e i SAS verranno inserite in un database di servizi a terzi per la sperimentazione clinica che sarà gestito dall'ISS nel ruolo di istituzione coordinatrice del nodo, presso la quale opera lo *European Correspondent*. Inoltre si procederà con la attuazione degli accordi di collaborazione specifici per le attività richieste dalla partecipazione a ECRIN-ERIC con particolare attenzione alla loro applicazione nei progetti europei Horizon 2020. Proseguirà, quindi, il coinvolgimento dello *European Correspondent* e della rete italiana nella presentazione di progetti su trial clinici che chiedono il supporto di ECRIN-ERIC.

Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

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

La sperimentazione clinica di fase I rappresenta tipicamente il passaggio dalla sperimentazione preclinica (*in vitro* e/o sull'animale) alla prima somministrazione di un farmaco nell'uomo. Tale passaggio, quindi, costituisce un momento particolarmente importante

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

Così la normativa italiana, sin dal 1973 (Legge 519/1973), 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 novembre 2012, ha stabilito che "le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuiscono dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, all'ISS sono trasferite all'AIFA". Di fatto, tuttavia, per il momento il ruolo tecnico-scientifico dell'ISS nella valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I è rimasto invariato, in quanto in attesa del DM che dovrà stabilire le modalità del trasferimento di competenze "l'ISS, raccordandosi con l'AIFA, svolge le competenze ad esso già attribuite, secondo le modalità previste dalle disposizioni previgenti". Ai fini della stesura di tale DM, nel corso del 2014 si sono svolti alcuni incontri tra rappresentanti dell'ISS e dell'AIFA presso il Ministero della Salute.

Importanza della sperimentazione di fase I

La possibilità di sperimentare i nuovi farmaci nelle fasi precoci di sviluppo rappresenta un'importante occasione di crescita 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 fare sì che il trasferimento di competenze non determini ritardi e/o inefficienze in un processo ormai rodato e ben funzionante.

Resoconto attività 2014

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

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

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

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

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

Attività programmata 2015

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 comprometterne il livello scientifico.

Banca di campioni biologici

È oggi ampiamente riconosciuto che la ricerca epidemiologica delle malattie cronico-degenerative necessita di informazioni sui fattori di rischio ambientali e comportamentali relativi a un considerevole numero di soggetti, di dati clinici e di campioni biologici. La disponibilità di campioni biologici permette di analizzare biomarcatori di suscettibilità e biomarcatori di esposizione anche in tempi successivi all'esame delle coorti in studio quando si sviluppa la malattia, permettendo una definizione appropriata dei profili di rischio individuali e l'individuazione dei soggetti verso cui indirizzare in modo prioritario diagnosi precoce e/o interventi di riduzione del rischio. Gli studi epidemiologici richiedono l'arruolamento e l'esame

di un elevato numero di soggetti su cui vanno raccolte numerose informazioni (demografiche, cliniche, biologiche) per produrre stime attendibili dei vari indicatori. La costituzione di reti di biobanche che raccolgono campioni e dati relativi a coorti prospettiche di popolazione rappresenta quindi un valore aggiunto sia per la individuazione della eventuale componente genetica di varie patologie multifattoriali (incluse le interazioni gene-ambiente) sia per il potenziale di conoscenza epidemiologica 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.

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

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

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

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

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

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

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

La numerazione e la mappatura del materiale biologico è archiviata attraverso un software che permette di localizzare il materiale conservato all'interno della banca e di conoscere il tipo e

la numerosità dei campioni a disposizione. Essendo l'archivio informatizzato è possibile appaiare le informazioni della banca biologica con quelle della banca dati epidemiologici.

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

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

- Progetto CUORE, coordinato dal Reparto "Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari", con le cinque coorti MATISS, MONICA-Latina, FINE, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare 1998-2002 e Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 2008-2012, il cui obiettivo è quello di rispondere a quesiti eziologici nel campo delle malattie cronico-degenerative, in particolare cardio-cerebrovascolari, valutare la stima del rischio cardiovascolare della popolazione italiana, ricercare nuovi fattori di rischio e valutare lo stato di salute della popolazione italiana; si tratta di campioni biologici appartenenti a 25.000 individui raccolti dal 1987 al 2012;
- Progetto IPREA e il Progetto DEMENZE, coordinati dal Reparto "Salute delle popolazioni", il cui obiettivo comune è quello di valutare i disturbi cognitivi nella popolazione italiana e di valutare l'associazione fra fattori di rischio e declino cognitivo con campioni biologici appartenenti a 2.900 individui.
- Registro Nazionale Gemelli, coordinato dal Reparto "Epidemiologia Genetica", il cui obiettivo è quello di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o comunque, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, con campioni biologici appartenenti a 2000 gemelli (DNA da saliva, N gemelli=1550; buffy coat, siero e plasma, N gemelli=450).
- Progetto ESEN, coordinato dal Reparto "Malattie infettive", il cui obiettivo è quello di valutare l'immunità verso le malattie prevenibili da vaccino di un campione rappresentativo della popolazione italiana: si tratta di campioni di siero di 3.500 individui.
- Progetto PICCOLI +, coordinato dal Reparto "Epidemiologia Genetica", il cui obiettivo è costituire una coorte di circa 3.000 nati, con relativa raccolta di campioni biologici del neonato e della madre, da seguire prospettivamente fino a quattro anni di età. Attualmente sono già stati raccolti campioni su 2.800 piccoli e 2.800 madri e disponiamo di informazioni su esposizioni in gravidanza, durante il periodo di follow-up. Vengono monitorati outcome di salute pediatrici e campioni biologici di sangue, siero, plasma, frammenti di cordone ombelicale, spot ematici su carta bibula.

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

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

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

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

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

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

Resoconto attività 2014

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

Nel 2014 il progetto Piccoli+ ha arruolato 650 mamme con i rispettivi bambini e la banca biologica si è arricchita di ulteriori 15.600 campioni biologici. Nell'ambito del Progetto MENO-SALE-PIU'-SALUTE nel 2014 sono stati stoccati in freezer a -80°C 200 campioni di urine raccolte nelle 24 ore di popolazione generale residente a Bergamo. Attualmente la banca biologica consta di circa 300.000 aliquote di campioni biologici.

Attività programmata 2015

Si provvederà al mantenimento e alla manutenzione della banca biologica.

L'arricchimento della banca biologica prevede per il 2015 l'arruolamento di altre 200 coppie mamma-bambino nell'ambito del progetto Piccoli+.

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

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

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

Resoconto attività 2014

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

Attività programmata 2015

Entro il primo semestre del 2015 verrà ultimata, sui server dell'ISS, un'implementazione di Galaxy, piattaforma web *open-source* specificamente rivolta all'analisi di dati ad alta intensità derivanti dalla ricerca biomedica. Termine della fase di sperimentazione e messa in produzione di un *cloud storage* in ISS per agevolare la conservazione e lo scambio dei dati tra i ricercatori sia all'interno che all'esterno, volta a garantire sicurezza e riservatezza dei dati. Verranno erogati corsi per dare una più ampia diffusione sull'utilizzo di tali infrastrutture software.

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

La caratterizzazione dei ceppi infettanti di Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) circolanti in Italia è essenziale per poter stimare l'eterogeneità dei ceppi infettanti, la relazione con i fenotipi clinico-patologici, le differenze tra i ceppi associati con EST ad eziologia diversa. Si tratta di informazioni di grande rilevanza per scopi epidemiologici, diagnostici e di prevenzione. I protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su topi in seguito all'inoculazione di tessuto infettante da soggetti con EST.

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

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

Resoconto attività 2014

Durante il 2014 abbiamo continuato la caratterizzazione in topi transgenici umanizzati del ceppo italiano di BASE e il ceppo associato ad un caso di MCJ sporadica caratterizzato da spiccata amiotrofia. Abbiamo inoltre portato avanti lo studio di un caso italiano atipico, carattrizzato dalla ridotta glicosilazione della proteina prionica patologica e da una inusuale deposizione granulare, intraneuronale e intrassonale della PrP patologica. Questi dati, confrontati con i dati di trasmissione disponibili, hanno permesso di dimostrare la assoluta novità di questo ceppo infettante di MCJ e la sua diversità rispetto a quelli sinora descritti.

Attività programmata 2015

Durante il 2015 porteremo avanti gli studi di caratterizzazione in topi transgenici umanizzati di ceppi italiani di BASE e scrapie e di ceppi di MCJ sporadica atipici. 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 DM, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono ad una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse dipendenti dall'utilizzo sul paziente e dalla destinazione d'uso data dal fabbricante. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita, quindi, di un'attenta attività di controllo sia per valutarne preventivamente la sicurezza e l'efficacia, sia per evitare o valutare possibili effetti avversi durante l'utilizzo dopo l'immissione sul mercato.

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

Resoconto attività 2014

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

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

- attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei DM nell'ambito di due accordi di collaborazione stipulati con il Ministero della Salute. In tali accordi è stata effettuata un'attività di formazione per alcune unità di personale. Tale formazione è propedeutica all'effettuazione di ispezioni di verifica sui DM ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee 90/385/CEE 93/42/CEE e 47/2007/CEE. Tali ispezioni sono state condotte presso i fabbricanti, i mandatari e i distributori di DM presenti sul territorio italiano. Nel corso del 2014 sono state effettuate 32 ispezioni.

Attività programmata 2015

Nel corso del 2015 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 dispostivi 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 dell'SSN.

Proseguirà l'attività di partecipazione a commissioni tecniche e gruppi di lavoro sia in ambito nazionale che internazionale al fine di seguire direttamente l'elaborazione di normative e norme in ambito comunitario relative sia ai dispositivi medici attualmente certificati che a quelli che dovranno successivamente essere controllati e/o certificati.

Continuerà anche nel 2015, l'attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei Dispositivi medici che si espleterà attraverso un'attività ispettiva ai fabbricanti, i mandatari e i distributori di dispositivi medici presenti sul territorio italiano.

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

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

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

La rete di Istituti di Sanità Pubblica e Ministeri della Salute istituita nel Bacino del Mediterraneo e coordinata dall'ISS ha concluso le attività del Progetto europeo EpiSouth Plus nel gennaio 2014, ma si è ritenuto utile e opportuno avviare il Progetto europeo MediLabSecure con l'obiettivo di rafforzare la sorveglianza delle malattie emergenti virali (virus respiratori e arbovirus) attraverso attività di *capacity building* e la formazione di esperti di salute pubblica nei

tre settori della virologia umana, animale e entomologia medica nelle regioni del Mediterraneo e del Mar Nero (19 Paesi non-UE: Albania, Algeria, Armenia, Bosnia-Erzegovina, Egitto, Georgia, Giordania, Kosovo, Libano, Libia, Moldova, Montenegro, Marocco, Palestina, Serbia, "The former Yugoslav Republic of Macedonia-FYROM", Tunisia, Turchia, Ucraina).

Nell'ambito del Progetto MediLabSecure, l'ISS è leader del *Work Package* 5 (sanità pubblica). Le attività di sanità pubblica rafforzeranno il consorzio dei laboratori investigando e migliorando, ove possibile, i metodi standard di sorveglianza nei confronti di sorveglianza integrata, la valutazione dei rischi e l'individuazione precoce dei casi.

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

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

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

Resoconto attività 2014

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

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

Attività programmata 2015

- MediLabSecure
  - Produzione di un rapporto sulla base dei risultati della ricerca bibliografica e della valutazione preliminare dei livelli di integrazione della sorveglianza.

- Organizzazione di un workshop per condividere il Rapporto e identificare tre Paesi rappresentativi con cui condurre un'analisi dettagliata della loro sorveglianza tra i settori del progetto (virologia umana, animale e entomologia medica) e il sistema nazionale di sorveglianza (SNS) per le arbovirosi.

– MedPremier
  - Produzione di un rapporto con l'analisis dei dati raccolti con l'indagine sulle procedure e pratiche per lo screening delle malattie infettive nei migranti in entrata nei Paesi del Mediterraneo e Mar Nero.
  - Organizzazione di un workshop atto a condividere e discutere i risultati dell'indagine sulle procedure e pratiche per lo screening delle malattie infettive nei migranti in entrata nei Paesi del Mediterraneo e Mar Nero.

EU Joint Action: Health Examination Survey

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

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

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

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

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

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

Il progetto è studio progettuale previsto nel Piano Statistico Nazionale.

Resoconto attività 2014

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

È stato analizzato l'andamento dei principali fattori di rischio e di alcune abitudini e stili di vita tra la prima indagine dell'OEC 1998-2002 e l'OEC/HES 2008-2012. Tra le variabili, sono

state analizzate in dettaglio la pressione arteriosa e la prevalenza di ipertensione arteriosa (inclusa la proporzione dei soggetti trattati adeguatamente e di coloro che non sapevano di essere ipertesi), l'assetto lipidico e la prevalenza di ipercolesterolemia (inclusa la proporzione dei trattati e di coloro che non conoscevano la loro condizione di rischio), la glicemia e la prevalenza di diabete (inclusa la proporzione dei trattati e di coloro che non sapevano di avere il diabete), l'indice di massa corporea, la prevalenza di sovrappeso e obesità, della adiposità addominale, dell'abitudine al fumo, dell'inattività fisica.

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

Attività programmata 2015

Proseguirà l'elaborazione dei dati. I dati analizzati saranno disponibili nel sito www.cuore.iss.it, nella sezioni fattori di rischio e indicatori di malattia-prevalenza.

Verranno analizzati i dati dei fattori sopra descritti in relazione al diverso stato socio-economico valutato attraverso la scolarità, lo stato civile e l'attività lavorativa.

Analisi specifiche verranno realizzate per le malattie cardiovascolari (infarto, angina pectoris, claudicatio intermittens, fibrillazione atriale, ipertrofia ventricolare sinistra, TIA, vecchio infarto e ictus), per la malattia renale cronica, per l'osteoporosi e per la malattia respiratoria cronica e per gli esiti di salute nei diversi livelli socio-economici. Questi dati verranno utilizzati per la relazione sullo stato sanitario del Paese. È programmata la realizzazione e la pubblicazione della versione inglese da pubblicare nel *Journal of Cardiovascular Prevention*.

Verranno inoltre analizzati i dati relativi alle abitudini alimentari che saranno presentati a Milano nel Congresso ANMCO che si terrà nell'ambito dell'EXPO 2015.

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

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

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

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

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

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

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

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

La partecipazione italiana è stata siglata dall'ISS, su delega congiunta del Ministero della Salute e del MIUR. I due Ministeri hanno inoltre delineato la governance di BBMRI.it tramite le nomine del Dr. Luca Sangiorgi in qualità di Rappresentante Governativo nell'Assemblea dei Membri e della Prof.ssa Marialuisa Lavitrano quale Coordinatore del Nodo nazionale e Membro del *Management Committee*. È stato inoltre istituito il Comitato di BBMRI.it e il Segretariato Tecnico, con sede presso l'ISS.

Al fine di svolgere al meglio le attività del nodo BBMRI.it, il Coordinatore del nodo ha inoltre istituito il Comitato di Redazione Sito Web, per la creazione del sito del nodo nazionale, e la Commissione Valutazione Biobanche, destinata principalmente alla valutazione dei questionari delle biobanche italiane precedentemente censite. Per la descrizione dettagliata dell'Organigramma di BBMRI.it si può consultare il sito del Nodo nazionale (www.bbmri.it).

Resoconto attività 2014

Il nodo BBMRI.it, al momento, raccoglie l'interesse di 18 Università, quattro Istituti del CNR, 23 IRCCS, 40 Ospedali, otto associazioni di pazienti, per un totale di circa 80 biobanche, Centri di risorse biologiche e collezioni appartenenti a reti tematiche e regionali, nazionali ed europee. Il 2014 è stato il primo anno di operatività di BBMRI-ERIC e i membri fondatori, insieme ai Paesi osservatori, hanno contribuito a sostenere l'infrastruttura.

In ambito nazionale, nel 2014 il Comitato di BBMRI.it, in collaborazione anche con numerose competenze nazionali del settore, ha svolto numerose attività volte alla implementazione della struttura e funzioni del nodo nazionale.

Nella prima metà del 2014, il Comitato di Redazione Sito Web, in collaborazione con il Segretariato Tecnico, ha implementato la nuova versione del sito del nodo italiano www.bbmri.it. I contenuti del sito precedente sono stati aggiornati e adattati al nuovo sito e dopo la revisione e approvazione del Comitato di Redazione e del Comitato nazionale, tradotti in inglese dal segretariato e pubblicati sul sito co-gestito con il CNR.

In concomitanza con l'implementazione del sito di BBMRI Italia, il nodo italiano ha lavorato e posto in essere un percorso di valutazione delle biobanche nazionali, al fine della loro partecipazione nella rete di BBMRI.it.

In particolare, le biobanche precedentemente censite attraverso un questionario nel corso del 2013 sono state invitate a compilare una scheda di autovalutazione on-line presente nel sito web. Più di 80 biobanche e collezioni lo hanno compilato e le risposte sono state valutate dalla commissione preposta, sulla base dei requisiti per la partecipazione a BBMRI-ERIC. Tali requisiti, che definiscono, per esempio, i principi per le politiche di accesso ai campioni, la protezione dei dati, il consenso informato, i requisiti infrastrutturali e al sistema qualità, sono definiti nel documento di BBMRI-ERIC definito *partner charter*. Sulla base di tale valutazione, si è proceduto alla creazione sul sito di BBMRI.it di una pagina web per ciascuna biobanca appartenente alla rete, in cui è possibile integrare le informazioni già presenti (estrapolate dalle schede di autovalutazione), tradurre in inglese i testi e arricchire la pagina con documenti, informazioni e link utili per la qualificazione della biobanca e dei suoi servizi.

Nel 2014, BBMRI.it ha inoltre posto la base per l'attivazione di tre *Common Services* e dei relativi *information desks*:

- Common Service Qualità, per il monitoraggio della qualità delle biobanche e l'armonizzazione delle SOP;
- Common Service IT, per la gestione informatica dell'infrastruttura;
- Common service ELSI, per le questioni etiche e legali.

Il nodo BBMRI.it ha inoltre partecipato nel corso del 2014 a diversi meeting specifici per il *biobanking* (ESBB 2014 *Annual Conference*, Leipzig, Germania; *HandsOn: Biobanks* (HOBB) 2014, Helsinki, Finlandia), presentando dei poster sull'attività svolta e contribuendo a promuovere e a divulgare l'organizzazione e i servizi implementati dal nodo italiano.

Durante il 2014, l'Italia ha dato un contributo sostanziale anche alle attività di BBMRI-ERIC, partecipando attivamente a tutte le riunioni dei vari organi di governance (*Management Committee*, *Finance Committee* e *Steering Committee*) della infrastruttura. I rappresentanti nazionali e i membri del comitato di BBMRi.it hanno inoltre contribuito con le loro competenze al lavoro volto alla definizione del *work plan*, definizione dei *working groups*, revisione e approvazione del *Partner charter*, e degli *Expert centers* anche mediante la partecipazione a numerosi incontri di lavoro e workshop che si sono svolti nell'ambito di BBMRI-ERIC. Nel corso del 2014, l'Italia ha inoltre partecipato alla costituzione del *Common Service* ELSI (*Ethical, Legal, Social Isssues*) la cui operatività è prevista per l'inizio del 2015. L'Italia è uno dei quattro nodi coordinatori di tutta l'attività ELSI che sarà gestita da BBMRI-ERIC (Università Milano-Bicocca).

Attività programmata 2015

Nel 2015 l'Italia sarà protagonista dell'evento internazionale più importante organizzato da BBMRI-ERIC. Infatti l'evento: *HandsOn: Biobanks* 2015 *The Exponential Relevance Of*

Biobanking. Clinical Biobanks For Personalized Medicine si terrà a Milano (29-31 luglio 2015) in concomitanza dell'evento EXPO 2015. L'evento sarà co-organizzato da BBMRI-ERIC e l'Università Milano-Bicocca, con il supporto della Commissione Europea e patrocinato anche dalle istituzioni nazionali che supportano l'infrastruttura. Questo evento sarà una grande occasione per promuoverne le numerose e articolate attività delle biobanche di patologia italiane e armonizzarne le attività in un contesto europeo e internazionale.

Tra i principali obiettivi del 2015, c'è la costituzione di un catalogo delle biorisorse nazionali, che è parte anche del catalogo dei campioni di BBMRI-ERIC. Questo compito sarà affidato al common service IT nazionale che lavorerà in stretta collaborazione con l'equivalente Common service di BBMRI-ERIC.

Questa attività sarà particolarmente funzionale per aumentare la partecipazione delle biobanche della rete nazionale ai bandi di H2020. È infatti prevista nel 2015 una intensificazione della partecipazione di BBMRI-ERIC a bandi europei.

Nel corso del 2015 è prevista l'implementazione di ulteriori attività necessarie a rendere pienamente operativo il network delle biobanche italiane e pienamente funzionante l'infrastruttura, in particolare tramite:

- la definizione dei criteri per l'accreditamento e la certificazione delle biobanche partecipanti alla rete;
- l'identificazione di auditors qualificati per la promozione del programma di certificazione;
- la definizione e l'implementazione del workflow per l'accesso ai campioni delle biobanche partecipanti alla rete;
- l'attivazione dei Common Services di cui si stanno definendo scopi e articolazione (SOPs e training, Armonizzazione delle procedure, Tecnologia e reagenti).

Nel corso del 2015, BBMRI.it, inoltre, diventerà *full partner/beneficiary* nel progetto BBMRI-LPC, una delle più grandi reti di biobanche di popolazione europee volte ad agevolare l'accesso dei ricercatori a grandi collezioni di campioni e dati derivanti da studi prospettici sulla salute umana e sulle malattie. A tale progetto potranno pertanto partecipare le biobanche italiane di popolazione affiliate a BBMRI.it e che quindi hanno firmato il Partner Charter di BBMRI-ERIC.

Accanto alle attività più tecnico-scientifico, è anche previsto che nel 2015 si proceda ad una definizione maggiore della struttura legale e organizzativa della rete nazionale BBMRI.it al fine di poter aumentare le relazioni con i numerosi altri stakeholders della infrastruttura.

Il nodo nazionale sarà inoltre impegnato nella partecipazione alle numerose attività di BBMRI-ERIC, in particolare:

- a febbraio 2015 è previsto l'inizio delle attività del *Common Service* ELSI di BBMRI-ERIC, in cui l'Italia svolge un ruolo preminente anche attraverso il ruolo di Co-Director affidato al Coordinatore del nodo italiano.
- L'Italia sarà candidata ad ospitare il *Common Service* per le malattie rare, a partecipare all'*Expert Centre* Metabolomica e *Biomarkers* e sarà responsabile del *Work Stream Archive Tissues*, nell'ambito delle biobanche cliniche.

Il nodo nazionale di *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine* (EATRIS) e la rete italiana IATRIS

Nell'ultimo decennio una forte attenzione della comunità scientifica, dei governi e dell'opinione pubblica in generale è stata concentrata sulla necessità di promuovere a livello sia nazionale che internazionale la ricerca traslazionale, ovvero iniziative specifiche idonee a permettere un efficiente trasferimento delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche a vantaggio dei pazienti e del cittadino. Tale necessità è particolarmente importante per l'Italia, dove l'eccellenza della ricerca biomedica non trova adeguato riscontro nello sviluppo concreto di nuovi farmaci e interventi medici preventivi o terapeutici, ma rispecchia anche un'esigenza transnazionale, che vede i Paesi europei protagonisti di un processo di rilancio della ricerca sanitaria e della competitività in un contesto globale. In questi ultimi anni l'ISS ha svolto un ruolo sempre più attivo nel promuovere la ricerca traslazionale attraverso la promozione di progetti in collaborazione con altri centri di ricerca e clinici in Italia e mediante le recenti azioni di coordinamento di reti di eccellenza della ricerca in campo oncologico. Già nel 2006 venivano descritte dall'Europa i fabbisogni infrastrutturali nel campo delle scienze biomediche, e veniva finanziata la fase preparatoria per la costruzione di un'infrastruttura dedicata in modo specifico alla medicina traslazionale: EATRIS. Obiettivo del progetto EATRIS è la creazione di una Infrastruttura di Ricerca (IR) distribuita in Europa come rete di centri in grado di offrire i servizi di qualità e alta cogenza tecnico-scientifica necessari per il trasferimento dei risultati della ricerca di laboratorio in applicazioni cliniche, con particolare attenzione alle sperimentazione di fase I-IIa. Nel 2008, l'ISS, in qualità di rappresentante dell'Italia, ha ricevuto dal Ministero dell'Università e Ricerca, di concerto con il Ministero della Salute, il mandato di coordinare la partecipazione italiana ad EATRIS. A tal fine, l'ISS ha avviato la costruzione del nodo nazionale denominato IATRIS, coordinando una rete di istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale in grado di dare contributi specifici e complementari nell'area della medicina traslazionale. IATRIS rappresenta oltre che un nodo nazionale, un progetto a lungo termine che si prefigge l'obiettivo di favorire l'avanzamento di progetti di ricerca traslazionale di particolare rilevanza scientifica e sanitaria per il Paese fornendo supporto, competenze specifiche, e accesso ad infrastrutture in qualità. Tale obiettivo sarà raggiunto attraverso la costruzione già avviata e il potenziamento di una rete di centri traslazionali, distribuiti sul territorio nazionale, ognuno dei quali dotato di tecnologie d'avanguardia e strutture operative che garantiscano l'accesso a un sistema efficiente e integrato di trasformazione delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche, secondo criteri di assicurazione della qualità.

La IATRIS è basata su una strategia inclusiva verso tutte le realtà nazionali in grado di fornire servizi con valore aggiunto per IATRIS stessa. In particolare il settore dei Prodotti Mediciali per Terapie Avanzate (PMTA) è emerso come quello nel quale il Paese può offrire alla comunità scientifica nazionale e internazionale servizi specifici per lo sviluppo di questi prodotti, per i quali esiste la necessità della definizione, nel rispetto della normativa europea vigente, di parametri e modelli per lo sviluppo, la caratterizzazione dal punto di vista del profilo di tossicità/sicurezza/efficacia, e il controllo di qualità pre-clinico. L'ISS, nell'ambito di IATRIS ed EATRIS, rappresenta l'elemento di risposta nazionale ed europea a tale esigenza grazie anche al ruolo cruciale che ricopre sia per le competenze in ambito regolatorio e scientifico, sia per la dotazione di laboratori GMP (good manufacturing practice) per la produzione e controllo di qualità di PMTA (officina farmaceutica FaBioCell). L'ISS intende svolgere tale ruolo in azione sinergica e complementare con le altre istituzioni che sul territorio nazionale verranno identificate come valore aggiunto per la IATRIS nel settore dei PMTA.

Relativamente alle attività di coordinamento della partecipazione nazionale ad EATRIS, l'ISS ha intrapreso le azioni, in rapporto anche agli sviluppi di EATRIS, volte a identificare le strutture italiane interessate e necessarie per lo sviluppo delle varie piattaforme di prodotto presenti in EATRIS, al fine di rendere la partecipazione delle istituzioni nazionali il più rappresentativa possibile. Sono state potenziate, attraverso il reclutamento di nuovi centri e la ricognizione di nuove infrastrutture e competenze, le piattaforme dei PMTA, delle *Small Molecules*, dei *Tracers* e dei Biomarcatori, mentre è stata creata la piattaforma dei Vaccini, per la quale il nostro Paese non aveva ancora dato il suo contributo. Lo staff dell'ISS, composto da ricercatori esperti nelle varie piattaforme, ha coordinato il lavoro di raccordo con EATRIS per quanto riguarda la compilazione di questionari inviati dal *Coordination & Support* (C&S) a tutti i centri che hanno espresso per il nostro Paese l'interesse a contribuire con specifiche attività di servizio all'infrastruttura europea. I questionari sono stati in parte finalizzati. I dati inclusi nei questionari sono confluiti in un database di EATRIS, per ciò che riguarda le risorse disponibili per servizi dedicati alla medicina traslazionale in settori specifici. Alcuni di questi centri erano già presenti nella rete nazionale, mentre altri centri sono di nuova acquisizione.

Sono state svolte inoltre attività editoriali per la produzione di opuscoli informativi sulle tre IR e i rispettivi nodi nazionali e sulla *Cell Factory* dell'ISS FaBioCell.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 sono state svolte le attività di coordinamento in relazione alle richieste del C&S di EATRIS: aggiornamento database, partecipazione a meeting di piattaforma e ai meeting del *Board of the Governors*, draft di brochure.

I rappresentanti del Coordinamento del nodo nazionale hanno partecipato ai seguenti meeting organizzati da EATRIS:

- Meeting di Piattaforma:
  - *Imaging & tracing*: 28 maggio, Amsterdam
  - Vaccini: 16 giugno 2014, Amsterdam
  - ATMP: 8 ottobre 2014, Roma (organizzato dalla Segreteria Tecnico-Scientifica della Rete Italiana IATRIS)
  - *Small Molecules*: 7 novembre 2014, Barcellona
  - *Biomarkers*: 26-27 novembre 2014, Amsterdam
- Meeting del Board of National Directors:
  - 2 aprile 2014, Amsterdam (Elezione del *Chair of Board of National Directors*)
  - 11-12 novembre 2014; Joint Meeting (Board of National Directors, Product platform Chairs e Board of Governors)

Il 3 dicembre 2014 è stato organizzato presso l'ISS il meeting dal titolo *The European Research Infrastructures in Biomedical Sciences: Translating Discoveries into Innovation and Health Promotion*. È stato prodotto un opuscolo informativo della infrastruttura EATRIS.

Per ciò che riguarda il fronte nazionale, nel corso del 2014, è stata formalizzata la Rete IATRIS attraverso la sottoscrizione dell' "Accordo Quadro per il Coordinamento delle Istituzioni italiane partecipanti al progetto europeo EATRIS" da parte di 21 istituzioni. Tale Accordo definisce gli obiettivi, i compiti e la governance della Rete. In particolare quest'ultima è costituita da due organi principali: l'Assemblea dei Partecipanti e il Comitato Scientifico. È stato nominato il coordinatore della Rete e istituito un segretariato tecnico scientifico. È stato redatto e approvato il Regolamento Attuativo della Rete IATRIS, documento a supporto dell'Accordo Quadro, e il Regolamento concernente l'Ammissione ed Esclusione di Partecipanti. Durante il 2014 sono state svolte 2 riunioni dell'Assemblea dei Partecipanti e 2 riunioni del Comitato Scientifico. Sono state create cinque *task force* relative ai prodotti: *Small*

Molecules, PMTA, *Imaging*, Biomarcatori e Vaccini. È stato istituito un gruppo di esperti in IP e TT, allo scopo di agevolare le parti nella tutela della proprietà intellettuale e nell'orientamento verso il mondo imprenditoriale.

È stato elaborato e distribuito tra i partecipanti una bozza di questionario per l'inserimento di dati e informazioni da parte dei centri partecipanti, allo scopo di costruire un database della Rete. Tale database sarà il punto di partenza sia per la definizione dell'offerta in termini di servizi ed expertise, sia per valutare la potenzialità della Rete in termini di progettualità.

Il segretariato tecnico scientifico, sotto la responsabilità del coordinatore, ha svolto attività di implementazione e aggiornamento del sito web (www.iatris.it). In particolare è attivo un *front door* per assistenza e consulenza sugli aspetti regolatori ed etici riguardanti aspetti critici della ricerca traslazionale e gli studi clinici, gestito dall'ISS, un punto informativo bandi di ricerca, e un focal point su TT e IP.

L'ISS ha condotto attività di servizio per alcuni progetti pilota nazionali, lanciati nel 2011 da IATRIS, mediante la produzione di alcuni farmaci cellulari (cellule NK espanse *in vitro* e cellule dendritiche) presso l'Officina Farmaceutica FaBioCell dell'ISS stesso.

Attività programmata 2015

Il work plan 2015 prevede le seguenti attività:

- Partecipazione alle attività di EATRIS-ERIC
  Sarà garantita e sviluppata l'attività dei 13 centri IATRIS che già hanno firmato l'EFA e che quindi partecipano formalmente ad EATRIS-ERIC, mediante partecipazione ai meeting organizzati da C&S di EATRIS. Per il 2015 sono già previsti al momento i seguenti meeting:
  - prima e seconda metà del 2015: Meeting del Board of National Directors e del Board of Governors (Repubblica Ceca);
  - 27-28 maggio 2015: 2nd EATRIS Conference dal titolo Building Bridges in Translational Medicine (Amsterdam);
  - saranno stimolate e perseguite tutte le opportunità di partecipazione a progetti europei come Rete IATRIS e saranno monitorate le ricadute in termini di progetti o commesse che potranno derivare dalla partecipazione ad EATRIS-ERIC.
- La Rete IATRIS si costituisce in una Associazione Riconosciuta. Al fine di acquisire una personalità giuridica e quindi di poter accedere ai vari bandi nazionali e internazionali per finanziamento a progetti di rete, la Rete IATRIS si costituirà in una Associazione riconosciuta. Tale scelta è stata approvata dall'ultima riunione dell'Assemblea dei Partecipanti e nei primi mesi del 2015 saranno espletate tutte le attività inerenti il raggiungimento di tale obiettivo (elaborazione e approvazione di un atto costitutivo, procedure per l'iscrizione al registro delle persone giuridiche istituito presso l'ufficio Territoriale del Governo).
- Sviluppo delle TF di prodotto. Le TF dovranno essere strutturate in maniera da offrire risorse, expertise e supporto clinico per lo sviluppo dei prodotti pdipiattaforma. Le TF si riuniranno ed eleggeranno un loro coordinatore. Le TF avranno il compito di definire la strategia e priorità scientifiche, sviluppare idee innovative di interesse strategico per il Paese, organizzare programmi di formazione, preparare una brochure di piattaforma, promuovere la progettualità intorno a temi di forte interesse per la ricerca traslazionale italiana e nel contesto del Programma Quadro *Horizon 2020*.
- Gruppo di esperti IP e TT. Le attività saranno focalizzate su:
  - promozione dei rapporti con l'industria;
  - valorizzazione dei risultati conseguiti nell'ambito dei progetti della Rete IATRIS;

- ricerca di partner per lo sfruttamento commerciale dei brevetti;
- supporto tecnico nella definizione dei contratti e gestione della proprietà intellettuale;
- attivazione di canali comunicazione con associazioni di categoria ed enti pubblici presenti sul territorio.

Si propone di avviare nel 2015 una prima fase di adozione di alcuni progetti pilota presentati dai Direttori Scientifici degli istituti partecipanti, come *proof-of-concept* del gruppo sul trasferimento tecnologico e sviluppo di brevetti.

– Sviluppo di un database.
Sono iniziate le attività per la creazione di un database sulle risorse della Rete IATRIS (facilities, tecnologie, competenze) che ciascun centro offrirà nella Rete. Sarà sviluppato un modello informatico di inserimento dati con accesso mediante credenziali e compilato dai centri partecipanti. Saranno elaborati i dati inseriti e sarà costruito un database per piattaforma di prodotto. Il data base sarà ospitato e gestito nei server dell'ISS.
– Attività di marketing e partenariato.
Saranno svolte attività di promozione della Rete per portare all'attenzione di potenziali clienti l'offerta di servizi, e per la realizzazione di partenariati pubblico-privati. Saranno prodotti, in collaborazione con le TF, delle brochure di piattaforma e della Rete. Sarà inoltre promossa la partecipazione a eventi nazionali e internazionali per la diffusione dell'offerta delle Rete IATRIS.
– Sito web e *open access* di sportelli virtuali.
La Rete si avvarrà di un sito web già attivo www.iatris.it. Saranno condotte le attività di manutenzione, aggiornamento e implementazione del sito nella grafica e nei contenuti. Sarà attivata un'area riservata, per consentire la condivisione riservata di documenti fra le Parti. Sarà promossa e pubblicizzata l'apertura ad utenti esterni degli sportelli virtuali sugli aspetti regolatori ed etici, sui bandi di ricerca, e sulla consulenza su IP e TT.
– Formazione e Training.
La Rete IATRIS organizzerà attività di formazione per sviluppare competenze traslazionali presso le istituzioni che si occupano di ricerca preclinica e clinica, che potrà assumere diverse forme di erogazione come corsi residenziali o addestramento e tutoraggio nelle sedi di utilizzo delle tecnologie.
– Approntamento di strumenti per l'operatività della Rete.
  - Preparazione di documenti per l'apertura dell'infrastruttura agli utenti per l'erogazione di servizi (IATRIS template, *Agreement*, CDA, Lettera di intenti).
  - Armonizzazione e standardizzazione di documenti legali.
  - Organizzazione e pianificazione dei prossimi meeting, TC, workshop.

Il sistema di sorveglianza PASSI

La Sorveglianza "Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia" (Passi) si caratterizza come una sorveglianza in Sanità Pubblica che raccoglie in continuo informazioni sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali, della popolazione italiana adulta di 18-69 anni, connessi all'insorgenza della malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la prevenzione delle malattie croniche.

I temi indagati sono il fumo, l'inattività fisica, l'eccesso ponderale, il consumo di alcol, la dieta povera di frutta e verdura, il rischio cardiovascolare, l'adesione a interventi di prevenzione (oncologica, vaccinazione), l'adozione di misure sicurezza per prevenzione degli incidenti

stradali o in ambienti di vita e di lavoro, e ancora la salute percepita, lo stato di benessere fisico e psicologico e alcuni aspetti inerenti la qualità della vita connessa alla salute.

Nel 2006 il Ministero della Salute affida al CNESPS dell'ISS il compito di progettare e sperimentare un sistema di sorveglianza per il monitoraggio dei progressi verso gli obiettivi dei Piani Sanitari Nazionali e regionali e per la valutazione del PNP, dove le informazioni raccolte devono servire alla programmazione aziendale e regionale e consentire una valutazione e un ri-orientamento delle politiche di sanità pubblica a livello locale.

Per rispondere a questi obiettivi nel 2007, in collaborazione con tutte le Regioni e PA italiane, viene avviata in forma sperimentale la sorveglianza PASSI che, entrando a regime nel 2008, si caratterizza quindi come strumento interno al Sistema Sanitario in grado di produrre, in maniera continua e tempestiva, informazioni a livello di ASL e Regione.

La raccolta delle informazioni avviene tramite interviste telefoniche, effettuate nel corso di tutto l'anno da operatori delle ASL, a campioni mensili rappresentativi per sesso ed età della popolazione di 18-69enni del proprio bacino di utenza (estratti dalla anagrafe sanitaria degli assistiti della ASL). Ogni ASL partecipante effettua circa 25 interviste al mese (per 11 mensilità) per un totale di circa 300 interviste l'anno. Il questionario utilizzato è costituito da un nucleo fisso di domande e da eventuali moduli opzionali, per rispondere a specifiche esigenze o a problemi emergenti. Dal 2008 ad oggi, sono state raccolte, ogni anno, circa 35.000 interviste.

I dati raccolti vengono poi riversati via internet in un database nazionale, cui hanno accesso i coordinatori aziendali e regionali, secondo un approccio gerarchico ognuno per i dati di propria competenza. Tramite strumenti di analisi standard dei dati, rilasciati a livello centrale, ciascuna regione o ASL partecipante è in grado di ricavare gli indicatori previsti. Entro il secondo trimestre di ogni anno sono disponibili ad ASL e Regioni i dati e strumenti di analisi relativi all'anno di rilevazione precedente. Il database nazionale fornisce inoltre in automatico alcuni indicatori di monitoraggio di qualità dei dati e di processo del sistema.

Passi viene quindi disegnato come un sistema di sorveglianza gestito dalle ASL che lo portano avanti in ogni fase, dalla rilevazione all'utilizzo dei risultati, giovandosi del supporto e dell'assistenza di un coordinamento centrale, che assicura la messa a punto e diffusione di procedure standardizzate di rilevazione (il piano di campionamento, il questionario standardizzato, gli strumenti di monitoraggio della qualità dei dati raccolti e delle performance nella rilevazione delle singole aziende) di strumenti di analisi dei dati (per la elaborazione dei dati aziendali e regionali) e provvede alla comunicazione dei risultati (diffusione su sito web dei principali risultati a livello nazionale e regionale). Per la gestione dei dati, il rilascio degli strumenti di analisi e monitoraggio, la comunicazione tra responsabili e la diffusione dei risultati al cittadino ci si avvale di una piattaforma web, ad accesso riservato ai soli operatori della sorveglianza, e di un website dedicato, aperto a tutti.

Adattandosi bene al servizio sanitario regionalizzato Passi è costruito dunque come sistema su tre livelli: un livello aziendale con le attività di rilevazione, memorizzazione dei dati, analisi e comunicazione alle comunità locali, un livello di coordinamento regionale che provvede, tra l'altro, alla comunicazione ai pianificatori regionali e alla definizione delle esigenze/obiettivi territorili di rilevazione, un livello centrale con compiti di disegno della rilevazione, piani di analisi, formazione e sviluppo.

Il continuo confronto e il feedback con le Regioni operato attraverso i sistemi di condivisione via web di dati e risultati ma anche attraverso le occasioni di confronto diretto organizzate nel corso dell'anno (workshop, site visit), garantiscono recettività delle esigenze locali. Nell'arco di 12 mesi vengono discussi, condivisi e messi a punto con i referenti regionali eventuali modifiche o moduli aggiuntivi ai questionari esistenti rispondenti alle esigenze locali, affinché siano operativi nell'anno successivo di rilevazione.

Tarato quindi sui bisogni locali, utile ai fini della programmazione regionale e aziendale e verifica delle performance raggiunte e della eventuale adozione di misure correttive agli interventi già adottati, il sistema si è mostrato flessibile e adattabile a rispondere a esigenze generali o locali, anche in situazioni di emergenza (stagione 2009-2010 pandemia di influenza A/H1N1 2009-2010, terremoto a L'Aquila 2009).

Resoconto attività 2014

Sistema informativo

Rilevazione. La rilevazione si svolge in continuo e il riversamento delle interviste avviene nel corso dell'anno fino al primo bimestre dell'anno successivo; ad oggi, prima della chiusura definitiva del dataset, risultano riversate nel database nazionale oltre 36.000, in linea con l'obiettivo di inizio anno. Si mantiene alta l'estensione della sorveglianza, nel 2014 è garantita la copertura regionale per tutte le Regioni (unica eccezione la Lombardia che sin dall'avvio aderisce con 4 su 12 Asl). Nel 2014 hanno partecipato complessivamente 137 su 147, coinvolgendo circa 1.000 operatori. Alto resta il numero di ASL che partecipa con campioni rappresentativi a livello aziendale. Importante è stato il lavoro di revisione del questionario 2015 che, da una parte si è alleggerito di alcune domande che avevano esaurito il loro potenziale informativo, dall'altra si è arricchito di nuove domande per sostenere il nuovo PNP 2014-2018, come il consumo di sale e di sale iodato e per monitorare i cambiamenti dei consumi del tabacco in rapporto all'evolversi del mercato, è stata infatti aggiornata la sezione sul consumo di tabacco con una nuova domanda sul consumo di trinciati.

Monitoraggio. Nel primo trimestre 2014 sono stati realizzati e rilasciati a tutte le Regioni/PA i radar con i principali indicatori di monitoraggio sulla raccolta dati 2013. Il continuo feedback con le Regioni operato nel corso dell'anno sugli aspetti della qualità dei dati e sulle performance di processo del sistema è risultato efficace nel migliorare le performance complessive delle ASL. Nel 2014 gli indicatori di performance a livello nazionale sono molto buoni, comparati a indagini simili; ad oggi il tasso di risposta è del 88%, quello di rifiuto del 9%. Anche la qualità dei dati è ottima: un'analisi dei dati sulle mancate risposte e risposte parziali rileva che meno dell'1% è tale e analisi di coerenza interna confermano l'ottima qualità dei dati.

Network

Formazione. Sono stati organizzati tre workshop accreditati ECM (nove ECM per evento), rivolti ai Coordinatori/Referenti regionali, con una giornata dedicata alla valutazione di aspetti specifici dell'attività del sistema e un'altra dedicata ad approfondimenti su specifici temi in cui vengono coinvolti referenti regionali con compiti di programmazione sanitaria, referenti di progetti CCM che operano sullo specifico tema ed esperti di settore.
I temi trattati nel 2014:

- il contributo della sorveglianza Passi al Piano nazionale della prevenzione 2014-2018;
- valore dei dati sulla depressione prodotti dalla sorveglianza PASSI;
- i framework in cui le sorveglianze si inseriscono.

Essendo i temi trasversali alla sorveglianza Passi e Passi d'Argento (dedicata alla popolazione anziana ultra65enne) i tre workshop sono stati aperti ad entrambi le reti di dei coordinatori/referenti delle due sorveglianze.
Inoltre si stanno mettendo a punto i materiali per avviare dei percorsi formativi dedicati alle reti degli operatori delle sorveglianze.

Collaborazione con gruppi/centri di competenza e approfondimenti tematici. Continuano le collaborazioni con l'Osservatorio Nazionale Screening per la stesura dei Rapporti brevi; con IGEA sul Diabete; con AIE su disuguaglianze di salute e gli effetti della crisi economica sulla salute; con i Medici del lavoro sulla salute occupazionale; con la GARD sulle malattie respiratorie croniche, con la SIPREC su malattie cardio-cerebrovascolari, con INAIL su incidenti domestici. Avviate anche collaborazioni con epidemiologi esperti di "fumo" e di salute mentale e epidemiologi ambientali. Tali proficue collaborazioni rappresentano il riconoscimento in ambito professionale e scientifico dei dati PASSI rafforzandone l'attendibilità e quindi la spendibilità per l'azione.

Comunicazione dei risultati

Web site. Sono stati pubblicati su sito web dedicato:

- 20 sezioni del report nazionale, corredate di grafici, tabelle e commenti ai risultati 2013, molte sezioni sono state arricchite dell'analisi delle serie storiche, e una sezione dedicata a "crisi e salute".
- tre schede tematiche su fumo, alcool e obesità con i dati integrati tra Passi e Passi d'Argento, approfondimenti su crisi e salute, su i sintomi depressivi.
- I risultati del Self Audit 2013, indagine condotta presso le ASL partecipanti alla sorveglianza, come strumento di valutazione dell'intero sistema, che guarda alle modalità adottate nella prassi per la conduzione della sorveglianza (le risorse umane dedicate, il supporto economico-istituzionale, l'aggiornamento formativo per gli operatori, le tecniche di campionamento e l'adesione al protocollo, l'utilizzo degli strumenti di monitoraggio della rilevazione, l'analisi dei dati, le forme divulgative dei risultati) tutto al fine di misurare il grado di conformità di determinati interventi, processi o strutture a standard che dovrebbero essere garantiti.
- Le relazioni presentate a convegni e conferenze nazionali/internazionali 2014 (AIE, SITI, ONS, SISMEC, EUPHA, IUHPE, SIMM).
- Le sintesi e in contenuti, corredati ove disponibili dei video, delle relazioni presentate ai tre Workshop tematici 2014 dedicati alla rete dei Coordinatori/Referenti regionali.
- I lavori pubblicati su riviste scientifiche nazionali e internazionali

Lo stesso sito ospita anche i contributi PASSI dal territorio (ASL e Regioni).

Comunicazione scientifica. Diversi i contributi su riviste scientifiche e partecipazione a convegni nazionali/iternazionali:

- quattro contributi su "Numeri come Notizie" di E&P (Vaccinazione antinfluenzale fra i malati cronici, Depressione, Profili di salute fra i policronici, Fumo e nuove tendenze del mercato);
- due articoli internazionali e un abstrat;
- dieci contributi nella Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2013-2014;
- tre contributi nel Rapporto breve ONS su screening oncologici;
- partecipazioni a convegni/congressi nazionali e internazionali, con comunicazioni orali e poster: AIE, SITI, ONS, SISMEC, EUPHA, IUHPE, SIMM.

Attività programmata 2015

Sistema informativo

– Rilevazione e monitoraggio

Obiettivo per il 2015 è garantire le buone performance raggiunte in termini di estensione e qualità della rilevazione, con interventi che assicurino la massima partecipazione delle ASL con campioni aziendali.

Network

- La formazione
  Verranno avviati nuovi percorsi formativi a distanza nel corso del 2015 rivolti agli operatori PASSI e di altre sorveglianze come OKkio e Passi d'Argento.
  Previsti 1 convegno nazionale e 2 workshop, accreditati ECM, rivolti ai Coordinatori/Referenti regionali, il primo workshop, organizzato per il 8-9 aprile, sarà dedicato alla presentazione delle nuove modalità di rilascio dati e comunicazione/diffusione dei risultati PASSI 2015.
- Collaborazione con gruppi/centri di competenza e approfondimenti tematici
  Continueranno le collaborazioni con l'Osservatorio Nazionale Screening; con IGEA sul Diabete; con AIE su disuguaglianze di salute e gli effetti dellacrisi economica sulla salute; con i Medici del lavoro sulla salute occupazionale; con la GARD sulle malattie respiratorie croniche, con la SIPREC su malattie cardio-cerebrovascolari, con INAIL su incidenti domestici, con epidemiologi esperti di Fumo (ISPO e CPO Piemonte) ed esperti di salute mentale.

Comunicazione dei risultati

- Web site
  Il sito web è in continua evoluzione e implementato in continuo con nuovi materiali relativi ad approfondimenti tematici, materiali e risultati presentati a convegni di interesse nazionale e internazionale, e materiali dal proveniente da ASL/Regioni. Nel corso del 2015 il sito web verrà alimentato con i risultati della raccolta dati 2014 e a tal proposito si sta mettendo a punto una nuova modalità di diffusione dei dati che dovrebbe facilitarne la fruibilità sia al cittadino, agli utenti esterni, e a tutta la rete dei cordinatori/referenti e operatori della sorveglianza. Si prevedere di concludere la messa a sistema di questo nuovo strumento, Passionline, e di rilasciarlo nel corso del 2015. Lo stesso sito web raccoglierà gli approfondimenti tematici su vari temi indagati dalla sorveglianza e schede tematiche sintetiche su fumo, alcool, obesità e rischio cardiovascolari in occasione delle giornate dedicate a questi temi e altri approfondimenti tematici in occasione delle altre giornate mondiali dedicate alla salute.
- Comunicazione scientifica
  Continua il contributo alla stesura dei Rapporti ONS sugli screening e i contributi (4 annui) sulla rubrica "Numeri come Notizie" di E&P; in programmazione e attivazione 4 rapporti ISTISAN (report nazionale PASSI 2011, 2012, 2012 e uno dedicato al Diabete), la partecipazione a convegni nazionali e internazionali a carattere scientifico e dedicati alla Sanità pubblica, un articolo scientifico su depressione su rivista internazionale, già sottoposto a referaggio.

Il volo di Pegaso

Dal 2008, il CNMR promuove il Concorso artistico-letterario "Il Volo di Pegaso. Malattie rare: parole e immagini". Obiettivi principali di questa attività di sensibilizzazione sono: a) promuovere e diffondere la conoscenza delle malattie rare e b) fornire uno spazio di espressione

e visibilità per le persone con malattie rare, così come per tutti i cittadini che intendono partecipare.

Ogni anno, gli organizzatori propongono un tema legato al mondo delle malattie rare: il concorso è aperto a tutti e chi intende partecipare può presentare un'opera nelle sezioni previste (es. narrativa, poesia, arti visive), che sono valutate da giurie indipendenti. Isolamento e abbandono, indifferenza, ma anche forte volontà e coraggio, condivisione e tolleranza: molteplici e diversi sono le emozioni, i sentimenti, i vissuti che le opere in concorso veicolano.

Per ogni edizione, è organizzata una cerimonia di premiazione e un'esposizione delle opere in ISS – che hanno luogo in occasione della Giornata Mondiale delle Malattie Rare (ultimo giorno di febbraio) ed è elaborato e pubblicato un catalogo delle opere.

Tramite i social network dedicati e nel sito web (www.iss.it/pega) sono disponibili informazioni per ciascuna delle edizioni realizzate e per l'ultima in programma: regolamento per partecipare, catalogo delle opere, giuria e vincitori.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono continuate le attività relative all'organizzazione e alla promozione del Concorso, con:

- la cerimonia di premiazione della VI edizione "Io credo", che ha avuto luogo nell'Aula Magna dell'ISS il 25 febbraio 2014, in prossimità della Giornata Mondiale delle Malattie Rare;
- l'elaborazione, in collaborazione con il Settore Attività Editoriali dell'ISS, e la divulgazione del Catalogo delle opere della VI edizione "Io credo…";
- la presentazione del Poster Pegasus, a winged horse carries hopes for rare diseases, in collaborazione con l'Ufficio Stampa e il Settore Attività Editoriali dell'ISS, nell'ambito dell'ECRD 2014: The European Conference on Rare Diseases & Orphan Products (8-10 maggio 2014, Berlino);
- la progettazione, l'organizzazione e la promozione della VII edizione "Vivere per raccontare. Raccontare per vivere".

Attività programmata 2015

Nel corso del 2015, proseguiranno le attività di organizzazione e promozione del Concorso:

- organizzazione, promozione e realizzazione della Cerimonia di premiazione della VII edizione e della relativa esposizione. Nel 2015, si prevede di organizzare anche una mostra delle opere delle diverse edizioni in una sede esterna all'ISS;
- elaborazione e pubblicazione del Catalogo delle opere della VII edizione;
- progettazione, organizzazione e promozione della VIII edizione.

Incidenti in ambienti di civile abitazione

L'incidente in ambienti di civile abitazione è definito come un evento accidentale avvenuto in casa o nelle sue pertinenze (cortili, garage, giardini, scale, ecc.) che porta la vittima al Pronto Soccorso. Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 ogni 100.000 residenti l'anno).

La Legge 3 dicembre 1999, n. 493, relativa alle "Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici" istituisce (e finanzia) un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).

L'art. 4 della stessa Legge attiva "presso l'ISS un sistema informativo per la raccolta [...] dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali... (omissis)".

A tal proposito, l'ISS ha attivato il SINIACA, nominando un responsabile, fornendo stime affidabili su molti aspetti del fenomeno e individuando strategie praticabili per la prevenzione dello stesso.

Negli incontri con i rappresentanti regionali, avvenuti presso l'ISS nel corso del 2001, sono stati definiti i contenuti del Sistema: mortalità, accessi al Pronto Soccorso, SDO, invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge 493/1999, resisi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCOST e proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT, come indicato nel paragrafo dedicato alla sicurezza stradale.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 le attività del Progetto Speciale SINIACA, previste dalla normativa vigente (Legge 493/1999), sono state svolte in sinergia con quanto previsto dal progetto CCM SINIACA-IDB integrandosi con i sistemi attivi a livello locale, secondo quanto previsto dalle linee di supporto delle azioni previste dal Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012, di cui al paragrafo 3.2 (Area della Sicurezza), punti a) incidenti stradali, e punto c) incidenti in ambito domestico. Sono stati inclusi nella rete di sorveglianza i Centri AntiVeleni (CAV) partecipanti al Sistema Informativo sulle Esposizioni Pericolose (SIEPI). Sono state, inoltre, sperimentate nuove modalità di sorveglianza degli annegamenti in acque di balneazione, a partire dalle fonti di dati correnti e dalle notizie degli organi di stampa. Nell'ambito delle attività del Progetto CCM SINIACA-IDB è stato dato impulso alle attività di controllo e prevenzione della violenza, con particolare riferimento alla violenza sulla donna e sul minore. Questo in attuazione della succitata raccomandazione europea sulla prevenzione delle lesioni e la promozione della sicurezza, la quale ha identificato come problema prioritario la prevenzione della violenza con particolare riguardo alla violenza su donne e bambini.

Attività programmata 2015

Lo svolgimento delle attività del Progetto Speciale SINIACA permetterà all'ISS di adempiere ai compiti ad esso assegnati dall'art. 4 della Legge 493/1999 di sorveglianza degli infortuni in ambienti di civile abitazione per il raggiungimento degli obiettivi di elaborazione e valutazione dei dati infortunistici, supporto alla redazione e alla valutazione di efficacia di piani di prevenzione per il contrasto dei rischi più gravi e diffusi, produzione di reportistica sui fenomeni infortunistici e i loro determinanti. Inoltre il Progetto Speciale SINIACA consentirà dare attuazione alla raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea n. 2007/C 164/01, che prevede l'utilizzo dei dati esistenti a livello nazionale e locale in materia d'infortuni e lo sviluppo di sistemi di sorveglianza atti a fornire informazioni comparabili a livello europeo.

Sarà, al contempo, possibile dare attuazione anche alle linee di supporto delle azioni previste nel macro obiettivo MOB06 del Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018.

Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

L'UE ha scelto di perseguire un elevato livello di tutela della salute nel settore alimentare (Regolamento (CE) 178/2002). Per far ciò si è dotata di una legislazione estremamente avanzata, costituita da un quadro armonizzato di norme per l'organizzazione dell'intero settore della sicurezza alimentare. In questo contesto, la designazione di Laboratori di Riferimento Europei (*European Union Reference Laboratories*, EURL) e Laboratori di Riferimento Nazionali (LNR) di comprovato valore tecnico-scientifico e organizzativo ha l'obiettivo di contribuire ad assicurare un'elevata qualità e uniformità dei risultati analitici a livello europeo, funzionale ad un approccio armonizzato in materia di controlli ufficiali degli alimenti.

Il Dipartimento di SPVSA svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nel settore della sanità pubblica veterinaria e della sicurezza alimentare. Grazie all'eccellenza scientifica raggiunta, presso il Dipartimento SPVSA operano numerosi laboratori e centri di referenza nazionali e internazionali. In particolare, presso il Dipartimento di SPVSA sono collocati due dei tre EURL presenti in Italia: EURL *for* E. coli, *including Verotoxigenic E. coli* (VTEC); EURL-CEFAO (*Chemical Elements in Food of Animal Origin*).

Questi operano su incarico della DG SANCO della Commissione Europea, in base al Regolamento (CE) 882/2004.

A livello nazionale, presso il Dipartimento SPVSA, sono collocati i seguenti Laboratori e Centri Nazionali di Riferimento, istituiti dal Ministero della Salute, sia in applicazione del Regolamento (CE) 882/2004, che con specifici provvedimenti:

- LNR per le infezioni da *E. coli*;
- LNR per il controllo della Contaminazione virale dei molluschi bivalvi;
- LNR per il latte;
- LNR per gli IPA;
- LNR Additivi nei mangimi;
- LNR per i residui negli alimenti di origine animale;
- LNR Metalli pesanti negli alimenti;
- LNR Micotossine negli alimenti;
- LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi trasmissibili (EST) degli animali
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB)
- LNR OGM ai sensi del Regolamento (CE) 1981/2006.

I laboratori di riferimento operano in conformità alla norma UNI EN ISO/IEC 17025 nell'ambito dell'SGQ del Dipartimento (n. accreditamento ACCREDIA 0779).

EURL-CEFAO

Il Laboratorio Europeo di Riferimento per gli elementi chimici in alimenti di origine animale (EURL-CEFAO), è responsabile per i residui del gruppo B3c elencati nella Direttiva 96/23/CE.

Dal 2004 l'EURL-CEFAO è accreditato secondo la norma ISO/IEC 17025 ma, per fronteggiare più tempestivamente le necessità derivanti dall'aggiornamento della normativa di riferimento, dal 2010 ha ampliato il suo campo di accreditamento con lo "scopo flessibile".

I suoi compiti, definiti nell'articolo 32 del Regolamento (CE) 882/2004, consistono principalmente nel fornire ai laboratori nazionali di riferimento dettagli sui metodi analitici,

nell'organizzare prove valutative interlaboratorio (*Proficiency Test*, PT) dedicate principalmente agli UE-LNR e nel condurre corsi per personale degli LNR e/o esperti dei Paesi Terzi.

Per svolgere al meglio l'attività di organizzatore di prove valutative, l'EURL ha sviluppato una notevole specializzazione nella preparazione dei materiali (liquidi, liofilizzati o congelati) aventi livelli di concentrazione di elementi chimici di interesse scelti in base a specifiche esigenze e/o esiti dei precedenti esercizi. Inoltre, per il riconoscimento da parte terza della sua qualificazione, l'EURL è accreditato dal 2010 come organizzatore di PT (ISO Guide 43-1 e poi ISO/IEC 17043). Nell'ambito dell'assistenza agli LNR, su richiesta, vengono prodotti campioni sovra numerari per rendere loro possibile l'organizzazione di PT per i laboratori ufficiali del territorio di competenza. La partecipazione degli LNR ai PT organizzati dagli EURL è obbligatoria e rappresenta un mezzo di autovalutazione per i laboratori stessi così come uno strumento attraverso il quale gli EURL analizzano livello e uniformità delle prestazioni del network e dei singoli laboratori.

L'EURL-CEFAO, esegue periodicamente azioni di follow-up e nel caso di ripetute prestazioni non soddisfacenti di un LNR informa la CE.

L'EURL fornisce inoltre assistenza scientifica e tecnica alla Commissione Europea per la quale, effettua anche la valutazione del Piano Nazionale di Monitoraggio dei Residui annualmente presentato da ogni stato membro.

EURL e LNR per E. coli

Le infezioni da *E.coli*-VTEC costituiscono un grave problema di sanità pubblica e sono incluse dalla UE nella lista ad elevata priorità delle zoonosi da sorvegliare e controllare (Direttiva 2003/99 EC sulla sorveglianza e il controllo delle zoonosi). Fin dagli anni '90, il Dipartimento SPVSA ha svolto un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo sulle infezioni da VTEC, sia in campo veterinario che medico. Nel 2006, il Dipartimento è stato designato dal Ministero della Salute quale LNR per questi patogeni e dalla CE quale EURL per *E.coli*. Le attività includono la tipizzazione feno-genotipica degli stipiti a fini diagnostici ed epidemiologici, la messa a punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la ricerca negli alimenti, l'organizzazione di prove inter-laboratorio a livello comunitario e nazionale. Le attività di sorveglianza includono la gestione del sistema nazionale di sorveglianza delle infezioni enteriche ENTER-NET, e la partecipazione a quello europeo, gestito dall'ECDC, come laboratorio di riferimento italiano per le infezioni da VTEC. I risultati della sorveglianza sono disponibili per la consultazione attraverso il portale web dell'ISS. In ambito veterinario vengono condotti studi sulla prevalenza dei VTEC nelle popolazioni animali e nei prodotti di origine animale, insieme alla tipizzazione molecolare dei ceppi isolati. Tali studi forniscono le informazioni di base per tracciare le principali vie di trasmissione dell'infezione lungo la filiera di produzione degli alimenti.

Il laboratorio partecipa alla attività del Registro Nazionale della Sindrome emolitico uremica, grave complicanza pediatrica delle infezioni da *coli*-VTEC, collocato presso il Dipartimento SPVSA che, in questo ambito, funge da "cerniera" tra medicina umana e medicina veterinaria.

LNR per la contaminazione virale dei molluschi bivalvi

Designato nel 2002 in applicazione del Regolamento (CE) 882/2004, l'LNR per il controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi svolge le seguenti attività:

- coordinamento dei laboratori che effettuano i controlli virologici dei molluschi bivalvi;
- assistenza alle autorità competenti dello Stato Membro nell'organizzazione di un sistema di monitoraggio per le contaminazioni virali dei molluschi bivalvi;

- organizzazione di saggi comparativi per i laboratori di controllo ufficiale relativamente ai parametri virologici nei molluschi, fornitura di materiali di riferimento per i saggi analitici e formazione del personale dell'SSN;
- assistenza ai laboratori di controllo sugli aspetti tecnici e metodologici delle analisi virologiche nei molluschi;
- disseminazione delle informazioni provenienti dall'EURL-Cefas (Centre for Environment, Fisheries and Aquaculture Science - UK);
- collaborazione con i laboratori dell'SSN e con il Laboratorio Europeo di Riferimento.

LNR in materia di analisi e di prove sul latte e sui prodotti a base di latte

Il laboratorio, istituito con DPR del 14 gennaio 1997 n. 54, opera in conformità al Regolamento (CE) 853/2004 e al Regolamento (CE) 882/2004.

Attività svolta nel 2014:

- organizzazione di un circuito a livello nazionale per la determinazione della fosfatasi alcalina nel latte (distribuzione di quattro campioni: tre livelli di concentrazione in fosfatasi + un bianco; 19 laboratori partecipanti);
- aggiornamento dell'equazione di conversione per la carica batterica totale con strumento a citometria di flusso per latte ovino-caprino (6 laboratori partecipanti);
- verifica dell'implementazione della retta unica di conversione del 2013 per il latte bovino (indagine per questionario);
- collaborazione con EURL-MMP (*European Union Reference Laboratory for Milk and Milk Products*) ANSES di Maison Alfort –Francia e partecipazione al workshop annuale
- partecipazione ai circuiti interlaboratorio organizzati sia dal EURL-MMP, che da AIA.

LNR sugli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA)

L'attività è incentrata sui seguenti compiti:

- assistere i laboratori nazionali per il controllo ufficiale degli alimenti con lo sviluppo e la validazione di metodi analitici per la determinazione degli IPA in matrici alimentari;
- organizzare circuiti inter-laboratorio;
- contribuire ad armonizzare il controllo ufficiale anche mediante la creazione di un database usufruibile dai laboratori ufficiali per il controllo degli alimenti;
- contribuire a coordinare e promuovere campagne di monitoraggio per la determinazione degli IPA negli alimenti.

Tale attività fa riferimento al Regolamento (CE) 1881/2006 della Commissione Europea che fissa livelli massimi di benzo(a)pirene (BaP) in alcuni alimenti, al Regolamento (CE) 333/2007 che stabilisce i criteri per il campionamento e le analisi di BaP negli alimenti e alla Raccomandazione della Commissione Europea n. 108/05/CE che richiede ulteriori dati sui livelli di IPA in alcuni alimenti.

LNR per gli additivi nei mangimi

Questo LNR svolge una duplice attività in ottemperanza a due differenti regolamenti comunitari.

L'LNR per gli additivi nei mangimi è stato istituito dal Ministero della Salute nel 2009 con i compiti identificati nell'art.33 del Regolamento (CE) 882/2004.

In tale ambito l'LNR svolge attività di coordinamento tecnico-scientifico, formazione e aggiornamento del personale dei laboratori ufficiali di controllo nazionali (IZS), di supporto (consulenza/pareri/gruppi di lavoro) al Ministero della Salute relativamente alle questioni inerenti gli additivi nei mangimi. Mantiene contatti diretti con l'EURL-FA (IRMM - Geel, Belgio) partecipando ad incontri organizzati dall'EURL-FA (*Official Control*).

In accordo al Regolamento (CE) 1831/2003 e al Regolamento (CE) 378/2005 (che lo designa), l'LNR è parte del *Consortium* dei LNRs con funzione di supporto all'EURL-FA (*Authorisation*) (IRMM - Geel, Belgio) nella valutazione dei metodi analitici proposti dalle Ditte nei relativi *Feed Additive Dossier* per la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione di un additivo per mangimi. In quest'ambito l'LNR partecipa ad incontri organizzati dall'EURL-FA a cui partecipano tutti gli LNR.

LNR per i residui negli animali vivi e negli alimenti di origine animale

L'LNR svolge le attività previste dalla normativa comunitaria sui residui di tutte le sostanze farmacologicamente attive utilizzate legalmente e illegalmente negli allevamenti di animali da reddito. In particolare si occupa delle sostanze ad effetto anabolizzante e sostanze non autorizzate (Cat. A), le sostanze antibatteriche (Cat. B1), altri prodotti medicinali veterinari (Cat. B2) e altre sostanze e agenti contaminanti per l'ambiente quali elementi chimici e micotossine (Cat. B3b e B3d) come elencate nell'allegato 1 del DL.vo 336/1999 (*Gazzetta Ufficiale* n. 230 del 30/9/99, recepimento della direttiva 96/23/EC del 29/4/96). Le attività includono: sviluppo e validazione di metodi di screening, post-screening e conferma per l'analisi di farmaci ad attività antibatterica, di altri farmaci in alimenti di origine animale; assistenza al Ministero della Salute nella stesura annuale dei Piani Nazionali Residui di cui all'art. 13 del citato DL.vo 336; coordinamento delle attività tecnico-scientifiche dei laboratori dell'SSN; formazione del personale di laboratori ufficiali.

Collabora con i diversi Laboratori Europei di Riferimento anche attraverso la partecipazione a riunioni periodiche e gruppi di lavoro.

LNR per i metalli pesanti negli alimenti

L'LNR per i metalli pesanti negli alimenti è stato istituito nel 2010 con i compiti identificati nell'art. 33 del Regolamento (CE) 882/2004 che prevede, per ogni Stato Membro, la nomina di LNR a supporto delle attività dei laboratori comunitari di riferimento indicati nel Regolamento (CE) 776/2006. I metalli pesanti sono disciplinati a livello comunitario dai Regolamenti CE 1881/2006 e 629/2008. In tali normative sono definiti i limiti massimi consentiti nei prodotti alimentari di diversi contaminanti tra cui Pb, Cd e Hg. La normativa comunitaria prevede inoltre, nel regolamento 333/2007, le modalità con cui effettuare il campionamento dei prodotti alimentari da sottoporre al controllo e i requisiti dei metodi analitici utilizzati in tale attività.

L'LNR opera per formare e informare coloro che operano nei laboratori ufficiali di controllo nazionali, relativamente al proprio settore di competenza. A tale scopo, mantiene strette relazioni con EURL-CEFAO, Roma; IRMM, Geel, Belgio.

L'LNR opera al fine di coordinare le attività dei laboratori ufficiali responsabili delle attività analitiche organizzando anche test comparativi tra i laboratori nazionali. È inoltre compito dell' LNR offrire assistenza tecnico-scientifica al Ministero della Salute per l'attuazione dei piani di controllo e per la risoluzione di specifiche questioni attraverso l'emissione di pareri.

LNR per le micotossine

L'LNR Micotossine, come da regolamento, opera con la finalità di formare e informare le strutture laboratoristiche che operano sul territorio nazionale relativamente alle attività di controllo ufficiale effettuate sugli alimenti e sui mangimi per il controllo delle micotossine, organizzare studi interlaboratorio, supportando anche il Ministero della Salute nello sviluppo di attività legate alla valutazione del rischio da micotossine derivante dal consumo di alimenti e mangimi. Nel 2014, l'LNR ha organizzato una riunione con i LU e un *proficiency testing* relativo alla determinazione delle Fusarium tossine in campioni di farina di mais.

LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali

La scrapie, Encefalopatia Spongiforme Trasmissibile (EST) propria dei piccoli ruminanti e ampiamente diffusa in Italia, si è aggiunta alla BSE tra le malattie ritenute di interesse prioritario per l'UE (Regolamento (CE) 999/2001). Accanto ai test rapidi, i nuovi criteri di sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Regolamento (CE) 36/2005) prevedono la conduzione di approfondimenti analitici mirati alla caratterizzazione dei ceppi di prione e allo studio del gene della proteina prionica di tutti i casi di EST confermati. La sorveglianza della BSE nella popolazione ovi-caprina europea ha portato all'identificazione in Francia e Regno Unito dei primi casi di BSE in due capre. La normativa ha introdotto ulteriori elementi di forte novità individuando nella selezione dei caratterini resistenza genetica alle malattie da prioni l'asse portante delle strategie di profilassi e controllo di tali patologie negli ovini. È nota infatti l'esistenza di polimorfismi del gene della PrP in grado di modulare la suscettibilità/resistenza alle EST. Tale effetto è tuttavia in parte dipendente dal ceppo di agente in causa. La realizzazione dei piani di selezione genetica nei Paesi europei (Regolamento (CE) 999/2001) rappresenta una strategia innovativa e di enormi proporzioni nella gestione di una malattia trasmissibile. Tuttavia proprio in quanto ambiziosa e innovativa, tale strategia pone la necessità di accompagnare la sorveglianza ad un attento governo sanitario e ad una qualificata attività di ricerca.

Centro nazionale di riferimento per il botulismo (CNRB)

Nell'ambito delle attività di sorveglianza del botulismo umano, nel corso del 2014, il CNRB ha ricevuto 44 segnalazioni di sospetti eventi di botulismo e analizzato i campioni biologici/alimentari correlati ai casi sospetti, inviati principalmente dagli Ospedali presso i quali è stato formulato il sospetto diagnostico. Sono inoltre stati studiati sette focolai di botulismo animale che hanno coinvolto diverse specie. Nel corso del 2014 il CNRB ha collaborato con il DAV Allerta Team del Ministero della Salute per la risoluzione di un'allerta regionale, scattata in seguito ad un caso di botulismo conseguente il consumo di una zuppa di legumi e cereali di produzione industriale. Nel corso del 2014 il personale del CNRB ha fornito assistenza per il management dei casi sospetti di botulismo umano e animale a diverse strutture dell'SSN, in particolare IZS. Sono stati inoltre forniti chiarimenti sulle metodiche analitiche che il Centro mette a disposizione, nonché ceppi batterici e aliquote dell'antitossina trivalente (da utilizzare per la diagnosi dei casi di botulismo umano). Anche nel 2014 il personale del CNRB ha continuato a collaborare con le seguenti strutture dell'SSN: Centro Antiveleni della Fondazione Maugeri di Pavia; IZS del Lazio e della Toscana sezione di Roma, IZS del Piemonte, della Liguria e della Valle d'Aosta sezione Torino e Savona. Continua ad essere attiva la collaborazione scientifica con il Centro Studi Militari dell'Esercito italiano per lo studio di tecniche biomolecolari per la tipizzazione dei ceppi di clostridi produttori di tossine botuliniche e per lo studio molecolare di alcuni ceppi di *C. botulinum* mediante tecniche di *Whole Genome Sequencing* e con il quale sono attive due collaborazioni finanziate. Sono infine in atto collaborazioni scientifiche con il Dipartimento di Scienze degli Alimenti della Facoltà di Agraria dell'Università degli Studi di Teramo. Nell'ambito delle attività internazionali il CNRB collabora con l'*Integrated Toxicology Division of Medical Institute of Infectious Diseases - United States Army* (USAMRIID), Maryland – USA; ha partecipato al 3° *Proficiency Test* Internazionale: EQuATox PT BoNT 2014.Tra il personale del CNRB è stato designato dal MAE, un esperto per conto dell' ufficio per gli affari del disarmo delle Nazioni Unite, per assistere il Segretario Generale per indagini relative al presunto uso di armi chimiche, tossiche e batteriologiche. Per quanto riguarda il lavoro di ricerca il CNRB ha attivi 2 progetti di ricerca corrente finanziati, in collaborazione con IZSVE e iZSPLV; ha pubblicato 6 lavori su riviste

nazionali e internazionali; ha inoltre pubblicato le "Linee guida per la corretta preparazione delle conserve alimentari in ambito domestico", presentate al Convegno "Il botulismo alimentare in Italia: riflessioni e prospettive" presso il Ministero della Salute. Inoltre, sono stati presentati poster nel corso di convegni sia nazionali che internazionali.

LNR OGM ai sensi del Regolamento (CE) 1981/2006

Il Reparto, già nominato LNR dal Regolamento (CE) 1981/2006 è stato confermato LNR anche nel nuovo Regolamento di esecuzione (UE) 120/2014. I laboratori nazionali di riferimento OGM ai sensi della specifica normativa, costituiscono l'ENGL (*European Network GMO Laboratories*) che ha lo scopo di assistere il LCR OGM nella verifica e nella validazione dei metodi di rilevazione OGM, e svolgono funzione di supporto tecnico scientifico per l'ottimizzazione e per l'armonizzazione a livello comunitario delle analisi OGM. Le attività di supporto tecnico vengono realizzate principalmente mediante l'elaborazione di linee guida realizzate da gruppi di lavoro *ad hoc* e la partecipazione a studi di validazione inter laboratorio.

Nel 2014 abbiamo partecipato ai due meeting annuali, e collaborato alla stesura di tre documenti tecnici: *Sample Preparation Procedure* (SPP); *Method Performance Requirements* (MPR); *Detection, Interpretation and Reporting on the presence of authorised versus unauthorised materials* (DIR). Come LNR abbiamo inoltre partecipato alla validazione di quattro metodi analitici di *screening multitarget* elaborati nell'ambito del progetto di ricerca europeo GMOval (*real time PCR screening methods*) e abbiamo partecipato ad un *proficiency test* organizzato dal LCR (ILC-EURL-GMFF-CT-01/14).

Nel 2015 è prevista la pubblicazione sul sito dei tre documenti di riferimento elaborati, la validazione di metodi evento specifici e di *screening*. Inoltre verranno istituiti tre nuovi *working group ENGL: Working Group on use of digital PCR for GMO and other DNA analysis (WG-dPCR); Standing Working Group on Update of Methods (SWG-UpMeth) e Working Group on Unit of Measurement (WG-UoM)*. Verranno infine organizzati dal LCR due *proficiency test*.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014, in base a quanto previsto dal Regolamento (CE) 882/2004, gli EURL hanno fornito assistenza scientifica e tecnica alla Commissione Europea e ai LNR, organizzato test comparativi e corsi di formazione.

In merito ai LNR, nel 2014, questi hanno collaborato con gli EURL, coordinato le attività dei laboratori ufficiali nazionali, organizzato tra questi test comparativi, fornito assistenza tecnica e scientifica e trasmesso le informazioni fornite dagli EURL ai laboratori nazionali ufficiali e al Minstero della Salute, fornito supporto al Ministero della Salute per l'attuazione dei piani di controllo. Complessivamente, nel corso del 2014, sono stati analizzati dai Laboratori di Riferimento del DSPVSA, oltre 1000 campioni, mediante metodiche di analisi microbiologiche, biomolecolari, genetiche, immunologiche e chimiche.

Funzionale alle attività dei Laboratori di Riferimento, è l'operatività di un Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) conforme alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025. Nel 2011, Il DSPVSA ha ottenuto l'accreditamento per campo flessibile, consentendo in futuro una maggiore agilità nell'accesso all'accreditamento di alcune prove.

Poiché l'eccellenza scientifica costituisce il presupposto dell'attribuzione di un ruolo di riferimento e, nello stesso tempo, rappresenta il necessario sostegno della qualità delle funzioni di supporto al sistema, i Laboratori di Riferimento hanno continuato a perseguire una qualificata attività di ricerca anche nel 2014.

Sono state condotte ricerche sulla patogenesi, i meccanismi di trasmissione, i determinanti di patogenicità e l'epidemiologia di infezioni sostenute da agenti batterici, virali e da prioni,

rientranti negli ambiti di competenza dei Laboratori di Riferimento. È stata svolta attività di sviluppo di metodologie diagnostiche e profilattiche innovative per il controllo di tali agenti. Sono stati condotti studi di tipizzazione dei microrganismi al fine di definirne l'epidemiologia e il potenziale zoonotico o di trasmissione inter-specifica.

Sono inoltre proseguite le ricerche mirate a garantire la sicurezza chimica e microbiologica degli alimenti. In particolare, sono stati condotti studi volti a valutare l'esposizione di gruppi particolarmente a rischio (ad es. pazienti celiaci) alle micotossine e sviluppati metodi di analisi per i residui di farmaci, additivi e contaminanti, nonchè di OGM e micotossine negli alimenti. Nell'ambito della contaminazione microbiologica e dell'igiene degli alimenti, sono stati sviluppati strumenti diagnostici e realizzati studi di caratterizzazione di agenti batterici e virali (salmonella, vibrioni, clostridi neurotossigeni, virus enterici), nonchè ricerche volte allo sviluppo di strategie innovative di prevenzione e controllo delle mastiti bovine.

Attività programmata 2015

La funzione di riferimento tecnico-scientifico, propria degli EURL e degli LNR costituisce una delle rappresentazioni più efficaci e qualificanti di quello che dovrebbe essere il ruolo proprio dell'ISS quale organo centrale dell'SSN.

Le attività degli LNR proseguiranno nel 2015 secondo quanto previsto dalla normativa vigente e in linea con le esigenze dell'attività di sorveglianza e controllo. Tali attività comprenderanno l'assistenza e il coordinamento dei Laboratori coinvolti nel controllo ufficiale, specialmente nella gestione di emergenze di sicurezza alimentare, in merito ai metodi analitici e diagnostici, lo sviluppo e l'armonizzazione dei metodi di prova, l'organizzazione di prove valutative interlaboratorio, la produzione di materiali di riferimento, la formazione del personale dell'SSN, il supporto e la consulenza al Ministero della Salute in particolar modo per quanto riguarda la predisposizione dei piani nazionali di sorveglianza e controllo, la partecipazione ai workshop e alle prove interlaboratorio organizzate dagli EURL, la diffusione delle informazioni provenienti dagli EURL. Gli EURL, continueranno a svolgere le proprie funzioni di riferimento e coordinamento tecnico- scientifico per la Commissione Europea e gli LNR.

I Laboratori di Riferimento promuoveranno e parteciperanno a progetti di ricerca nei propri ambiti di competenza al fine di mantenere e promuovere il livello della propria autorevolezza scientifica.

Riguardo all'SGQ, proseguirà l'attività di informatizzazione e razionalizzazione dell'SGQ dipartimentale, il programma di estensione dell'accreditamento ad altre prove e verrà perseguito l'obiettivo dell'adeguamento dell'SGQ al fine di richiedere l'accreditamento dell'SPVSA come provider di prove interlaboratorio (*PT-provider*), secondo la norma ISO 17043.

Considerato il particolare interesse che riveste la copresenza della medicina umana e della medicina veterinaria presso l'ISS, appare rilevante l'attività dell'LNR per le infezioni da *E.coli* che si amplierà a comprendere il ruolo di Laboratorio di Riferimento per le infezioni umane da VTEC nell'ambito del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, effettuando la tipizzazione di stipiti di E. coli e indagini diagnostiche su pazienti con sospetto di infezione da VTEC, in particolare nei casi di sindrome emolitico uremica. Queste attività consentiranno all'Italia di partecipare alle attività di sorveglianza previste dall'EDCD per le infezioni da VTEC.

L'integrazione tra medicina umana e medicina veterinaria farà parte anche delle attività dell'LNR per la Genetica e la Caratterizzazione dei ceppi di prioni, attraverso il confronto fra isolati di malattie animali e isolati di malattie da prioni umane, nell'ambito di progetti di ricerca mirati a valutare il rischio per l'uomo delle malattie da prioni degli animali.

Analogamente, il Centro di Riferimento Nazionale per il botulismo proseguirà la sua attività di supporto diagnostico per le strutture di medicina umana e veterinaria dell'SSN; verranno

accolte le richieste di fornitura di metodiche analitiche e di materiali di riferimento per la determinazione di tossine botuliniche e clostridi produttori di tossine botuliniche e verrà condotto un programma di formazione del personale delle strutture di medicina umana e veterinaria dell'SSN coinvolte nel controllo e nella diagnosi di laboratorio dei casi di botulismo.

Il complesso delle attività che verranno svolte dai Laboratori di Riferimento nell'interfaccia uomo/animale saranno programmate di concerto con il Reparto di Epidemiologia Veterinaria e Analisi del Rischio al fine di impiegare i dati prodotti per indagare il reale impatto delle varie patologie, i fattori di rischio in causa e l'efficacia delle misure di controllo.

Lotta al doping sportivo

La Legge sulla "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping" prevede che la tutela sanitaria delle attività sportive spetti al Ministero della Salute e che il doping diventi reato penale. La Legge attribuisce al Ministero della Salute i seguenti compiti: a) stabilire e aggiornare per decreto le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite; b) istituire la commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD), presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento. Con Decreto del 13 aprile 2001 (*Gazzetta Ufficiale* 8 maggio 2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l'esercizio della vigilanza da parte dell'ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell'attività sportiva. L'Istituto procede alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia nei controlli antidoping stabiliti dalla CVD.

Resoconto attività 2014

In base all'accordo di collaborazione tra l'ISS e la CVD, si elencano le attività riguardo al doping:

- è proseguito l'aggiornamento del Reporting System Doping-Antidoping comprendente l'archiviazione di avvenimenti connessi al doping e la produzione di Report;
- nel corso dei mesi gennaio-dicembre 2014 sono state effettuate 56 visite ispettive, sul territorio nazionale, da parte degli ispettori dell'ISS incaricati di verificare le modalità di esecuzione dei prelievi antidoping al fine di effettuare il programma di vigilanza per l'attuazione dei controlli di cui all'art. 1 del DM 13 aprile 2001;
- è proseguita l'attività di analisi farmaco-tossicologiche di integratori alimentari utilizzati in ambito sportivo e mappatura nazionale dell'offerta;
- si è concluso il progetto Sistema nazionale di Allerta doping con la pubblicazione di un report;
- si è concluso il progetto 10-100-1000 che ha realizzato un'indagine sugli atleti olimpionici e il loro uso di integratori alimentari e ha distribuito depliant di sensibilizzazione sull'uso degli integratori e dei prodotti alimentari nello sport.

Attività programmata 2015

Proseguimento di tutte le attività già in convenzione (tra le principali la vigilanza, il *reporting system*, l'analisi farmaco tossicologiche in collaborazione con i NAS).

Verranno proposti nuovi corsi di formazione per gli ispettori investigativi antidoping.

Verrà organizzato il Convegno "La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta al doping".

Verrà realizzato un progetto sul passaporto biologico.

Verrà proseguita l'attività ispettiva dell'ISS sui controlli antidoping del Ministero della Salute.

OKkio alla salute

OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza dello stato ponderale dei bambini tra sei e dieci anni e fattori ad esso associati (alimentazione, attività fisica, sedentarietà, fattori familiari e scolastici), promosso dal Ministero della Salute/CCM in collaborazione con il MIUR e coordinato dall'ISS in collaborazione con le Regioni. È il primo monitoraggio condotto sulla popolazione in età evolutiva, con strumenti e parametri uniformi, in accordo con La WHO, in grado di fornire l'esatto quadro del fenomeno in Italia. La raccolta dei dati è effettuata da operatori dell'SSN appositamente formati (più di 1000 in tutta Italia) sulla base di un protocollo condiviso; per le misurazioni antropometriche (peso e altezza) sono stati utilizzati gli stessi modelli di bilance e stadiometri in tutte le regioni.

Alla prima raccolta dati, effettuata nel 2008, hanno partecipato tutte le regioni (tranne le PA di Trento e Bolzano, che l'hanno effettuata nel 2009, e la Lombardia che ha partecipato con la sola ASL Città di Milano), che hanno raccolto dati su un campione di 45.590 bambini, appartenenti a 2.610 classi terze delle scuole primarie, sia statali che paritarie. Sono stati, inoltre, compilati questionari da 46.469 genitori e da 2.461 insegnanti e dirigenti scolastici. I tassi di rifiuto sono stati molto bassi: 3,4% a livello nazionale.

Alla seconda raccolta, effettuata nel 2010, hanno partecipato tutte le regioni (la Lombardia con la sola ASL di Milano), con un totale di 42.155 bambini (tasso di rifiuto 3,2%) e 43.999 genitori.

Nel 2012 si è svolta la terza raccolta dati con 46.492 bambini e 48.682 genitori, distribuiti in tutte le regioni italiane, inclusa la Lombardia che per la prima volta ha aderito alla sorveglianza con tutte le Asl (tasso di rifiuto 3,1%).

La quarta raccolta si è svolta nel 2014. Hanno partecipato tutte le regioni, con un totale di 48.426 bambini e 50.638 genitori (solo il 3,4 % dei genitori ha rifiutato l'adesione dei figli). I dati del 2014 confermano livelli preoccupanti di eccesso ponderale, con percentuali più alte nelle regioni del sud e del centro. Tuttavia si evidenzia nel tempo una progressiva diminuzione della prevalenza sia di sovrappeso che di obesità. Infatti per il sovrappeso si è passati dal 23,2% di bambini di otto-nove anni della prima raccolta a 22,9% nel 2010 a 22,1% nel 2012 e 20,9% nel 2014. Per l'obesità la prevalenza è diminuita da 12,0% nel 2008 a 11,1% nel 2010, 10,2% nel 2012 e 9,8% nel 2014. L'eccesso ponderale (sovrappeso+obesità) risulta leggermente più alto tra i maschi e diminuisce col crescere dell'istruzione della madre.

Molto frequenti sono risultate anche abitudini alimentari scorrette e stili di vita sedentari, con leggeri miglioramenti nel tempo. L'8% dei bambini non consuma la prima colazione e il 31% non fa una colazione qualitativamente bilanciata. Solo il 48% di bambini consuma un'adeguata merenda a metà mattina, il 25% dei genitori dichiara che i propri figli non consumano quotidianamente frutta e verdura e che il 41% dei bambini assume quotidianamente bevande zuccherate e/o gassate (cola, aranciata, tè, succhi di frutta).

Anche i valori dell'inattività fisica e dei comportamenti sedentari, pur mostrando un miglioramento, permangono elevati: il 16% dei bambini non ha svolto attività fisica il giorno precedente l'indagine, il 18% pratica sport per non più di un'ora a settimana, il 42% ha la TV

nella propria camera, il 35% guarda la TV e/o gioca con i videogiochi più di due ore al giorno e solo un bambino su quattro si reca a scuola a piedi o in bicicletta

In letteratura è noto che i genitori spesso tendono a sottostimare lo stato ponderale dei propri figli; ciò trova conferma anche nelle rilevazioni di OKkio alla SALUTE. Dai dati 2014, come nel passato, emerge che, tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, il 38% ritiene che il proprio figlio sia sotto-normopeso e solo il 29% pensa che la quantità di cibo da lui assunta sia eccessiva. Inoltre, solo il 41% delle madri di bambini fisicamente poco attivi ritiene che il proprio figlio svolga poca attività motoria.

Grazie alla partecipazione attiva dei dirigenti scolastici e degli insegnanti, sono stati raccolti dati in 2.408 plessi di scuole primarie italiane, relativamente alla struttura degli impianti, ai programmi didattici, alle iniziative di promozione della sana nutrizione e dell'attività fisica degli alunni. È emerso che il 74% delle scuole possiede una mensa; il 55% prevede la distribuzione per la merenda di metà mattina di alimenti salutari (frutta, yogurt, ecc.); il 54% delle scuole prevede lo svolgimento di attività motoria extracurricolare. Inoltre, solo 1 scuola su 3 ha coinvolto i genitori in iniziative favorenti una sana alimentazione e in quelle riguardanti l'attività motoria.

Nel 2014 sono state raccolte anche informazioni su altri importanti indicatori di salute dei bambini. I principali risultati ottenuti sono: il 18% dei bambini ha dichiarato di non essersi lavato i denti prima di andare a letto la sera precedente l'indagine; il 12% dei bambini, secondo quanto dichiarato dai genitori, dorme meno di 9 ore in un normale giorno feriale; il 19% dei bambini indossa gli occhiali da vista; il 21% dei dirigenti scolastici o loro delegati ha affermato di aver avuto "a volte" difficoltà nel far rispettare il divieto del fumo negli spazi aperti della propria scuola.

Il sistema di sorveglianza attualmente prevede una raccolta biennale (in accordo alla WHO passerà ad essere triennale dal 2016) e partecipa al progetto della WHO-Regione Europea *Childhood Obesity Surveillance Initiative* (COSI). OKkio alla SALUTE permette di monitorare nel tempo la prevalenza di obesità nei bambini e altri aspetti importanti della loro salute, di evidenziare le disuguaglianze geografiche e sociali e di promuovere interventi di prevenzione.

Resoconto attività 2014

Durante il 2014 si sono svolte le seguenti attività:

- pubblicazione dei risultati della terza raccolta dati in un Rapporto ISTISAN e in pubblicazioni nazionali e internazionali;
- realizzazione della quarta raccolta dati di OKkio alla SALUTE in tutte le regioni e nelle PA di Trento e Bolzano;
- diffusione dei materiali per la comunicazione nelle scuole partecipanti alla quarta raccolta dati;
- controllo dei dati e analisi preliminari dei risultati della quarta raccolta dati;
- preparazione dei file con i dati regionali;
- partecipazione al progetto COSI, con incontri per il confronto con gli altri Paesi partecipanti e invio del file relativo alla terza raccolta dati;
- organizzazione di incontri con i referenti regionali e con i componenti del comitato tecnico;
- diffusione dei risultati attraverso convegni.

Attività programmata 2015

Sono previste le seguenti attività:

- Organizzazione di un convegno nazionale di presentazione dei risultati della quarta raccolta dati.
- Preparazione di una sintesi con i dati nazionali delle quarta raccolta per la diffusione dei risultati in ambito del convegno.
- Pubblicazione della revisione della letteratura scientifica sugli interventi effettuati nella scuola per la prevenzione dell'obesità nei bambini.
- Analisi dei dati relativi alla quarta raccolta dati di OKkio alla SALUTE, anche in confronto con i dati raccolti nel 2008-9, nel 2010 e nel 2012.
- Partecipazione al progetto europeo COSI.
- Preparazione dei file con i dati regionali e aziendali e loro invio alle Regioni e ASL con campioni rappresentativi.
- Preparazione di un modello di report per la diffusione dei risultati a livello locale agli operatori sanitari.
- Preparazione di un modello di report per la diffusione dei risultati a livello locale agli insegnanti.
- Svolgimento di attività per la diffusione dei risultati (partecipazione a convegni, preparazione di pubblicazioni divulgative e scientifiche).
- Modifiche nei questionari per la quinta raccolta dati e del software di inserimento dati.
- Incontri con i referenti regionali e con i componenti del comitato tecnico di OKkio alla SALUTE.
- Formazione degli operatori dell'SSN coinvolti nel sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE per l'effettuazione della quinta raccolta.
- Partecipazione a progetti europei per la prevenzione dell'obesità nei bambini.

Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia

Le conseguenze della carenza nutrizionale di iodio costituiscono ancora oggi un grave problema sanitario e sociale che interessa un numero elevato di persone se si pensa che circa 400 milioni di Europei e cinque-sei miloni di Italiani ancora esposti alla carenza nutrizionale di iodio. La strategia raccomandata dalla WHO a livello mondiale per l'eradicazione dei disturbi da carenza iodica è quella di utilizzare come veicolo il sale alimentare arricchendolo delle opportune quantità di iodio. Tale scelta è giustificata dal fatto che il sale è un alimento consumato da quasi tutta la popolazione e il suo consumo è stabile. Inoltre, risulta un prodotto alimentare sul quale è possibile attuare efficacemente programmi di sorveglianza nei diversi punti critici del sistema di produzione e distribuzione.

L'emanazione nel marzo del 2005 della Legge n. 55 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica" mette a disposizione a livello nazionale un importante strumento legislativo volto a ridurre la frequenza dei disordini derivanti della carenza di iodio. La normativa prevede, infatti, una serie di misure volte a promuovere il consumo di sale arricchito su tutto il territorio nazionale, quali la presenza obbligatoria di sale arricchito con iodio nei punti vendita, la fornitura del sale comune soltanto su specifica richiesta dei consumatori, l'uso di sale arricchito di iodio nella ristorazione

collettiva e la possibilità di utilizzazione nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari.

A supporto dello strumento legislativo è stato attivato un idoneo piano di monitoraggio su scala nazionale in grado di garantire la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione previsto dalla Legge n.55/2005. Infatti, in virtù dell'Intesa Stato-Regioni del 26 febbraio 2009 (*Gazzetta Ufficiale* n. 75 del 31/3/2009), è stato istituito presso l'ISS l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI) che ha il compito di coordinare attività finalizzate alla verifica periodica dell'efficienza e dell'efficacia della iodoprofilassi e al monitoraggio di eventuali effetti avversi conseguenti all'uso generalizzato di sale arricchito di iodio nella popolazione. In accordo con le linee guida della WHO, l'efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di raggiungere la popolazione e quindi di migliorarne l'apporto iodico, viene valutata attraverso l'analisi dei dati di consumo annuale di sale iodato, del contenuto di iodio nelle confezioni immesse sul mercato e, infine, attraverso la determinazione della ioduria in campioni di bambini in età scolare rappresentativi della popolazione generale. Diversamente, l'efficacia della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di produrre un effetto positivo sulla popolazione in termini di riduzione di alcune patologie, viene valutata attraverso l'analisi dei dati del TSH neonatale, che rappresenta un indicatore biologico molto sensibile alla carenza nutrizionale di iodio e che, grazie allo screening neonatale di massa per l'ipotiroidismo congenito, viene determinato in tutti i neonati italiani. L'efficacia della iodoprofilassi è anche valutata verificando l'attesa riduzione di alcune patologie da carenza iodica quali il gozzo, attraverso la realizzazione di specifiche indagini epidemiologiche sul territorio, e alcune forme di ipotiroidismo congenito grazie al contributo che viene fornito dal Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti coordinato dall'ISS. Infine viene valutata anche l'occorrenza di eventuali effetti indesiderati della iodoprofilassi, quale l'ipertiroidismo. È prevista, inoltre, un'attività di sostegno alla campagna di informazione sull'uso di sale arricchito di iodio presso la popolazione e un'attività di formazione degli operatori dell'SSN nell'ambito della prevenzione dei disordini da carenza iodica.

L'OSNAMI oltre a svolgere una attenta attività di monitoraggio su scala nazionale rappresenta anche un potente strumento epidemiologico che può contribuire ad aumentare le conoscenze su:

- aspetti ancora poco conosciuti relativi all'intake di iodio a livello di popolazione nel nostro Paese, considerando che il fabbisogno giornaliero di iodio stimato dalla WHO risulta variabile in funzione dell'età (adult 150 microg/die; bambin 90 microg/die) e della condizione fisiologica (gravidanza: 250 microg/die);
- aspetti controversi riguardanti l'utilizzo di alcuni marcatori biologici nel monitoraggio della iodoprofilassi. Relativamente a quest'ultimo punto, è stata messa in discussione da alcuni autori la robustezza del TSH neonatale rilevato allo screening, quale indicatore biologico sensibile della carenza nutrizionale di iodio nella popolazione neonatale;
- evidenze contrastanti relative alla possibile associazione tra iodoprofilassi e incremento dell'autoimmunità tiroide-specifica, associazione che oggi viene riportata in alcuni Paesi (es. Cina e Brasile), ma non in altri (es. Svizzera, Marocco, USA).
- Attualmente l'OSNAMI lavora in stretta collaborazione con il Ministero della Salute per l'ottimizzazione dell'adesione, da parte delle Regioni, al nuovo PNP 2014-2018, approvato con l'Intesa Stato-Regioni del 13 novembre 2014, che ha incluso tra gli obiettivi di interesse strategico per il Paese la "riduzione dei disordini da carenza iodica".
- Le strutture dell'ISS che attualmente partecipano alle attività dell'Osservatorio sono: il Dipartimento BCN, cui è affidato il coordinamento, il Dipartimento SPVSA e il CNESPS.

Resoconto attività 2014

Relativamente all'attività di monitoraggio, si è provveduto alla stesura del primo rapporto nazionale sullo stato nutrizionale iodico della popolazione italiana che ha visto la collaborazione dei 19 Osservatori Regionali per la Prevenzione del Gozzo attivi sul territorio. I dati di monitoraggio riportati nel rapporto, pur evidenziando un miglioramento dell'assunzione di iodio a livello di popolazione rispetto al passato, hanno confermato il persistere in Italia di una carenza iodica che, seppure non severa, determina ancora un'alta frequenza di gozzo e di altri disordini correlati. Sempre nell'ambito dell'attività di monitoraggio, è stato completato lo studio finalizzato a verificare il grado di conoscenza e l'appropriatezza della pratica clinica, nell'ambito della prevenzione dei disordini da carenza iodica, in un campione rappresentativo di medici di medicina generale e di pediatri di libera scelta. Lo studio ha messo in evidenza lo scarso grado di conoscenza dei medici intervistati relativamente all'esistenza del programma di iodoprofilassi in Italia, evidenziando la necessità di una profonda azione di formazione della classe medica sui temi relativi alla prevenzione dei disordini da carenza iodica. È stato, inoltre, completato lo studio finalizzato a verificare l'impatto dell'utilizzo di 5 gr di sale iodato/die sul raggiungimento del fabbisogno quotidiano di iodio, considerando che i 5 gr di sale/die rappresentano la quantità raccomandata dalla WHO per la prevenzione delle malattie cardiovascolari e dell'ipertensione, che nel nostro Paese il livello di iodazione del sale è di 30 mg iodio/Kg sale, e che il fabbisogno per un adulto è di 150 mg/die mentre per i bambini varia tra i 90 e i 120 mg/die in funzione dell'età. I risultati ottenuti hanno chiaramente mostrato che nel nostro Paese il livello di iodazione del sale utilizzato insieme ai consumi alimentari tipici della popolazione italiana garantiscono il successo dei due programmi di prevenzione (iodoprofilassi e riduzione del consumo di sale) per i quali deve essere prevista un'azione congiunta di promozione. È continuata, inoltre, la collaborazione con i medici dei Servizi per l'Igiene degli Alimenti e la Nutrizione (SIAN) delle ASL territoriali, nell'ambito del progetto CCM "OKKIO alla Ristorazione Collettiva". Il progetto, che ha visto il coinvolgimento di sei Regioni (Campania, Emilia-Romagna, Lazio, Marche, Sicilia, Veneto), prevede la promozione dell'uso del sale iodato nella ristorazione collettiva (mense scolastiche, aziendali, ospedaliere). Tale iniziativa si sta rivelando efficace per agire, con costi contenuti, su ampie fasce di popolazione target, quali bambini in età scolare e donne in età fertile, per i quali l'esposizione alla carenza nutrizionale di iodio anche lieve rappresenta un grave rischio. È stato infine eseguito l'aggiornamento del sito web dell'OSNAMI e realizzata la sesta edizione de congresso nazionale su "La iodoprofilassi in Italia".

Attività programmata 2015

L'attività dell'OSNAMI prevista per l'anno 2015 includerà:

- la prosecuzione del programma di monitoraggio, pianificato in accordo con le linee guida della WHO, in Regioni selezionate del Paese;
- la prosecuzione della collaborazione con la Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione del Ministero per l'ottimizzazione dell'adesione, da parte delle Regioni, al nuovo Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018;
- il completamento dello studio finalizzato alla valutazione di un possibile ruolo protettivo di un adeguato *intake* di iodio in soggetti esposti a pesticidi ad accertata azione tireostatica, quali gli etilenbisditiocarbamati;
- la prosecuzione delle attività di formazione per medici di medicina generale, pediatri, endocrinologi, e ginecologi, in collaborazione con le società scientifiche di riferimento (Società Italiana di Endocrinologia, SIE; Società Italiana di Endocrinologia e

Diabetologia Pediatrica, SIEDP; Associazione Italiana Tiroide, AIT; Associazione Ginecologi Consultoriali, AGICO);
- l'aggiornamento del sito web dell'OSNAMI.

Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga

L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga (OssFAD) mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN e raccomandate dalla WHO e dall'UE. L'Osservatorio attua programmi per il controllo e la promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro e individua i modelli operativi più efficaci per la promozione degli stili di vita sani. L'Osservatorio promuove sia progetti di ricerca che d'intervento, tale attività è resa possibile grazie anche all'équipe multidisciplinare (biologi, chimici farmaceutici, psicologi, tecnici di laboratorio e amministrativi) che costituisce l'Osservatorio.

L'Osservatorio in questi anni ha:
- organizzato Convegni sul fumo e sul doping;
- fornito servizi di Telefono Verde, anonimi e gratuiti, su fumo, alcol, droga, doping;
- realizzato e aggiornato periodicamente il sito web www.oss.it/ofad mettendo a disposizione una copiosa documentazione scientifica e divulgativa realizzata dall'OssFAD e da altre istituzioni;
- censito e aggiornato ogni anno la rete dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo);
- realizzato e distribuito materiali didattici sulla prevenzione delle dipendenze;
- organizzato corsi di formazione rivolti ad operatori socio-sanitari;
- realizzato materiali formativi sulle dipendenze dedicati agli operatori socio-sanitari (linee guida, manuali formativi, ecc.).

Le attività dell'Osservatorio hanno ottenuto un favorevole impatto negli operatori sanitari, nella popolazione e in generale nei mezzi di comunicazione.

Le finalità dell'Osservatorio sono ancora attuali e si ritiene importante attuare progetti di prevenzione e promozione della salute in particolare rivolti ai giovani in collaborazione con varie istituzioni (la Presidenza del Consiglio dei Ministri, Ministero della Salute) nei settori fumo, alcol, droga e doping.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 l'OssFAD ha organizzato il Convegno Nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale" giunto ormai alla XVI edizione in occasione della Giornata Mondiale senza Tabacco 2014.

Ampio spazio è stato dato all'aggiornamento del sito web dell'OssFAD (www.iss.it/ofad). Il sito web mette a disposizione degli utenti una grande quantità di materiale sul tema delle dipendenze.

Il Telefono Verde contro il Fumo (TVF) e il Telefono Verde Alcol (TVAl) hanno continuato le proprie attività: divulgazione delle informazioni scientifiche sugli effetti prodotti dal tabacco e dall'alcol, sulle terapie possibili e sugli aspetti legislativi.

È proseguito l'aggiornamento dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo) che ha permesso di organizzare una banca dati che è stata pubblicata sul sito www.iss.it/ofad. Tale aggiornamento è stato messo on line sul sito www.iss.it/ofad.

È proseguita la distribuzione dei materiali didattici e informativi agli operatori socio-sanitari.

È stato attivato il Numero Verde dell'OssFAD con la finalità di fornire informazioni sulle attività dell'Osservatorio.

È stato realizzato, in collaborazione con il San Camillo, il follow-up dello studio sperimentale di valutazione dei metodi per la disassuefazione del tabagismo dei giovani. I risultati sono stati pubblicati in un volume "I giovani e il fumo di tabacco".

È stata svolta un'indagine sui nuovi consumi giovanili (14-35 anni) su un campione di 2.500 soggetti; un'indagine sulla percezione dei giovani (18-35) della pericolosità di alcuni fattori distrattivi alla guida.

È stata diffusa una campagna di disassuefazione dal fumo diretta ai giovani minorenni (13-17 anni) con spot radiotelevisivi, creatività stampa e banner per Internet.

È stata realizzata e diffusa una campagna per i giovani (18-35) con spot radiotelevisivi, creatività stampa e banner per internet sulla pericolosità di alcuni fattori distrattivi alla guida.

È partito il progetto "Diritto di giovani alla salute ad alla cittadinanza - azioni di informazione e studio delle modalità di prevenzione per i giovani cittadini e non cittadini italiani" che approfondisce le tematiche delle malattie sessualmente trasmissibili e dei disturbi alimentari. Il progetto aggiorna e approfondisce un sito web www.chiediloqui.it con applicazioni per smartphone, chat con esperti della materia e un telefono verde per i disturbi alimentari, gestito in collaborazione con il centro DCA di Todi della ASL Umbria.

Attività programmata 2015

Le attività programmate per il 2015 sono:

- organizzazione del XVII Convegno Nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale" in occasione della Giornata Mondiale senza Tabacco promossa dalla WHO e Convegno Nazionale dal titolo "La Tutela della Salute nelle attività sportive e la lotta al doping";
- il proseguimento delle attività del Telefono Verde contro il Fumo, Telefono Verde Alcol, Droga, Telefono Verde Doping e del Numero Verde dell'OssFAD e creazione di un sistema di sorveglianza nazionale sul tabagismo;
- realizzazione di nuovi materiali rivolti alla popolazione generale di informazione sui Servizi di Telefono Verde;
- aggiornamento dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo);
- aggiornamento continuo del sito web www.iss.it/ofad;
- continua attività di ricerca sui nuovi consumi giovanilie dei comportamenti indotti dall'assunzione di integratori, alcol, *energy drink*, *smart drug* e sostanze psicotrope;
- proseguimento dell'attività di collaborazione per le politiche sull'alcol con la WHO;
- proseguimento della collaborazione tra l'OssFAD e il Gruppo editoriale Cochrane su Droga e Alcol che si è dimostrata, nel corso degli anni, assai fruttuosa dal punto di vista scientifico;
- realizzazione di un progetto "Diritto alla salute" rivolto ai giovani sulle tematiche dei disturbi alimentari, delle malattie sessualmente trasmissibili e un focus sull'immigrazione.
- studio della problematica del gioco d'azzardo, in particolare con la reazione di un sistema di sorveglianza nazionale.

Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISSai sensi delle direttive comunitarie

L'ISS svolge da alcuni anni una attività di certificazione per il rilascio del marchio CE sui DM ai sensi delle direttive comunitarie 90/385/CEE il cui campo di applicazione sono i DM impiantabili attivi e 93/42/CEE il cui campo di applicazione sono i DM diversi da quelli regolamentati dalla direttiva 90/385, quindi tutti gli altri dispositivi, fatta eccezione per i diagnostici *in vitro,* per i quali è stata emessa un'apposita direttiva comunitaria. Questa attività è svolta dall'ISS in qualità di organo tecnico del Ministro della Salute in seguito alla designazione dell'ISS presso la Commissione UE quale Organismo Notificato (ON 0373) dall'Autorità Competente Italiana (Ministero della Salute) a fronte del recepimento delle direttive europee 90/385/CEE e 93/42/CEE.

La proposta di progetto speciale, nata su richiesta dell'allora Direttore del Dipartimento TES, intende razionalizzare l'attività già espletata in origine nella condizione strutturale dei laboratori, prima della riorganizzazione proposta dal nuovo statuto dell'ISS. Il progetto si propone così di affrontare la riorganizzazione procedurale delle attività in oggetto, al fine di recepire gli orientamenti internazionali più recenti, garantire che l'ISS possa utilmente affrontare l'esplosione del mercato dei DM attualmente in essere e creare un modello di sistema organizzativo aderente alle responsabilità legali che detta attività comporta. Ciò è ulteriormente rafforzato dalla prossima introduzione del nuovo Regolamento Europeo sui DM, che non necessiterà di un recepimento nella legislazione nazionale, come avvenuto finora per le direttive comunitarie rilevanti.

Particolare attenzione verrà posta agli aspetti economici, infatti la proposta contempla l'adesione all'orientamento recentemente indicato dal Ministero della Salute riguardante la collaborazione tra enti sia pubblici che privati, orientata a raggiungere l'autogestione finanziaria se non l'attivo finanziario, l'incremento dell'attività in termini di efficienza e apertura di nuove linee di certificazione di prodotto, con un ritorno in termini di prestigio e di visibilità dell'ISS. Il progetto prevede, sulla base degli aggiornamenti comunitari in corso, fasi di studio conseguenti l'emanazione di nuovi dispositivi legislativi e la modellazione preliminare delle attività che dovrebbero dar luogo a laboratori dedicati a famiglie tipologiche di DM, cui segue un piano di progetto strutturale per l'implementazione effettiva. Per la realizzazione del progetto è auspicabile l'interazione tecnico-scientifico-amministrativa con i ruoli chiave (*key people*) impegnate sulle tematiche oggetto dell'attività in ISS.

Trasferibilità

Le esperienze frutto del progetto permetteranno a questa amministrazione di ottenere percorsi tecnico amministrativi definiti per questa attività e di continuare la collaborazione già in essere con enti quali AIFA ed EMEA così come richiesto dalla direttiva comunitaria in materia di DM con farmaco ancillare (si ricorda a tale proposito la collaborazione con AIFA nel corso di un recente iter di certificazione per un prodotto considerato innovativo a livello internazionale); tutte le realizzazioni che saranno poste in essere potranno essere prese in considerazione per future necessità organizzative di altri dipartimenti. Si è così progettato e redatto un manuale di qualità e un nuovo corpo procedurale per le attività di certificazione, facendo uso sia delle esperienze già poste in essere presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica, sia da esperienze gestionali realizzate presso altri dipartimenti, e sia del contributo di privati accreditati, al fine di garantire l'aggiornamento della documentazione di

accreditamento del Dipartimento TES, con modularità. Si è definita una procedura per l'immissione dei certificati CE emessi dall'ON ISS – sezione dipartimento TES nell'apposito database gestito dal Ministero della Salute. Infine si auspica che il SIDBAE dell'ISS possa fornire una piattaforma informatica (ad es. rete intranet dedicata) comprensiva di programmi appropriati per la tipologia delle pratiche da espletare e la qualità del lavoro di tutti i colleghi coinvolti, così come l'Archivio dell'ISS possa dar corso a procedure immediate relativamente all'archiviazione della documentazione e della corrispondenza in uscita ed entrata, specie a fronte di quanto richiesto dalle correnti disposizioni legislative in materia di invio elettronico dei certificati all'interno del costituendo database europeo.

Resoconto attività 2014

Le attività svolte nel 2014 sono state le seguenti:
- redazione di un sistema di qualità completo per le attività di certificazione dell'ON ISS - sezione del dipartimento TES, comprensivo delle procedure degli allegati al momento non supportati dalla sezione, con esperti interni ed esterni;
- aperta la nuova linea di prodotto (acceleratori lineari per l'oncologia) utilizzando una Commissione per la Valutazione della Sperimentazione Clinica in Adroterapia per supportare il percorso di certificazione del centro CNAO di Pavia, un importante centro, unico in Italia e con pochi esempi simili a livello internazionale, come dispositivo appartenente alla classe IIb;
- stabilizzazione dei laboratori di prova tematici che si occupano di DM.
- aggiornamento tariffario per le nuove linee di prodotto.

Attività programmata 2015

Le attività previste nel 2015 sono le seguenti:
- Definizione della nuova struttura organizzativa dell'attività richiesta dal nuovo regolamento europeo 920/2013 relativo alla designazione e alla sorveglianza degli organismi notificati a norma della direttiva del Consiglio 90/385/CEE sui dispositivi medici impiantabili attivi e della direttiva 93/42/CEE del Consiglio sui dispositivi medici ai fini della conferma della autorizzazione e notifica.
- Preparazione dei supporti documentali e modulistica conseguenti le innovazioni nel sistema di Qualità.
- Rinnovo dell'organigramma emesso da parte del Direttore di Dipartimento.

Piattaforma Italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER)

L'infezione da virus dell'epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV) è un'epidemia globale, silenziosa, con una stima degli infetti nel mondo di circa 130-150 milioni di persone. Secondo i dati della WHO, l'infezione da HCV colpisce centinaia di milioni di persone, spesso inconsapevoli della malattia, caratterizzata da una lunga latenza prima di manifestarsi in forma cronica. L'HCV è una delle principali cause di malattia cronica del fegato ed è considerato l'ottavo *big killer* al mondo, responsabile di quasi un milione e mezzo di morti all'anno causate da complicanze quali insufficienza epatica ed epatocarcinoma (HCC).

L'Italia è il Paese europeo con il maggior numero di persone affette da infezione cronica da HCV e decessi per HCC, che rappresenta la quinta causa di morte per tumore. La prevalenza d'infezione da HCV è fortemente associata all'area geografica e all'età raggiungendo punte particolarmente elevate nella popolazione anziana di alcune regioni del Sud.

La terapia dell'infezione cronica da HCV fino al 2011 consisteva nell'utilizzo della combinazione di interferone peghilato (PEG-IFN) e ribavirina (RBV). Tale terapia ha portato ad una risposta virologica sostenuta (SVR) in circa il 40-60% dei pazienti. La scoperta dei farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) ha segnato una vera rivoluzione nella terapia anti-HCV e la disponibilità di DAA di seconda generazione ha straordinariamente cambiato la prognosi dell'epatite cronica C. L'obiettivo finale e ideale dell'introduzione dei nuovi farmaci sarà probabilmente quello di ottenere regimi terapeutici semplificati (una pillola al giorno); somministrabili esclusivamente per via orale; senza interferone/ribavirina; che agiscano su tutti i genotipi virali; che siano sicuri e ben tollerati; che non inducano resistenze; efficaci anche in pazienti "difficili da trattare"; che non abbiano bisogno di essere "guidati" dalla risposta iniziale; che rendano possibile raggiungere una risposta virologica sostenuta in tempi brevi; con possibilità di eradicazione completa di HCV nel 100% dei casi.

La vera rivoluzione dei DAA di seconda generazione sarà quella di portare all'eradicazione completa dell'HCV, bloccando così la progressione della malattia verso cirrosi e HCC, riducendo di conseguenza sia la morbidità e la mortalità che i costi diretti e indiretti che queste complicanze comportano.

Tuttavia, il raggiungimento di tali obiettivi è legato non soltanto alla qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci, ma anche alla capacità di sviluppare percorsi di ricerca appropriati che ne valutino il loro impatto nella pratica clinica reale.

Malgrado le ottime aspettative di efficacia riportate dagli studi clinici, il principale ostacolo all'utilizzo su ampia scala dei nuovi DAA è rappresentato dall'insostenibilità per l'SSN, a causa dei costi elevati e dall'alto numero di pazienti che ne avrebbebisogno. Pertanto, è necessaria una programmazione nell'utilizzo di queste nuove terapie che definisca le priorità di intervento. L'attuale approccio è rappresentato dalla selezione di pazienti da trattare in base alla gravità della patologia. La modulazione di accesso, che assicuri progressivamente a tutti i pazienti la terapia anti-HCV, richiede una stima più precisa del numero dei pazienti a diverso grado di progressione della malattia, una valutazione degli effetti a lungo termine delle terapie antivirali, sia nei pazienti con epatite di grado lieve o moderato senza cirrosi che in pazienti con cirrosi iniziale o avanzata.

Sulla base di queste considerazioni, nel 2012 è stata creata la Piattaforma Italiana per lo Studio delle Epatiti Virali (PITER), un progetto di ricerca nato dalla collaborazione tra l'ISS, l'Associazione Italiana dello Studio di Fegato (AISF) e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT).

La piattaforma PITER ha promosso, come sua attività prioritaria, lo studio osservazionale di coorte PITER-HCV al fine di sviluppare sia attività formative che di ricerca (traslazionale e clinica) nell'ambito delle epatiti virali.

Tale studio, prospettico e multicentrico, ha come obiettivo quello di valutare l'impatto a lungo termine dei nuovi DAA nella storia naturale e negli outcomes dell'infezione da HCV nella pratica clinica reale. Questo contribuirà all'ottimizzazione dei protocolli terapeutici e all'equità nella cura anti-HCV.

Gli obiettivi specifici dello studio di coorte sono i seguenti:

- ottenere dati necessari all'utilizzo dei nuovi farmaci DAA in pratica clinica, per poter guidare con delle evidenze scientifiche le politiche farmaceutiche, in modo da assicurare l'equità della cura dei pazienti affetti da infezione cronica da HCV;

– costruire una piattaforma di dati sui cui formulare ipotesi sull'impatto economico e sociale della terapia dell'epatite C cronica con i nuovi farmaci DAA di seconda generazione.

Lo studio PITER-HCV è coordinato dall'ISS in collaborazione con AISF e SIMIT ed è diretto da un Comitato Esecutivo e un Comitato Scientifico, rappresentati da scienziati italiani di alto livello nazionale e internazionale nel campo di gestione, diagnosi e terapia dei pazienti affetti da epatopatie virali. La grande forza scientifica di questo studio è rappresentata da una rete di più di 100 Centri Clinici distribuiti su tutto il territorio nazionale (Rete Collaborativa dei Centri Clinici PITER). Sono inclusi nello studio tutti i pazienti con infezione da HCV che giungono consecutivamente all'osservazione presso i Centri Clinici partecipanti allo studio PITER in un determinato arco temporale, che non siano in trattamento al momento dell'arruolamento.

Attraverso la creazione di una coorte prospettica di almeno 10.000 pazienti, si vogliono valutare nel lungo tempo e su numeri importanti, non solo gli aspetti di efficacia e tollerabilità delle terapie future, ma anche analizzare aspetti legati alla qualità della vita dei pazienti. A partire dalla coorte, potranno essere disegnati e realizzati studi strategici, di ricerca traslazionale e farmacoeconomica. L'ISS potrà, attraverso questo progetto, e come già avvenuto per l'HIV/AIDS, porsi come grande istituzione in grado di mettere insieme le grandi competenze che esistono nel Paese, coordinare la ricerca nazionale sulle epatiti e farla ulteriormente crescere a livello europeo e internazionale.

Resoconto attività 2014

Durante il 2014, con il contributo degli esperti dei centri partners di questo progetto, sono state progettate e messe in opera le cartelle elettroniche (eCRF) per la raccolta dei dati clinici nello studio. Sono stati preparati i manuali delle procedure previste dal protocollo dello studio e il manuale d'uso della piattaforma informatica e una serie di FAQ per facilitare i Centri Clinici nella gestione dello studio.

Prima dell'apertura ufficiale degli arruolamenti, si è proceduto con l'addestramento clinico e informatico delpersonale dedicato all'attività di monitoraggio dello studio, che avverrà principalmente da remoto, e del personale della segreteria tecnico-scientifica che segue le varie attività dello studio attraverso la piattaforma informatica.

Contemporaneamente, è stato organizzato ed espletato un *Investigator Meeting* per l'addestramento dei Centri Clinici partecipanti, dedicato all'utilizzo della Piattaforma informatica per la raccolta dei dati durante le varie fasi dello studio. Tale incontro ha visto la partecipazione sia dei responsabili dei Centri che del personale impegnato nel *data entry*.

Il primo periodo di arruolamento è iniziato a maggio 2014 e ha visto coinvolti i primi 41 Centri Clinici che avevano completato le procedure amministrative ed etiche.

La prima finestra di arruolamento ha visto il reclutamento di più di 4000 pazienti consecutivi che hanno avuto una visita clinica presso gli ambulatori di ogni struttura per l'infezione cronica da HCV. Come richiesto dal protocollo nessuno dei pazienti assumeva una terapia anti-HCV nel momento dell'arruolamento nello studio.

Alla chiusura della prima finestra di arruolamento, sono stati effettuati alcuni aggiornamenti e perfezionamenti delle eCRF di arruolamento, che hanno permesso l'inclusione di informazioni importanti (tra cui quelle relative ai trapianti e alla fertilità della donna). Sono state inoltre implementate le CRF di terapia e di follow-up. Per i pazienti in trattamento sono state previste specifiche eCRF di terapia, al fine di raccogliere informazioni più dettagliate e ravvicinate nel tempo, oltre che facilitare la gestione e la segnalazione di eventuali eventi avversi concomitanti alla terapia anti-HCV. La seconda finestra di arruolamento è stata aperta a dicembre 2014 ed ha

visto coinvolti ulteriori 41 Centri. Il Comitato Esecutivo dello studio si è incontrato all'inizio delle due finestre di arruolamento (maggio e dicembre) per discutere sulle procedure di rinnovo dei membri del comitato esecutivo e scientifico, per le modalità di inclusione di nuovi centri partecipanti, dei primi risultati degli arruolamenti e le relative modalità di diffusione dei dati.

Attività programmata 2015

È prevista l'inclusione dei centri clinici che hanno già dato il consenso alla partecipazione allo studio ma che non hanno ancora ricevuto l'approvazione da parte dei Comitati Etici locali (circa 40 centri). Inoltre, verranno inclusi ulteriori nuovi centri, qualora manifestassero l'interesse a parteciparvi. La raccolta multicentrica dei dati epidemiologici, clinici e di terapia delle infezioni da HCV e delle coinfezioni da HBV e HIV, sarà condotta in diversi periodi di arruolamento per mantenere aperta la possibilità di includere nuovi pazienti e nuove strategie terapeutiche che saranno disponibili in futuro. Sono quindi previste delle riapertura degli arruolamenti per i centri che sono già partiti nel 2014. In base ai primi dati del follow-up, verranno discusse le modalità di riapertura degli arruolamenti e il numero dei pazienti che ogni centro potrà arruolare in aggiunta a quelli già precedentemente arruolati. Poiché la quantità dei dati immessi nella piattaforma informatica sarà notevole, per poter valorizzarli al massimo si renderà necessaria la verifica di qualità di alcune informazioni immesse. Il personale addetto al monitoraggio seguirà i centri clinici in questa fase per risolvere le eventuali queries (che siriferiranno a correzioni di valori fuori range o valori mancanti, e verifiche di correttezza di possibili discordanze tra dati clinici).

L'analisi dei dati permetterà di ottenere la prima "fotografia" italiana di pazienti con infezione cronica da HCV in care. La descrittiva dei risultati ottenuti verrà presentata durante la conferenza annuale AISF e a meeting nazionali e internazionali.

Inoltre i dati verranno inviati per la pubblicazione nei Rapporti ISTISAN, nel Notiziario e negli Annali dell'ISS.

Nella prossima riunione del Comitato Esecutivo, maggio 2015, verranno discusse le regole e le modalità di sottomissione di studi ancillari.

L'ISS organizzerà con AISF e SIMIT la prima conferenza nazionale PITER (prevista per ottobre 2015), in cui verranno presentati i dati clinici raccolti, si discuterà degli aspetti legati all'introduzione di nuovi farmaci antivirali e si presenteranno le esperienze di altre coorti europee. Inoltre, è prevista una discussione interattiva con tutti i centri partecipanti.

Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta

Il progetto di ricerca "Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta", approvato dal Ministero della Salute e la cui esecuzione è stata affidata a questo Istituto, ha come fine un aumento del livello di protezione dei cittadini italiani dai rischi dell'eccessiva esposizione alla radiazione ultravioletta (UV) solare e/o artificiale. Gli elementi di valutazione che sono alla base del progetto sono sostanzialmente di ordine scientifico e di ordine socio-economico, e sono tali da far risaltare ampiamente la sua valenza sanitaria.

In sintesi essi sono:

- l'evidenza di effetti sanitari: nel 2009 la radiazione UV è stata classificata dalla IARC come cancerogeno per l'uomo (gruppo 1), ma fin dal 1992 la radiazione solare è nel gruppo 1 della IARC; inoltre sono ben noti altri effetti non cancerogeni, sia a breve che a lungo termine, sulla pelle e sull'occhio esposti alla radiazione UV;

- la notevole rilevanza dei costi umani e sociali associati agli effetti provocati dalla eccessiva esposizione alla radiazione UV solare o artificiale;
- la dimostrazione, fornita dai programmi simili al Progetto, adottati in altri Paesi, che è possibile ridurre in misura tangibile i rischi e i costi ad essi associati con misure di prevenzione primaria.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014, non essendo stati assegnati fondi per uno sviluppo del progetto, così come già accaduto, non è stato possibile condurre le relative attività.

Attività programmata 2015

Nel corso del 2015 è auspicabile che vengano fornite le risorse affinché il progetto possa sopravvivere e nel contempo si possano introdurre, nei prodotti di informazione sanitaria già realizzati, i necessari aggiornamenti che tengano conto degli sviluppi scientifici e normativi più recenti. Si auspica anche che sia possibile la messa in linea di un aggiornamento del sito tematico "Buon Senso al Sole".

Progetto EUROCARE

Il Progetto EUROCARE è il più vasto studio collaborativo sulla sopravvivenza per tumore in Europa. Lo studio è partito nel 1989 dall'iniziativa congiunta dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT) e dell'ISS, e in 25 anni di attività ha visto la partecipazione di un numero crescente di registri tumori europei. Ad oggi, il network EUROCARE conta oltre 115 registri tumori di popolazione distribuiti in 30 Paesi Europei, la quasi totalità della UE-28 e i cosidetti EFTA. Lo studio copre il 50% della popolazione residente nei 30 Paesi coinvolti, con una solida rappresentatività di tutte le regioni Europee.

Gli obiettivi principali di EUROCARE sono quelli di fornire una descrizione aggiornata della sopravvivenza per tumore nei Paesi Europei e monitorare nel tempo i miglioramenti prognostici legati ai continui avanzamenti diagnostici e terapeutici in oncologia. Il valore aggiunto dello studio è quello di fornire statistiche standardizzate e realmente comparabili tra Paesi. I dati sono raccolti centralmente in ISS attraverso un unico protocollo, sono controllati e analizzati con procedure standardizzate e validate dai registri stessi. L'obiettivo ultimo è quello di fornire robuste evidenze scientifiche di supporto alle politiche di controllo del cancro e di contribuire così a ridurre le diseguaglianze esistenti tra Paesi o all'interno dei Paesi. Lo studio ha evidenziato importanti e continui incrementi di sopravvivenza per le patologie oncologiche, ma ha anche documentato che permangono sostanziali differenze nella sopravvivenza dei pazienti, sia adulti che pediatrici, in particolare tra Paesi dell'est e Paesi occidentali. I risultati di EUROCARE hanno influenzato l'organizzazione dei servizi sanitari oncologici in molti Paesi Europei, contribuendo al disegno dei piani oncologici nazionali e, una volta implementati, alla valutazione della loro efficacia.

La messa in comune di un database così esteso e rappresentativo della popolazione europea ha reso possibile anche la stima di indicatori epidemiologici del cancro (incidenza, prevalenza e sopravvivenza) per entità tumorali di particolare interesse clinico o per i tumori rari, per i quali le informazioni desumibili a livello nazionale o locale sono inesistenti o poco attendibili. Dallo studio EUROCARE sono così scaturiti dei progetti satellite, finanziati dall'UE, sullo studio

delle neoplasie maligne linfoidi o mieloidi (HAEMACARE) o sui tumori rari in Europa (studi RARECARE e RARECARE-net). I dati di sopravvivenza rendono anche possibile stimare la quota di casi prevalenti per tumore (prevalenza), un indicatore di primaria importanza nella valutazione dell'impatto sanitario complessivo delle patologie oncologiche. A questo scopo lo studio satellite EUROPREVAL ha avuto uno specifico finanziamento dell'UE (*DG-Research*).

Lo studio EUROCARE ha prodotto ad oggi 133 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali *peer-reviewed* (per un elenco completo si veda http://www.eurocare.it/Publications/tabid/61/Default.aspx) con oltre 5000 citazioni complessive (H-index 38). Le prime due monografie EUROCARE sono state pubblicate come Monografie IARC (EUROCARE-1 e -2), le successive su numeri monografici delle riviste *Annals of Oncology* (EUROCARE-3) e *European Journal of Cancer* (EUROCARE-4 e -5)

La banca dati EUROCARE è centralizzata in un server dedicato presso l'ISS dove i dati vengono controllati, standardizzati e analizzati con procedure che garantiscono il massimo livello di comparabilità e qualità dell'informazione prodotta. Il Reparto Epidemiologia dei Tumori del CNESPS, che è responsabile del mantenimento e aggiornamento della banca dati, per questa attività si avvale della collaborazione del servizio informatico ISS (SIDBAE) che ha sviluppato procedure di controllo di qualità dei dati specifiche per il progetto. La banca dati EUROCARE include ad oggi i dati in forma anonima di oltre 21 milioni di pazienti diagnosticati in Europa con tumore nel periodo 1978- 2007 e seguiti fino al 2008.

EUROCARE contribuisce al disegno e all'implementazione di un Sistema Informativo sul Cancro a livello Europeo (*European Cancer Information System*, ECIS). La proposta di costituzione dell'ECIS è scaturita dal *work package* su *Health Information*, coordinato da EUROCARE, nell'ambito della partnership Europea *European Partnership for Action Against Cancer* (EPAAC, 2010-2013). La Commissione Europea nel 2012 ha identificato nell'*Institute for Health and Consumer Protection* (JRC-IHCP) uno dei sette *Joint Research Centers* con sede a Ispra (Va), l'organo tecnico scientifico di DG-SANCO a supporto della creazione dell'ECIS. Il JRC-IHCP ha assunto la segreteria della *European Network of Cancer Registries* (ENCR) e ha avviato una serie di iniziative volte a favorire la standardizzazione e integrazione di tutti i progetti/stakeholders coinvolti nel settore, tra cui EUROCARE. La prossima call for data Europea sarà fatta nel 2015 in stretto coordinamento tra tutti i partners coinvolti (ENCR, EUROCARE, IARC, CONCORD). Il protocollo di raccolta dati sarà comune e il JRC di Ispra è incaricato di predisporre il portale dedicato all'acquisizione via web dei dati dei registri. EUROCARE contribuisce al disegno, implementazione e validazione delle procedure di controllo di qualità dei dati, ed è responsabile degli studi di sopravvivenza e prevalenza per tumore. La partecipazione dell'ISS all'EPAAC è stata sostenuta da un progetto Ricerca Finalizzata 2009 finanziato dal Ministero della Salute che è tuttora in corso.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono stati pubblicati sulla rivista *Lancet Oncology* i primi risultati dello studio EUROCARE-5. Sono state analizzate le differenze geografiche e gli andamenti temporali della sopravvivenza nel periodo 1995-2008 per: 1) i principali tumori negli adulti; 2) i tumori pediatrici; 3) i tumori del sistema emo-linfopoietico negli adulti.

A metà del 2014 sono state completate le analisi e avviata la stesura dei lavori scientifici di dettaglio che saranno pubblicati nella nuova monografia EUROCARE-5. I risultati dello studio sono stati anche resi disponibili al pubblico e alla comunità scientifica sul sito del progetto (www.eurocare.it), dove sono interrogabili in forma aggregata (per neoplasia, sesso, età, Paese europeo, distanza dalla diagnosi e periodo temporale). Nel corso del 2013 e 2014 la direzione scientifica EUROCARE ha partecipato al Gruppo di Lavoro Europeo promosso dal JRC-IHCP

di Ispra su armonizzazione e qualità dei dati dei registri tumore di popolazione. Il Gruppo di lavoro ha visto la partecipazione della rete europea dei registri (ENCR) e dei principali Istituti/progetti responsabili della produzione di indicatori epidemiologici sul cancro in Europa. Obiettivo principale è stato la messa a punto del dataset minimale e delle relative procedure di controllo di qualità. Per garantire una reale validità e comparabilità delle informazioni prodotte a partire dai dati dei registri tumore di popolazione, le variabili devono essere raccolte con protocolli omogenei tra Paesi e adeguati alle classificazioni cliniche correnti e alle attuali modalità di diagnosi e trattamento dei tumori. Il lavoro del Panel Europeo è esitato in un Technical Report disponibile on-line sul sito della Commissione Europea (http://www.encr.eu/images/docs/recommendations/workshops/Cancer%20Data%20Quality%20Checks%20Procedure%20Report%20online.pdf).

Attività programmata 2015

Nel corso del 2015 saranno portati a termine i lavori scientifici di presentazione dei risultati complessivi dello studio EUROCARE-5. I lavori saranno pubblicati in un numero monografico della rivista *European Journal of Cancer*. Si tratta di 13 articoli, uno dedicato alla presentazione del dataset europeo e dei metodi di analisi statistica e 12 per i principali raggruppamenti/distretti anatomici. Il Reparto è coinvolto nell'analisi statistica dei dati e nella redazione del testo di tutti gli articoli (in tre lavori come primo autore, in due come ultimo autore) e ha un rappresentante nel gruppo degli *Editor* della monografia.

A partire dal database di sopravvivenza è anche possibile stimare la prevalenza osservata e completa, attraverso opportuni modelli sviluppati dai ricercatori del Reparto, ovvero il numero di persone che nel corso della vita hanno avuto una diagnosi di tumore, indipendentemente da quanto lontana nel tempo. Saranno quindi effettuate le stime di prevalenza per regione e Paese in Europa. La stima modellistica della prevalenza completa sarà effettuata per le neoplasie di maggiore impatto nella popolazione. Saranno inoltre condotti e portati a termine una serie di ulteriori lavori scientifici proposti nell'ambito del gruppo di lavoro EUROCARE e relativi a specifiche neoplasie (articoli di Fase 3). I risultati di questi studi saranno diffusi nei convegni di società scientifiche cliniche ed epidemiologiche.

A maggio 2015 sarà lanciata ai registri europei la nuova *call* per la raccolta di dati aggiornati al 2013. La *call* sarà effettuata in collaborazione con il JRC di Ispra e con ENCR, adottando un comune protocollo e procedure condivise e aggiornate di controllo di qualità dei dati. Le procedure esistenti saranno adeguate ai nuovi protocolli di controllo di qualità concordati nel Panel Europeo sull'armonizzazione dei dati dei registri.

Programma di monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in selezionate popolazioni in Italia

Il virus HIV è caratterizzato da un'estesa variabilità genetica, responsabile dell'estrema diversificazione dei ceppi del virus circolanti in sottotipi e forme ricombinanti (CRF), diversificazione che varia a seconda delle aree geografiche. Il sottotipo B è predominante negli USA, in Europa e in Australia. Il sottotipo C prevalente nell'area, più ristretta, della penisola indiana, dell'Africa Australe e del Corno D'Africa, è responsabile di circa il 50% delle infezioni al mondo. Il sottotipo A è diffuso nell'area geografica dell'Est Europa e dell'Asia Centrale.

Infine, il sottotipo D è presente nella zona orientale dell'Africa a sud del Sahara. I rimanenti sottotipi sono diffusi localmente in diverse regioni geografiche, che vedono, soprattutto nell'Africa Sub-sahariana occidentale e in Asia, la presenza di più sottotipi e di forme ricombinanti. Si stima inoltre che il numero delle CRF sia in costante aumento, fatto che suggerisce che l'eterogeneità dei ceppi di HIV sia significativamente superiore rispetto a quanto ritenuto correntemente.

La distribuzione globale dei ceppi di HIV è in continua evoluzione, favorita da scambi commerciali, viaggi, missioni militari e migrazioni. In particolare nei Paesi occidentali, compresa l'Italia, le infezioni sostenute da sottotipi non-B sono in continuo aumento. Infatti, poiché l'HIV continua ad diffondersi a livello globale, la distribuzione geografica, sopra descritta per i sottotipi e le forme ricombinanti del virus, è destinata inevitabilmente a modificarsi e in prospettiva a scomparire. La presenza di numerosi sottotipi e CRF può avere importanti ripercussioni sulla sanità pubblica. Varianti di differenti sottotipi possono presentare diverse capacità di sfuggire alla risposta immune dell'ospite e, soprattutto alla terapia antiretrovirale, presentando forme con mutazioni che possono conferire resistenza ai farmaci antiretrovirali. Inoltre, i sottotipi e le CRF possono mostrare differenti capacità di essere trasmessi ed essere responsabili di una differente progressione della malattia. Infine, la variabilità genetica del virus ha un impatto notevole sulla diagnosi di laboratorio infezione da HIV e sulla misurazione della carica virale, con importanti ripercussioni sul monitoraggio di routine della presenza del virus nel sangue degli individui sottoposti a terapia antiretrovirale. I dati del Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS indicano che in Italia la distribuzione per modalità di trasmissione dell'infezione è passata dal 76,2% dei casi dovuti all'uso di droghe e allo scambio di aghi e siringhe infette, riscontrati alla metà degli anni '80, al 42,7% dei casi dovuti a pratiche eterosessuali non protette riscontrati alla fine del 2012. I dati indicano anche che la proporzione di stranieri con infezione da HIV residenti nel nostro Paese è andata incrementando dall'11% del 1992 al 32,9% del 2006. Nel 2013 è stata del 24%.

In Italia si riscontra, nella popolazione generale degli individui infettati da HIV, un aumento della frequenza delle infezioni dovute a sottotipi non-B, che è passata dal 2,6% del periodo 1985-1992 al 18,9% del periodo 1993-2008. Le ragioni di questo incremento dei sottotipi non B sono probabilmente dovute alla presenza di infezioni acquisite da individui provenienti da aree geografiche in cui sono presenti differenti sottotipi, ma il fenomeno dell'aumento dell'eterogeneità delle forme di HIV è più globale e non comprende solo il nostro Paese.

Questa tendenza ad una maggiore eterogeneità delle forme di HIV circolanti nelle popolazioni deve essere tenuta sotto stretto monitoraggio, sia a livello globale, sia a livello locale. Per questo motivo, la WHO ha da tempo creato un network di laboratori e Istituti di tutto il mondo per la sorveglianza dei ceppi circolanti a livello globale e delle loro dinamiche, di cui il Centro Nazionale è parte integrante. In linea con queste attività, il Centro è promotore un programma di monitoraggio delle dinamiche dei sottotipi e delle forme ricombinanti circolanti in selezionate popolazioni nel nostro Paese (livello locale), che vede la partecipazione di un numero di Centri clinici in continuo aumento, sparsi sull'intero territorio italiano e che si propone come il primo programma che indaga sistematicamente questa variabilità su tutto il territorio nazionale, contribuendo a creare, in embrione, un network per una futura sorveglianza coordinata e continuativa della variabilità di HIV in Italia, così come suggerito dall'UE e dalla WHO.

In linea con gli approcci programmatici sopra descritti, i progetti con quali sono state realizzate alcune attività del programma sono i seguenti:

Studi virologici e immunologici delle dinamiche dell'infezione da HIV nelle popolazioni sensibili di migranti, tossicodipendenti e detenuti in Italia

Nel 2014 sono proseguite le attività del progetto, finanziato dalla società Gilead Sciences srl nell'ambito del Fellowship Program 2013. Il progetto è mirato a valutare l'eterogeneità dei ceppi di HIV e le mutazioni d resistenza ai farmaci antiretrovirali non solo nella popolazione dei migranti, ma anche in altre popolazioni "sensibili", anche di individui di nazionalità italiana, con comportamenti a rischio di infezione da HIV. Il progetto ha permesso la raccolta di campioni biologici da 261 individui migranti in un centro clinico nel nord dell'Italia.

Studio epidemiologico, clinico e virologico in popolazioni di migranti HIV-positivi. Il monitoraggio epidemiologico delle varianti virali quale possibile intervento di prevenzione

Il progetto è stato finanziato dal Ministero della Salute. Il Centro Nazionale AIDS è coinvolto in studi di monitoraggio della eterogeneità dei ceppi di HIV presente nelle popolazioni di migranti residenti in Italia e nelle popolazioni "sensibili" con comportamenti a rischio di infezione da HIV. Si stima che attualmente siano presenti in Italia circa 130.000 persone HIV positive viventi, di cui più di 22.000 con AIDS e che quasi una persona su tre diagnosticate HIV positive sia di nazionalità straniera. Inoltre, i dati del Centro Operativo AIDS dell'ISS, aggiornati al dicembre 2010, indicano che in Italia la proporzione di stranieri con infezione da HIV è in aumento. La popolazione migrante in Italia proviene da diverse aree geografiche dove sono diffusi sottotipi diversi dal sottotipo B (il sottotipo più comune in Italia). Sono stati descritti sottotipi che sono responsabili di una diversa progressione della malattia e che mostrano una differente sensibilità ai farmaci antiretrovirali. Anche la diagnosi può essere influenzata dalla presenza di differenti sottotipi, soprattutto il monitoraggio della carica virale nei soggetti in trattamento. I diversi sottotipi possono, infine, essere portatori di mutazioni polimorfiche che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali. È, pertanto, importante attuare un monitoraggio continuo delle dinamiche dell'infezione da HIV e dei sottotipi di HIV circolanti nel nostro Paese, nella popolazione migrante e in altre popolazioni "fragili" con comportamenti a rischio di infezione da HIV, che sia in grado di fornire un quadro epidemiologico costantemente aggiornato. Il progetto è quindi mirato alla determinazione dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti nelle popolazioni di migranti sparse sul territorio nazionale e alla identificazione di varianti portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono state svolte le seguenti attività relative ai progetti sopra descritti:

Studi virologici e immunologici delle dinamiche dell'infezione da HIV nelle popolazioni sensibili di migranti, tossicodipendenti e detenuti in Italia",

I risultati preliminari, ottenuti cumulando i dati generati finora da questo progetto con quelli da altri progetti del CNAIDS che mirano a studiare la variabilità dei ceppi di HIV in differenti popolazioni sul territorio italiano, indicano che, in un totale di 434 individui migranti HIV-positivi arruolati su tutto il territorio nazionale, circolano ceppi di HIV appartenenti a numerosi sottotipi e forme ricombinanti. In particolare, oltre il 40% dei ceppi sono stati identificati come forme ricombinanti, anche complesse. Infine molte varianti, presenti anche in individui non in terapia, presentano mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali.

La presenza di numerosi sottotipi e forme ricombinanti nei campioni in studio evidenzia la continua introduzione e diffusione di nuovi sottotipi nel nostro Paese.

Questi dati indicano la necessità di intraprendere, a livello nazionale, adeguate strategie di sorveglianza della variabilità dei ceppi circolanti in selezionate popolazioni residenti sul territorio nazionale.

Studio epidemiologico, clinico e virologico in popolazioni di migranti HIV-positivi. Il monitoraggio epidemiologico delle varianti virali quale possibile intervento di prevenzione

Lo studio ha permesso l'arruolamento di 173 individui migranti da centri clinici disseminati nel Centro-Sud del territorio italiano, dei quali sono stati raccolti dati demografici, virologici, immunologici e clinici. Gli individui arruolati provenivano da molteplici aree geografiche e includevano i cinque continenti. Per 91 degli individui con carica virale di HIV rilevabile è stato possibile sequenziare le regioni del gene pol che codificano per la trascrittasi inversa e la proteasi. Le sequenze sono state utilizzate per determinare il sottotipo o la forma ricombinante infettanti, tramite la generazione di alberi filogenetici. L'analisi ha messo in evidenza un'eterogeneità ampia di sottotipi e forme ricombinanti e la presenza di varianti con mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali.

Attività programmata 2015

Per i due progetti sono previste le seguenti attività nel 2015:

Studi virologici e immunologici delle dinamiche dell'infezione da HIV nelle popolazioni sensibili di migranti, tossicodipendenti e detenuti in Italia

Il progetto, si concluderà nel 2015. Nell'ambito di questo progetto, si prevede di raccogliere ulteriori campioni di individui infettati da HIV, non solo migranti, ma anche appartenenti a categorie con comportamenti a rischio di infezione da HIV, italiani e non, nei quali caratterizzare per sottotipi e forme ricombinanti le varianti di HIV infettanti. L'approccio di questo progetto, che considera più popolazioni, permette di fornire una prima fotografia della distribuzione dei sottotipi e forme circolanti di HIV in differenti popolazioni in Italia, un dato che non è ancora completamente disponibile per il nostro Paese.

Studio epidemiologico, clinico e virologico in popolazioni di migranti HIV-positivi. Il monitoraggio epidemiologico delle varianti virali quale possibile intervento di prevenzione

Il progetto si concluderà nel febbraio 2015. I dati raccolti verranno cumulati con quelli ottenuti da altri progetti del CNAIDS sullo studio della variabilità di HIV per fornire una fotografia dell'eterogeneità dei sottotipi e delle forme ricombinanti nelle popolazioni di migranti sul territorio nazionale.

Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV&AIDS

Il Programma prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica (*National Department of Health*, NDOH) mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. È implementato dall'ISS, tramite il Centro Nazionale AIDS, in cooperazione con il *Department of Health* del Sudafrica in associazione con il *South African AIDS Vaccine Initiative* (SAAVI) del *Medical Research Council* sudafricano.

Il Programma è organizzato in tre componenti:

- Componente 1. Rafforzamento del Servizio Sanitario del Sudafrica in siti sudafricani selezionati.
- Componente 2. Trasferimento tecnologico ad una azienda sudafricana a partecipazione pubblica per la creazione di una struttura per la produzione di vaccini in ottemperanza alla normativa GMP.
- Componente 3. Sperimentazione del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS: conduzione del trial vaccinale di fase II denominato ISS T-003.

Componente 1: L'intervento, a supporto dei piani strategici nazionali e provinciali, prevede il supporto delle *Health Facilities* e delle Comunità locali nelle seguenti Province: i) Gauteng, Distretto Sanitario "Tswane 1"; ii) Eastern Cape, Distretto Sanitario "OR Thambo"; iii) Mpumalanga, Distretto Sanitario "Ehlanzeni"; Distretto Sanitario "Gert Sibande"; Distretto Sanitario "Nkangala"; iv) Kwazulu Natal (KZN), Distretto Sanitario "Umzinyathi".

L'intervento è stato attuato mediante l'implementazione di 3 direttrici:

- Fornitura di equipaggiamento volto a:
  - rafforzare l'assistenza medica quotidiana attraverso fornitura di piccole attrezzature cliniche;
  - favorire il raggiungimento degli Standard Nazionali (National Core Standards);
  - potenziare l'archiviazione e la gestione delle cartelle cliniche e dei registri ART;
  - potenziare l'informatizzazione dei dati, tramite la fornitura di computer, hard-driver e software.
- Mobilizzazione di risorse umane: personale medico e paramedico.
  - Il Programma ha provveduto al reclutamento e alla dislocazione presso le cliniche pubbliche di personale specializzato locale in supporto al Sistema Sanitario Distrettuale, e in particolare quattro medici e due assistenti sociali nei distretti sanitari delle Province di Mpumalanga e dell'Eastern Cape (il personale è stato organizzato in "team mobili" per il supporto alle *health facility* più disagiate); dieci *Data Capturers* nel distretto OR Thambo (Eastern Cape) con l'obiettivo di potenziare la raccolta dei dati nel quadro del Sistema Informativo Sanitario Distrettuale (DHIS).
- Addestramento e formazione professionale mediante l'organizzazione di corsi volti a:
  - qualificare il personale infermieristico per la somministrazione della terapia anti-retrovirale (corsi NIMART, *Nurse Initiated Management of ART*)
  - aggiornare e formare personale medico e infermieristico nei seguenti settori: management dell'infezione da HIV; management della terapia antiretrovirale e dell'aderenza alla terapia; controllo della Tubercolosi e delle malattie sessualmente trasmesse; qualificare e certificare il personale medico e infermieristico nella dispensazione dei farmaci.

La Componente 1 del Programma prevede inoltre la creazione di una piattaforma clinica e laboratoristica per la conduzione di ricerca clinica nel settore pubblico. In questo contesto, è stata potenziata una Unità di Ricerca Clinica (MeCRU, Unversità di Limpopo Medunsa Campus) nella Provincia del Gauteng ed è stata sviluppata una nuova Unità di Ricerca Clinica (WSUHVRU; Università di Walter Sisulu) nella regione di Mthatha (Provincia dell'*Eastern Cape*). Le Unità di Ricerca Clinica sono state fornite di laboratori attrezzati e farmacia e il personale formato secondo *Good Clinical Practice* (GCP) e *Good Clinical Laboratory Practice* (GCLP).

La piattaforma clinico-laboratoristica è stata realizzata mediante l'integrazione con le cliniche pubbliche, i laboratori diagnostici pubblici, e i laboratori centralizzati (ISS, IFO, S.

Orsola) in Italia. La piattaforma è stata validata con la conduzione di uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) conclusosi con l'arrolamento di 534 volontari a MeCRU e WSUHVRU.

Le attività in questo settore hanno visto il coinvolgimento delle comunità locali, con la creazione di *Community Advisory Boards* presso le due Unità di Ricerca Clinica.

Componente 2. L'intervento, volto a generare e sedimentare nel Paese capacità per la produzione di vaccini ricombinanti per uso umano, prevede la fornitura di risorse, formazione e trasferimento tecnologico in supporto allo sviluppo della struttura GMP presso "BIOVAC", a Città del Capo (Provincia del *Western Cape*). L'intervento si è concluso con la realizzazione della struttura GMP e il completo trasferimento della tecnologia per la produzione della proteina Tat, il cui processo produttivo è stato riprodotto con successo presso BIOVAC. Si è ora in attesa della certificazione GMP da parte delle autorità regolatorie locali (*Medicines Control Council*, MCC).

Componente 3. L'intervento prevede la conduzione del *trial* vaccinale terapeutico ISS T-003 presso l'Unità di Ricerca MeCRU, l'analisi dei dati e la diffusione dei risultati conseguiti. A questo scopo, sono state espletate tutte le attività preparatorie (formazione, attività regolatorie - ivi incluse la sottomissione dei protocolli ai comitati etici e ad MCC – potenziamento delle strutture, finalizzazione delle *Standard Operational Procedures* (SOP), simulazione di tutte le attività, importazione, stoccaggio e distribuzione del vaccino a MeCRU, ottenimento dell'autorizzazione ad inviare campioni biologici per le analisi di seconda linea in Italia presso ISS. Il *trail* vaccinale ha avuto inizio nel marzo 2013. La *Contract Reasearch Organization* locale "Triclinium" è stata contrattata per il monitoraggio delle procedure di esecuzione, nonchè per il supporto allo sponsor nella conduzione del trial.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014, nel quadro della Componente 1 del Programma, l'intervento è proseguito nei Distretti e Sub-distretti delle Province del Gauteng, Eastern Cape e Mpumalanga. L'intervento, implementato mediante la fornitura di equipaggiamento, era volto al raggiungimento degli standard di qualità nazionali per quanto concerne le sale di attesa e le farmacie delle cliniche pubbliche nelle aree di progetto, nonchè al rafforzamento del sistema informativo sanitario distrettuale.

Nell'ambito della Componente 2, nel 2014 sono proseguite le attività volte alla certificazione della struttura produttiva GMP di vaccini BIOVAC da parte del *Medicines Control Council* (MCC). In particolare, è stata eseguita una visita di valutazione preso BIOVAC da parte di un esperto WHO in preparazione alla ispezione MCC. La visita di valutazione MCC si è conclusa con la relazione valutativa inviata a BIOVAC per l'implementazione di alcune raccomandazioni.

Infine, nell'ambito della Componente 3 del programma, nel 2014 è stato completato lo studio clinico di fase II randomizzato, in doppio cieco, con placebo, del vaccino Tat in 200 pazienti HIV+ in HAART (ISS T-003). È iniziata l'analisi dei dati per la valutazione degli obiettivi primari (sicurezza, immunogenicità) e secondari (valutazione del recupero immunologico).

Attività programmata 2015

Nel corso del 2015 è previsto il completamento delle attività volte al supporto alle cliniche pubbliche e al rafforzamento del sistema informativo sanitario distrettuale, la certificazione MCC della struttura GMP, la stesura del rapporto finale dello studio clinico T-003. È inoltre

prevista la conduzione dello studio T-003 EF-UP volto all'estensione del follow-up dei partecipanti allo studio T-003.

Programmi di prevenzione dell'infezione da HIV

Rientrano all'interno di questo Progetto speciale, i seguenti progetti specifici dedicati a programmi mirati di prevenzione e alla sorveglianza dei comportamenti a rischio:

Sperimentazione di un modello di intervento di prevenzione dell'infezione da HIV rivolto al target giovani secondo le azioni di "buona pratica" indicate dall'ECDC

Il progetto è stato finanziato dal Ministero della Salute e si è svolto in collaborazione con l'Associazione ASIS Onlus. L'obiettivo generale del progetto è stato quello di condurre uno studio mirato ad un campione della popolazione giovanile negli specifici luoghi di aggregazione al fine di sperimentare la fattibilità di alcune delle indicazioni di "buona pratica" indicate dall'ECDC nell'ambito delle aree di azione per la ricerca e gli interventi in sanità pubblica in materia di HIV e AIDS tra cui: conduzione di indagini sui fattori che limitano l'accesso ai servizi socio-sanitari dedicati all'esecuzione del test per la diagnosi dell'HIV; implementazione di studi per il monitoraggio dei comportamenti a rischio di gruppi vulnerabili (giovani) e, infine, implementazione di interventi di prevenzione secondo il modello formativo della *peer education*. Come previsto dal progetto, i contenuti del programma formativo, condivisi in aula con il target giovani, sono stati rielaborati e riadattati per poter essere riproposti quale materiale di informazione da poter diffondere tra la popolazione giovanile attraverso lo Strumento multimediale Open Mind© scaricabile, previa registrazione, dal sito Educazione Digitale.it che è la piattaforma didattica curata dalla Società Civicamente, riservata esclusivamente agli insegnanti della scuola secondaria superiore per la formazione in aula. Il progetto si componeva di quattro azioni principali: rilevazione degli indicatori UNGASS per la prevenzione dell'infezione da HIV; l'indagine è stata condotta nei luoghi di maggior aggregazione della popolazione giovanile (classe età 18-24 anni); attività di *peer education*, ovvero un'azione formativa erogata in gruppi classe di Istituti Secondari di Secondo Grado nella città di Roma, con ragazzi di età 15-17 anni, successiva alla fase di indagine sulla popolazione 18-24 anni; diffusione del contenuto dell'evento formativo tramite uno strumento multimediale condiviso con il Ministero della Salute.

MEET "Meeting the health literacy needs of immigrant populations"

Il CNAIDS ha partecipato al progetto MEET finanziato con il supporto della Commissione Europea nell'ambito del *Lifelong Learning Programme Grundtvig* 2013 (Project number 540139-LLP-1-2013-1-IT-GRUNDTVIG-GMP) relativamente alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS.

Il progetto è realizzato dal CNAIDS in collaborazione con l'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate in partenariato con: Oxfam Italia (Coordinatore) e *Verein Multikulturell* – due ONG specializzati nella migrazione, integrazione e intercultura; RITA (UK) - *Research Innovation and Transformation* – diretta dalla Dott.ssa Lai Fong Chiu – fondatrice del modello ESC; Polibienestar - *University of Valenciàs Public Research Institute*; CARDET – un'organizzazione indipendente di ricerca e sviluppo con sede a Cipro.

Il progetto mira a migliorare le competenze di coloro i quali si occupano della formazione degli adulti in campo sanitario aventi come utenti i migranti. Questo miglioramento è veicolato dall'incremento delle conoscenze riguardo al contesto sociale e culturale dei

pazienti, delle conoscenze riguardo l'ambiente sanitario nelle loro comunità domestiche e dalla promozione dell'alfabetizzazione sanitaria all'interno delle comunità migranti. L'intento è di evitare barriere per i migranti nell'accesso all'assistenza sanitaria, attraverso il rafforzamento del riconoscimento della diversità e l'acquisizione di competenze relative alla migrazione da parte degli operatori sanitari.

Il progetto si propone di aggiornare e trasferire il modello di "ESC" creato nel Regno Unito e testato negli ultimi 15 anni in vari Paesi dell'UE. Il gruppo di progetto adotterà un approccio di buona pratica nello sviluppo del curriculum dell'ESC per assicurare che il lavoro di sviluppo intrapreso dai partner produca risorse che aggiungano valore ai membri del gruppo di destinazione, affrontando le lacune individuate nell'assistenza sanitaria e sociale e gli specifici bisogni di apprendimento di tutti i gruppi target.

Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili

Il CNAIDS è partner del progetto coordinato dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione del Dipartimento MIPI e finanziato dal Ministero della Salute.

Il Centro ha collaborato alla prima fase del progetto. L'obiettivo generale del progetto è quello di sperimentare la fattibilità di un sistema di sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono state svolte le seguenti attività relative ai progetti sopra descritti:

Sperimentazione di un modello di intervento di prevenzione dell'infezione da HIV rivolto al target giovani secondo le azioni di "buona pratica" indicate dall'ECDC

È stato messo a punto il disegno di studio e del questionario e la guida alla compilazione; sono state individuate le scuole dove svolgere gli interventi formativi e i tempi di somministrazione dei questionari stessi. Come previsto dal progetto, è stata disegnata e programmata la valutazione dell'intervento formativo. L'obiettivo della valutazione dell'azione formativa è stato quello di verificare quanto la formazione che si è attuata negli Istituti scolastici sia stata adeguata e significativa per far fronte alle esigenze di utenza e committenza. Sono stati misurati i contenuti e come siano stati appresi, compresi e assimilati (sapere, saper fare, saper essere). La metodologia di analisi dei dati è stata di tipo quantitativo. I dati raccolti mediante i due questionari sono stati imputati in un data base elettronico costruito *ad hoc* e sono stati analizzati utilizzando il software SPSS vers.13.0.

L'analisi quantitativa dei dati rilevati tra la popolazione giovanile è stata condotta presso il CNAIDS ed è stata mirata a definire la distribuzione socio-demografica del campione, la distribuzione percentuale del grado di conoscenza dell'infezione da HIV e altre malattie sessualmente trasmesse, il grado di conoscenza delle modalità di accesso al test HIV in Italia e i fattori associati alla difficoltà di accedere ai servizi di diagnosi dell'infezione da HIV, al comportamento sessuale a rischio e all'atteggiamento stigmatizzante.

I contenuti del programma formativo, condivisi in aula con il target giovani, sono stati rielaborati e riadattati per poter essere riproposti quale materiale di informazione da poter diffondere tra la popolazione giovanile attraverso i moderni mezzi di comunicazione multimediale condivisi con il Ministero della Salute.

In considerazione del target giovanile, oggetto dello studio, è stata realizzata la produzione di uno strumento educativo multimediale Open Mind® per le lezioni in classe rivolto alle scuole secondarie di II grado quale operazione educativa ovvero un percorso didattico

finalizzato alla diffusione di conoscenza e consapevolezza circa i comportamenti sessuali da attuare per prevenire le malattie sessualmente trasmissibili, con particolare attenzione alla sindrome da immunodeficienza (AIDS). Il prodotto è scaricabile previa registrazione dal sito Educazione Digitale.it che è la piattaforma didattica curata dalla Società Civicamente, riservata esclusivamente agli insegnanti. Grazie alle innovative metodologie didattiche, basate sulle nuove tecnologie dell'informazione e della comunicazione (ICT), il prodotto può essere utilizzato per lezioni extracurricolari dinamiche finalizzando il percorso formativo a una serie di obiettivi quali quello di imparare ma anche discutere, riflettere, condividere e cooperare sul tema in studio. Lo stesso materiale educativo/formativo è stato reso disponibile attraverso CD rom.

MEET "Meeting the health literacy needs of immigrant populations"

Il CNAIDS ha avuto il ruolo di coordinare l'analisi dei bisogni, la metodologia di ricerca qualitativa e quantitativa, lo studio delle buone pratiche. Il Centro ha curato le linee guida per la conduzione della need analysis, dell'analisi del contesto e della normativa esistente in materia di accesso ai servizi per l'applicazione del modello di intervento, la redazione del documento finale di need analysis utile alla definizione del manuale di formazione dell'ESC e ai contenuti del corso di formazione, rivolto alle istituzioni dedicate all'istruzione in età adulta, la struttura del corso di formazione Grundtvig, una piattaforma e-learning per formatori e tirocinanti con particolare riguardo alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS. Attraverso i propri referenti, il Centro ha partecipato alle riunioni previste dal progetto che si svolto in Arezzo, Londra e Valencia, nonché al corso di formazione per formatori svolto a Londra.

Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili

Il CNAIDS ha collaborato ai lavori di avvio del progetto e, in particolare, alla definizione del disegno dello studio tra cui la definizione del campione e del questionario per la rilevazione dei dati. Il CNAIDS ha contribuito alla definizione degli obiettivi specifici tra cui quelli finalizzati alla rilevazione dei comportamenti a rischio per infezione da HIV in alcuni gruppi di popolazione (migranti e giovani) secondo gli indicatori UNGASS e a comparare i determinanti di rischio; alla determinazione dei criteri e indicatori per la verifica dei risultati raggiunti.

Nel corso dell'anno il Centro ha partecipato ai tavoli di lavoro costituito dai referenti delle Unità Operative del Progetto per la condivisione delle seguenti azioni:

- definizione dei siti di attuazione del Progetto;
- definizione del sistema di indicatori;
- predisposizione di strumenti di raccolta dati.

Attività programmata 2015

Per i tre progetti specifici sono previste le seguenti attività nel 2015:

Sperimentazione di un modello di intervento di prevenzione dell'infezione da HIV rivolto al target giovani secondo le azioni di "buona pratica" indicate dall'ECDC.

Il progetto è stato concluso nell'anno 2014.

MEET "Meeting the health literacy needs of immigrant populations"

Il CNAIDS ha coordinato e curato il *Dissemination Workshop* finalizzato alla diffusione tra gli stakeholder (operatori sanitari e referenti della popolazione migrante) delle informazioni

relative alle prossime attività di progetto, al corso di formazione, all'evento di "animazione" e alla conferenza finale.

Prosecuzione dell'attività del Progetto *MEET. Meeting the health literacy needs of immigrant populations*. Nella seconda annualità del progetto, presso l'ISS, verrà svolto il corso di formazione previsto dal programma progettuale destinato prioritariamente al personale dell'SSN o di altri enti di promozione e tutela della salute, rappresentanti di associazioni migranti, mediatori linguistici e culturali, leaders di comunità, donne migranti, interessati al Progetto MEET che svolgono la propria attività di promozione della salute rivolta alla popolazione migrante proveniente dall'Est Europa. Il Centro collaborerà alla stesura delle linee guida per l'applicazione del modello di intervento, del manuale di formazione dell'ESC, rivolto alle istituzioni dedicate all'istruzione in età adulta, alla implementazione della struttura del corso di formazione Grundtvig e della piattaforma e-learning per formatori e tirocinanti con particolare riguardo alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS.

I lavori del progetto si concluderanno con una conferenza internazionale curata dal CNAIDS per la presentazione degli outputs, dei risultati e di un documento di policy sanitaria finalizzato all'esame della metodologia utilizzata per sviluppare il curriculum e l'adozione della figura dell'Educatore di Salute di Comunità nei servizi sanitari che accolgono la popolazione migrante.

Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili

Nell'anno 2015 è prevista la collaborazione del Centro alla divulgazione dei risultati ottenuti laddove l'Unità coordinatrice di progetto lo ritenesse necessario.

Registro nazionale AIDS (RAIDS)

La raccolta sistematica dei dati sui casi di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e, nel giugno 1984, è stata formalizzata in un Sistema di Sorveglianza Nazionale attraverso il quale vengono segnalati i casi di malattia diagnosticati dalle strutture cliniche (es. ospedali, ambulatori medici, cliniche universitarie) del Paese. Con il decreto del 28 novembre 1986 (DM n. 288), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di Sorveglianza è gestito dal COA in collaborazione con le Regioni. Il COA provvede alla raccolta, all'analisi periodica dei dati e alla pubblicazione e diffusione di un rapporto annuale sul Notiziario dell'ISS.

I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al gennaio 1993, quelli della definizione di caso della WHO/CDC del 1987. A partire dal 1° gennaio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo della WHO. Quest'ultima aggiunge altre tre patologie indicative di AIDS: la tubercolosi polmonare, la polmonite ricorrente e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

La scheda raccolta dati, include informazioni sulle caratteristiche socio-demografiche, sulle modalità di trasmissione del virus HIV, sui parametri immunologici e virologici e sulle patologie indicative di AIDS. Dal 1996 è registrata anche la data del primo test HIV positivo e il tipo di terapia antiretrovirale pre-AIDS effettuata. La sottostima del Registro AIDS è stata stimata intorno al 5%.

Lo stato vitale delle persone notificate al registro non è routinariamente aggiornato poichè non è obbligatorio.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati all'ECDC dove vengono commentati insieme con quelli degli altri Paesi europei.

Un rappresentante del COA partecipa, infine, alle riunioni della Commissione Nazionale AIDS presso il Ministero della Salute.

L'infezione da HIV è una patologia cronica che si manifesta con un progressivo deterioramento del sistema immunitario e con la conseguente insorgenza di neoplasie e infezioni opportunistiche che conducono generalmente alla morte. L'introduzione delle terapie HAART ha ridotto la progressione della malattia, l'incidenza delle infezioni opportunistiche, i ricoveri e i tempi di degenza e il numero di morti modificando di conseguenza la dinamica di diffusione di questa epidemia e anche il consumo di risorse sanitarie.

In seguito ai cambiamenti avvenuti nell'epidemiologia dell'infezione da HIV, è stato istituto, nel mese di marzo 2008, il Sistema di Sorveglianza Nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV (DM del 31 marzo 2008, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 175 del 28 luglio 2008).

Il Centro Operativo AIDS ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni e assicurare il ritorno delle informazioni al Ministero della Salute.

Dal 2012 la copertura del sistema di sorveglianza del 100%.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono stati raccolti e analizzati i dati relativi alle nuove diagnosi di AIDS pervenute al COA fino a dicembre 2013.

Dall'inizio dell'epidemia a dicembre 2011, in Italia sono stati notificati 66,536 casi cumulativi di AIDS.

L'incidenza dei casi di AIDS è andata aumentando nel corso degli anni sino al 1995; in seguito si è verificata una tendenza alla diminuzione. Infatti, nel 2013 l'incidenza di AIDS è stata 1,9 per 100.000 residenti. L'incidenza di AIDS e il numero di decessi per anno continuano a diminuire.

L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti di AIDS mostra un aumento nel tempo, sia tra i maschi che tra le femmine. Infatti, se nel 1989 la mediana era di 30 anni per i maschi e di 28 per le femmine, nel 2013 le mediane sono salite rispettivamente a 45 e 44 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di pazienti di sesso femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-25%.

Si evidenzia un gradiente decrescente Nord-Sud nella diffusione della malattia, come risulta dai tassi di incidenza che sono mediamente più bassi nelle regioni meridionali.

La distribuzione dei casi adulti per modalità di trasmissione periodo di diagnosi evidenzia come il 52,8% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2013 sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IDU e IDU+MSM). La distribuzione nel tempo mostra un aumento della proporzione dei casi attribuibili ai rapporti sessuali (MSM e eterosessuali; quest'ultima rappresenta la modalità di trasmissione più frequente nell'ultimo biennio) e una corrispondente diminuzione dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione.

È diminuita nel tempo la proporzione di persone che alla diagnosi di AIDS presentano un'infezione fungina, mentre aumenta la quota di pazienti che presenta un'infezione virale o un tumore.

Nel 2013 poco meno di un quarto delle persone diagnosticate con AIDS ha eseguito una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS. Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività: tra 2006 e il 2013 è aumentata la proporzione delle

persone che arrivano allo stadio di AIDS conclamato ignorando la propria sieropositività. Nel 2013 questa proporzione è stata del 68,2%.

Attività programmata 2015

Studio della mortalità per AIDS

Data la non obbligatorietà della notifica del decesso per AIDS, la quota dei decessi è probabilmente sottostimata. Per questo motivo, in collaborazione con l'ISTAT e con l'IRCCS Centro di Riferimento Oncologico di Aviano è stato attivato un progetto che permette di recuperare i decessi per AIDS presenti nelle schede di mortalità ma non segnalate al Registro Nazionale AIDS.

Nel 2015 proseguirà la verifica dei decessi in soggetti HIV-positivi (con AIDS e non) allo scopo di studiare le cause di mortalità in soggetti sieropositivi. I dati delle persone con AIDS diagnosticate sono stati incrociati, attraverso una procedura automatizzata e anonima di record linkage, con quelli registrati nel database della mortalità generale dell'ISTAT. Sarà studiata la sopravvivenza dei pazienti affetti da AIDS e sarà stimato il numero dei casi di AIDS viventi. Saranno particolarmente analizzate alcune sottopopolazioni di soggetti con AIDS, quali gli anziani, le donne, gli adolescenti, gli eterosessuali, gli omosessuali e gli stranieri.

Characteristics of persons with HIV and AIDS in Italy: a cross-sectional study

L'introduzione delle nuove terapie altamente efficaci ha provocato un aumento del tempo di incubazione della malattia e del tempo di sopravvivenza delle persone che vivono con l'AIDS. Nel tempo è andato, pertanto, sempre di più aumentando il numero delle persone che vivono con questa infezione. Tuttavia, spesso vengono citati numeri approssimativi sul numero di persone HIV positive seguite o trattate presso i centri di malattie infettive italiani. È necessario pertanto avere un dato solido sul numero dei pazienti HIV in cura, da fornire alle autorità sanitarie ai fini di una pianificazione delle spese e delle risorse umane necessarie per far fronte alle esigenze sanitarie dei pazienti e dei vostri centri clinici. Lo studio mira a stimare il numero delle persone viventi infette con l'HIV (sia persone HIV positive che persone affette da AIDS) e a descrivere il loro profilo epidemiologico, socio-demografico, comportamentale, clinico, viro-immunologico, terapeutico.

Durante il 2015 verrà portato a termine lo studio centri clinici che hanno in cura le persone HIV positive o in AIDS e che somministrano terapia antiretrovirale, per arrivare ad una stima del numero delle persone viventi con l'HIV e della prevalenza HIV.

Studio sulla prevalenza HIV nei donatori di sangue

Infine, in collaborazione con il CNS verrà concluso uno studio per analizzare la percezione del rischio HIV e l'efficacia dello screening pre-donazione nei donatori di sangue. I risultati dello studio permetteranno di valutare l'efficacia dei criteri attualmente in uso per la selezione dei donatori, pianificare la modifica della scheda raccolta dati pre-donazione nonché eventuali interventi di formazione per i medici operanti presso i centri trasfusionali.

Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo ed è operativo presso l'ISS dal 1993, in base a disposizioni che hanno regolamentato la prescrizione di farmaci a base di ormone

somatotropo. Provvedimenti successivi hanno definito i criteri diagnostici, la prescrivibilità da parte di Centri specializzati e la segnalazione ad appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'Istituto Superore di Sanità. Queste disposizioni sono aggiornate periodicamente e attualmente è in vigore la nota 39 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* del 5/7/2014 n. 154, come Determina dell'AIFA del 29 luglio 2010 (determina n. 616/2010), con cui sono state aggiornate le limitazioni, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione di questa terapia, ribadendo l'incarico all'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato, in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. Viene anche ribadito il concetto della registrazione delle prescrizioni come atto necessario e indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte dell'SSN.

Per costruire il registro informatizzato è stata progettata e realizzata dal Gruppo di Lavoro dell'RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA, una scheda web di segnalazione, strutturata in accordo con quanto previsto dalle note AIFA. La scheda è attualmente on-line e, mediante credenziali di accesso, consente l'inserimento di dati anagrafici e clinici relativi a soggetti in trattamento con ormone della crescita da parte dei Centri prescrittori individuati dalle Regioni di appartenenza. L'informatizzazione consente l'inserimento dei dati in maniera facilitata e guidata, l'elaborazione dei dati immessi e la produzione di rapporti, sia da parte delle Regioni che da parte del Registro Nazionale, fornendo gli strumenti per esercitare l'attività di controllo su adeguatezza e sicurezza.

Oltre al registro informatizzato, la Determinazione AIFA ha previsto la possibilità di prescrizione di terapie a base di ormone della crescita in pazienti con diagnosi di *Small for Gestational Age* (SGA), previa verifica e autorizzazione delle Commissioni Regionali preposte alla farmacovigilanza relativa a tale trattamento laddove istituite. Per le richieste provenienti da Centri o pazienti afferenti a Regioni in cui non è presente l'apposita Commissione, la nota prevede che la richiesta sia sottoposta ad una apposita Commissione istituita presso l'ISS, che è stata nominata ed è operativa da aprile 2010.

L'RNAOC, quindi, si presenta come uno strumento di monitoraggio clinico-epidemiologico di questo trattamento e della relativa sorveglianza farmacologica che provvede alla mancanza di basi dati sufficientemente complete, sia a livello internazionale che nazionale, e da cui trarre le informazioni necessarie.

È importante, inoltre, sottolineare il ruolo dell'RNAOC come coordinamento e supporto alle attività di farmacosorveglianza deputate alle Regioni, con le funzioni aggiuntive della possibilità di elaborare dati a livello nazionale, condizione necessaria considerando che il deficit di GH rappresenta una patologia "rara" e l'importanza di esercitare controllo su eventuali fenomeni di abuso che potrebbero non emergere a livello locale.

La funzione dell'RNAOC come strumento di formazione e informazione è parte integrale delle sue attività e si estrinseca attraverso l'organizzazione di giornate di formazione e informazione, in cui vengono coinvolte tutte le realtà interessate a questo tema, tra cui il convegno annuale, e corsi di formazione finalizzati alla raccolta dei dati e all'utilizzo della scheda web.

L'RNAOC rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone e opera attraverso le segnalazioni provenienti dai Centri, accreditati dalle Regioni e dalle PA per la diagnosi del deficit di GH e per la prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita.

Resoconto attività 2014

L'aggiornamento della Nota AIFA 39, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* del 5/7/2014 n. 154, ha comportato la necessità di aggiornare la piattaforma web, con modifiche soprattutto nella scheda "Diagnosi".

Riguardo gli accreditamenti alla piattaforma web, è necessaria una costante attività di aggiornamento. Alla fine del 2014, 17 regioni aderiscono alla piattaforma, con un totale di 239 unità operative, corrispondenti a 162 Centri e a 323 autorizzazioni all'accesso come "Supervisori (Responsabili di UO) o Utenti". Le credenziali di accesso con il profilo di "Esaminatore Regionale" sono state attribuite a 13 commissioni regionali, per consentire la visualizzazione delle prescrizioni effettuate dai Centri della Regione stessa e a pazienti in cura presso centri specialistici di altre Regioni. Attraverso la piattaforma web, sono pervenute le segnalazioni di prescrizione di terapia con rGH, relative a 8846 visite, riferite a 3609 pazienti seguiti presso 76 Unità Operative. Sono proseguite elaborazioni del database intese a verificare l'inserimento delle informazioni previste dalla nota 39 dell'AIFA e, nel caso di anomalie, si è proceduto a contattare le unità prescrittive per le verifiche necessarie. Inoltre sono state in corso le integrazioni dei database locali nel database nazionale dell'RNAOC che riguardano il Piemonte, di cui è pervenuto il database, la Campania e il Lazio.

Riguardo la diffusione delle informazioni, è mantenuto aggiornato il sito web dell'RNAOC ed è stata inviata una newsletter quadrimestrale a tutti i possessori di credenziali di accesso alla piattaforma web. È in stampa il volume dei rapporti ISTISAN che costituisce rapporto annuale all'AIFA, come previsto dalla Nota 39.

Nel febbraio 2014 è stato convocato un gruppo di lavoro costituito da esperti incaricati da Società Scientifiche e con la partecipazione dell'AIFA, in seguito all'esigenza, espressa da diversi rappresentanti delle Commissioni Regionali, di disporre di uno strumento di consultazione, aggiornato delle conoscenze scientifiche sull'uso del GH in patologie non previste dalla Nota 39. Il gruppo ha prodotto un documento da sottoporre alla Conferenza Stato-Regioni e alle autorità competenti e da diffondere attraverso l'RNAOC (sito web e newsletter). L'RNAOC è stato anche chiamato a partecipare al gruppo di esperti che collabora con la CTS dell'AIFA per l'elaborazione della nuova Nota 39.

Nel 2014 è stato attivato il corso FAD, accreditato ECM per 24 crediti, "Utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l'ormone della crescita all'RNAOC", provider l'ISS, che ha durata di 16 ore ed è riservato agli operatori sanitari accreditati alla piattaforma web dell'RNAOC. Obiettivo del corso è di fornire le indicazioni per una compilazione corretta e completa della scheda di segnalazione, che rappresenta uno strumento indispensabile di farmacosorveglianza, come richiesto dall'AIFA.

Attività programmata 2015

Nel 2015 si prevede il costante aggiornamento dell'attribuzione delle credenziali di accesso alla scheda web dell'RNAOC ai Centri prescrittori e alle regioni che aderiscono al registro web, che deve tener conto delle variazioni sia nell'accreditamento dei Centri prescrittori che nelle modifiche del personale afferente alle Unità Operative, per trasferimenti, pensionamenti. Per le Regioni che possiedono già sistemi di segnalazione indipendenti verranno attuate le procedure di connessione con i database locali.

È prevista l'analisi e l'elaborazione dei dati nazionali sulle prescrizioni ottenuta attraverso la integrazione con i database delle Regioni non aderenti alla piattaforma web.

Si procederà con la stesura finale del documento congiunto prodotto con le Società Scientifiche e alla sua diffusione attraverso il tavolo tecnico della Conferenza Stato-Regioni, gli strumenti dell'RNAOC e delle Società Scientifiche partecipanti.

È anche prevista l'organizzazione della VI edizione del convegno annuale, che riunisce esperti nazionali e internazionali, centri clinici e referenti regionali. I contributi al convegno saranno inseriti nel volume annuale dei Rapporti ISTISAN.

Proseguiranno le attività didattiche legate al corso FAD, per il quale è prevista la valutazione delle esercitazioni da parte dei tutor, oltre ai test inclusi nel corso.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Registro nazionale degli eventi coronarici (EC) e cerebrovascolari (ACV) maggiori ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, fatali e non fatali, in aree geografiche rappresentative del Paese. In particolare permette di calcolare indicatori di frequenza di malattia, quali occorrenza (primi eventi e recidive), prevalenza, incidenza (nuovi eventi), letalità e di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta, studiando l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche e l'associazione fra fattori di rischio e gravità della malattia.

Per realizzare questi obiettivi vengono utilizzate diverse fonti di informazione: i dati dei registri locali (Friuli, Brianza, Veneto, Firenze, Modena, Caltanissetta), i dati raccolti attraverso l'HES, i dati degli studi longitudinali coordinati nell'ambito del progetto CUORE-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari. È infatti noto che per avere un quadro esaustivo dell'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari nella popolazione italiana è necessario tener conto di molte fonti di informazione, sia quelle che valutano i pazienti che sopravvivono all'evento (HES, indicatore: prevalenza), sia quelle che valutano le persone che muoiono improvvisamente prima ancora di arrivare in ospedale (registri di popolazionedegli eventi coronarici e cerebrovascolari, indicatore: tasso di occorrenza e letalità; studi longitudinali, indicatore: incidenza). Inoltre, negli ultimi venti anni, grazie al miglioramento delle terapie in fase acuta, si è verificata una evoluzione verso un maggior numero di ricoveri in ospedale e di mortalità per quelle condizioni che rappresentano complicazioni o evoluzioni a lungo termine dell'infarto del miocardio o dell'ictus; pertanto ictus e infarto del miocardio insieme rappresentano meno del 50% dei ricoveri ospedalieri e della mortalità per le malattie del sistema circolatorio.

La metodologia applicata è standardizzata e validata in modo da permettere il confronto con i dati raccolti negli anni precedenti. L'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera permette, assieme alla validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno, di identificare i Valori Predittivi Positivi (VPP) dei singoli codici delle malattie cardio-cerebrovascolari, al fine di stimare gli eventi coronarici correnti fatali e non fatali, e valutarne la letalità a 28 giorni.

Per quanto riguarda gli eventi coronarici, sono stati recentemente pubblicati i nuovi criteri per la definizione epidemiologica degli eventi coronarici acuti (sindrome coronarica acuta), basati su nuovi marcatori biochimici (CKMB, troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi; questi marcatori fanno aumentare il numero di eventi non fatali o fatali ospedalizzati rilevati (la metodica può essere applicata solo se la persona raggiunge l'ospedale, in quanto la determinazione della troponina può essere effettuata solo in ospedale), includendo nella definizione anche l'angina instabile.

In letteratura esiste un dibattito ancora aperto sulla modalità più appropriata di gestione dei dati relativi alla ospedalizzazione degli eventi cerebrovascolari, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia.

Il registro di popolazione non include gli eventi non fatali che si verificano fuori dell'area di sorveglianza. Di qui la necessità di integrare il registro nazionale con i dati raccolti attraverso l'HES. L'HES si basa su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, particolarmente utili per fornire indicazione sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione (non attraverso questionari di autovalutazione) vengono raccolti dati su misure antropometriche, fisiologiche, cliniche e parametri ematochimici, nonché informazioni utili per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la necessità e l'accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale e lo stato nutrizionale; il contributo dato al registro consta nella valutazione dei casi di ipertrofia ventricolare sinistra e di fibrillazione atriale valutata attraverso un elettrocardiogramma (ECG) letto con il codice Minnesota, nonché la presenza di angina pectoris, di claudicatio intermittens e di TIA valutata attraverso uno specifico questionario standardizzato, identificato a livello internazionale per la stima della occorrenza della patologia cardio-cerebrovascolare nella popolazione generale.

Infine attraverso il follow-up delle coorti longitudinali incluse nel progetto CUORE - Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie cardio-cerebrovascolari - l'identificazione dello stato in vita e l'identificazione degli eventi sospetti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e la loro validazione attraverso l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati è possibile stimare l'incidenza (primo evento) nella popolazione italiana adulta.

Il registro di popolazione segue la metodologia raccomandata dal progetto *European Cardiovascular Indicators Surveillance Set* (EUROCISS) supportato dalla DG SANCO nell'ambito dell'*Health Monitoring Programme* di cui l'ISS è stato coordinatore. Nell'ambito del Progetto EUROMED è in corso l'addestramento dei colleghi dell'Istituto di Sanità Croato per la realizzazione del registro di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in Croazia.

Resoconto attività 2014

È in fase di lavorazione il database, in formato grezzo, dove sono raccolti, per le 7 aree (Friuli VG, Brianza, Veneto, Modena, Firenze, Napoli e Caltanissetta) che hanno partecipato al Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari, i dati relativi al biennio 2004-2005 che includono una popolazione residente di circa 5.000.000 di uomini e donne di età 35-74 anni.

Nel database sono raccolti i dati derivanti dalle SDO, dalla Mortalità specifica, i dati della popolazione residente di età 35-74 anni, nonché i dati dei 2000 eventi coronarici e cerebrovascolari da validare per ogni UO recuperati direttamente dalle cartelle cliniche che includono tra l'altro, per gli eventi coronarici, le informazioni relative alla storia di cardiopatia ischemica, il dolore, gli elettrocardiogrammi codificati secondo il codice Minnesota, gli enzimi e, per i casi fatali, la necropsia.

Tutti questi dati sono stati raccolti dalle UO attraverso un software creato *ad hoc* per l'appaiamento di mortalità e SDO, per la selezione degli eventi correnti coronarici e cerebrovascolari, per l'estrazione di un campione di eventi da validare e per l'inserimento e l'invio di tutte le informazioni necessarie alla validazione ad un server centrale attraverso un sistema dedicato.

È in fase di lavorazione la decodifica dei dati raccolti nel database centrale dei registri per l'organizzazione, la pulizia e la verifica dei dati necessari alle analisi specifiche per la stima dei tassi di attacco e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari.

È stato attivato, attraverso apposita delibera, un accordo di collaborazione con la ASL di Latina per l'implementazione del Registro degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari nella stessa area in cui opera, già da lungo tempo, il Registro Tumori. Questa nuova attività consente di sfruttare in modo sinergico le diverse competenze ed esperienze del Reparto di Epidemiologia delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari da una parte, e quelle del Registro Tumori dell'area Latina dall'altra, per valutare l'occorrenza delle due principali patologie cronico-degenerative della popolazione adulta italiana in un'area importante del Centro Italia. Il neo-registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari utilizzerà il software per i registri di popolazione degli eventi cardiovascolari che è stato sviluppato e messo a punto dal Reparto nell'ambito delle attività del Progetto *EUROMED-A population-based AMI Register: assessing the feasibility for a pilot study to implement a surveillance system of acute myocardial infarction in mediterranean countries according to EUROCISS recommendations*, coordinato dall'ISS nell'anno precedente. Il software è stato messo a disposizione per il progetto potendolo scaricare direttamente dal sito del progetto CUORE (www.cuore.iss.it). Esso è stato utilizzato dalla Croazia, con il supporto e la supervisione dell'ISS, per la stima dei tassi di attacco e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari nell'area di Zagabria.

L'esperienza dell'ISS, come coordinamento del Registro italiano degli eventi coronarici e cerebrovascolari, già riconosciuta e richiesta per il coordinamento del Progetto EUROMED, che ha consentito di impiantare un registro di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in Croazia, come Paese dell'area mediterranea.

Ha inoltre fruttato il coordinamento del *Working Package 8 - Platform for population based registries for chronic diseases* del Progetto europeo BRIDGE. Il WP8 ha l'obiettivo di unificare, armonizzare e diffondere le procedure, i metodi e le migliori pratiche relative ai registri di popolazione in una piattaforma comune per produrre e fornire indicatori di salute sulla occorrenza, la qualità dell'assistenza e gli esiti relativi alle patologie croniche in Europa, partendo dalle esperienze esistenti dei diversi registri di popolazione.

I dati e la metodologia del Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari sono stati presentati presso l'IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed S.R.L. di Pozzilli nell'ambito del progetto REMOLIC-REte MOLisana dell'Ictus Cerebrale: Prevenzione e Continuità Assistenziale.

Nell'ambito dei registri di popolazione sono stati pubblicati alcuni risultati relativi al registro IN-ACS.

Attività programmata 2015

È previsto l'avanzamento e il completamento delle attività di decodifica, organizzazione, pulizia e verifica dei dati relativi al biennio 2004-2005 estratti dal database del Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari.

È previsto un ulteriore sviluppo del software del Registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari per l'implementazione degli algoritmi di validazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari sia secondo i criteri diagnostici MONICA che secondo i 'nuovi' criteri ESC/ACC.

È previsto lo svolgimento delle analisi per la stima dei VPP dei codici ICD, dei Tassi di Attacco e della Letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari nelle sette aree (Friuli VG, Brianza, Veneto, Modena, Firenze, Napoli e Caltanissetta) che hanno partecipato al Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari per il biennio 2004-2005. Nonché la stima di indicatori a livello nazionale.

Per la elaborazione delle stime dei VPP, Tassi di Attacco e Letalità del Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari, a partire dai dati decodificati ed estratti dal database,

sarà utilizzata la nuova versione del software del Registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari sviluppata e validata nell'ambito del progetto EUROMED.

A livello internazionale il 1 maggio 2015 partirà il progetto BRIDGE che prevede per il 2015 la realizzazione di un network di esperti di registri di popolazione e la raccolta di procedure e metodologie adottate per la realizzazione di registri di popolazione per le patologie cronico-degenerative.

Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti è attivo dal 1987 e ad esso partecipano tutti i Centri di Screening Neonatale e i centri deputati alla cura e al follow-up dell'ipotiroidismo congenito (IC) che operano nel nostro Paese. Il Registro è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 e, come previsto dal DPC del 9 luglio 1999 (*Gazzetta Ufficiale* n. 170 del 22 luglio 1999), il suo coordinamento è affidato all'ISS, che ha il compito di raccogliere, conservare ed elaborare i dati relativi ai bambini affetti da IC identificati sul territorio nazionale.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidei viene effettuata tramite schede informatizzate contenenti i risultati dei test di screening, l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita, l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio e il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow-up ad un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 2-3 anni di vita. I 25 Centri di Screening attivi sul territorio sono responsabili della accurata compilazione delle schede e del loro invio all'ISS che provvede alla elaborazione dei dati e al ritorno dell'informazione a tutti i partecipanti al registro.

Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di screening neonatale per l'IC;
- la sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza della patologia;
- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia e la promozione di studi multicentrici di tipo eziologico.

Il Registro ad oggi contiene informazioni su circa 5500 nati affetti da forme permanenti e transitorie di IC. Data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un efficace strumento di sorveglianza, ma anche un potente strumento di ricerca epidemiologica. Dai dati del Registro infatti, si sono originati studi che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di IC, hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia, e che hanno chiarito quali siano i fattori che negli ultimi 10-15 anni hanno contribuito all'incremento dell'incidenza della patologia.

L'IC infatti è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all'introduzione, nei Paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello screening tiroideo neonatale che consente la diagnosi precoce e l'istituzione della terapia sostitutiva nei primi giorni di vita. La patologia è causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia o con la presenza di un abbozzo tiroideo in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficiente ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente la patologia è provocata da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa 1 su

100.000) sono le forme secondarie di IC dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

Sebbene l'IC sia ormai una patologia per la quale anche nel nostro Paese si effettua una efficace prevenzione secondaria attraverso lo screening neonatale tiroideo, le sue cause non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, DUOX2, DUOXA2), rilevate fino ad oggi in pazienti con IC, può spiegare soltanto un minimo numero di casi (circa il 5%). Pur ipotizzando una sottostima del reale contributo genetico alla eziologia della patologia, tuttavia gli studi sui gemelli finora condotti, anche dal nostro gruppo, hanno confermato una bassa frequenza di concordanza alla nascita per la patologia. Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari e nonostante il numero sempre crescente di ipotiroidei congeniti diagnosticati mediante screening che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'IC continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Da qui l'esigenza di concentrare gli sforzi della ricerca non solo all'individuazione di nuovi geni coinvolti nell'eziologia dell'IC ma, soprattutto, alla identificazione dei fattori di rischio ambientali (modificabili) sui quali si possa agire per ridurne l'incidenza.

Il Registro, inoltre, ha collaborato in questi anni con la *European Society for Paediatric Endocrinology* per la stesura di linee guida internazionali attualmente in vigore per lo screening e il management clinico del bambino con IC (*European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism, JCEM2014*). Infine il Registro collabora con la Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche e lo Screening Neonatale-SIMMESN e la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica-SIEDP per l'ottimizzazione del programma di screening neonatale per l'IC nel nostro Paese.

Resoconto attività 2014

Relativamente alla valutazione dell'efficienza e dell'efficacia dello screening neonatale per l'IC, le analisi condotte sui dati del Registro hanno evidenziato un netto miglioramento, in tutte le Regioni, dei tempi di intervento che riguardano la diagnosi e la presa in carico del bambino con IC. Tuttavia, sebbene si siano ridotte fortemente le differenze tra nord centro e sud del Paese, ancora permane una maggiore efficienza nelle regioni del nord rispetto al centro e al sud (valore mediano dell'età all'inizio della terapia periodo 2009-2010: 17 giorni al Nord, 21giorni al Centro e al Sud). Inoltre, in collaborazione con la SIMMESN, è stata condotta un'indagine conoscitiva sull'adeguamento, da parte dei vari Centri di Screening, alle Linee Guida Internazionali sulle procedure dello screening neonatale per l'IC. Tale indagine ha mostrato come vi siano ancora diversi Centri che non hanno adeguato le loro procedure di screening agli standard internazionali e come sia necessaria un'ottimizzazione del programma di screening neonatale per l'IC nel nostro Paese. È stato inoltre concluso lo studio finalizzato alla individuazione dei fattori che, negli ultimi 10-15 anni, hanno contribuito maggiormente all'incremento dell'incidenza dell'IC osservata in tutto il mondo. Lo studio ha dimostrato che non solo il miglioramento delle capacità diagnostiche, grazie all'avanzamento tecnologico dei sistemi di dosaggio del TSH neonatale che rappresenta il test primario per lo screening dell'IC, ma anche la maggior frequenza e la maggior sopravvivenza dei nati pretermine, che hanno un elevato rischio di forme sia permanenti che transitorie di IC, hanno contribuito all'aumento dell'incidenza della patologia che oggi si attesta intorno a 1:2000 nati vivi (forme permanenti

più forme transitorie che necessitano comunque un trattamento per almeno i primi 3 anni di vita). È stato, inoltre, messo in evidenza come le variazioni demografiche dovute ai flussi migratori, nonché il diverso stato nutrizionale iodico che si rileva nei diversi Paesi, contribuiscano a spiegare la relativa variabilità tra Paese e Paese. In tale ambito è stato completato lo studio finalizzato all'analisi del trend dell'incidenza di forme permanenti di IC nella PA di Bolzano, dove dai primi anni '80 viene condotto con successo un programma di iodoprofilassi, e nel resto d'Italia dove solo nel 2005 è stato introdotto un programma di iodoprofilassi su scala nazionale. L'analisi dei dati (periodo d'osservazione 1987-2006) ha evidenziato come il trend dell'incidenza di IC si sia mantenuto stabilmente più basso a Bolzano rispetto a quello osservato nel resto d'Italia, dimostrando come si possa realizzare prevenzione primaria per l'IC se si stabilisce un adeguato intake di iodio a livello di popolazione. Infine, è stata realizzata la tredicesima edizione del convegno nazionale "L'Ipotiroidismo Congenito in Italia".

Attività programmata 2015

L'attività del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti prevista per il 2015 verrà dedicata:

- alla sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza di IC nel nostro Paese e alla sorveglianza dell'efficienza ed efficacia del programma screening sull'intero territorio nazionale;
- all'avanzamento dello studio finalizzato alla stima del rischio di IC permanente e transitorio nei nati *Small for Gestational Age* (SGA), per i quali ad oggi non esistono dati epidemiologici sul rischio di IC;
- al completamento 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;
- all'avanzamento di uno studio multicentrico finalizzato a valutare il follow-up di gemelli (MZ e DZ) discordanti alla nascita per l'IC e le eventuali modificazioni epigenetiche eventualmente riscontrabili nel co-gemello negativo allo screening neonatale;
- all'aggiornamento del sito web del Registro (www.iss/rnic).

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 2014

L'attività di conferma diagnostica del laboratorio è stata pubblicata nel notiziario sopra citato. In aggiunta a tale attività lo scorso anno abbiamo inoltre effettuato cinque confronti genomici mediante *Amplified restriction Fragment Length Polymorphism* (AFLP) e *Sequence-Based Typing* (SBT) di casi di legionellosi in cui ci è stato possibile ottenere il ceppo umano e i ceppi ambientali isolati dalla possibile fonte di infezione.

Uno di tali confronti è stato relativo ad un'impiegata che ha contratto legionellosi con gravi sequele e che aveva contratto la malattia in ambito lavorativo, presumibilmente lavandosi i denti. Questo interessante caso è stato presentato con comunicazione orale dal titolo *Varicella-zoster virus and Legionella pneumophila co-infection in a middle-aged mother in good health condition* al congresso dell'ESGLI dal 17-19 settembre 2014, Barcellona.

Un altro confronto genomico è stato eseguito in relazione ad un'epidemia in atto a Piacenza, dove ad oggi si sono verificati 36 casi, in cui è stato chiesto il nostro parere di esperti in una riunione che si è tenuta il 4 giugno 2014 presso la sede della regione Emilia-Romagna. Due ceppi, isolati da due casi nosocomiali verificatisi nel 2014, si sono mostrati identici ai ceppi ambientali che sono stati isolati dall'impianto idrico dell'ospedale. Quest'analisi ha spiegato l'origine dell'infezione dei due casi, tuttavia rimangono ancora ignote la/le fonte/i di infezione degli altri casi comunitari.

In merito al *cluster* epidemico di otto casi di legionellosi di Bresso (MI), siamo stati messi a conoscenza di alcune azioni intraprese dall'autorità sanitaria locale e abbiamo dato il nostro contributo attraverso la distribuzione di un questionario per indagini epidemiologiche e suggerimenti sulla diagnosi. Abbiamo inoltre tipizzato i ceppi ambientali provenienti da abitazioni e un ceppo umano, ma non è stato possibile risalire ad alcuna fonte di infezione.

Abbiamo partecipato inoltre a due controlli di qualità per la quantificazione e l'identificazione di Legionella in campioni d'acqua acquistati alla PHE di Londra. Abbiamo completato lo studio sulla possibile presenza di un ceppo endemico a Molveno e abbiamo preparato un manoscritto dal titolo *A Legionella pneumophila clone present in a Italian restricted area possibly responsible for many cases of travel associated Legionnaires' disease over a period of 26 years* sottomesso a "Epidemiology and infection". Le analisi sulle altre zone ad elevata incidenza di casi (Ischia e Gargano) sono state posticipate al 2015.

Abbiamo iniziato uno studio comparativo per la diagnosi di legionellosi su secrezioni respiratorie attraverso il metodo colturale, PCR real time, con metodo *in house* e con kit commerciale, in collaborazione con il laboratorio di riferimento regionale per la diagnosi di legionellosi dell'Emilia-Romagna e il laboratorio del Policlinico di Verona. I dati preliminari sono sati presentati attraverso un poster dal titolo *Comparison of two real time PCR assays to detect legionella DNA in clinical samples* al Congresso dell'ESGLI sopra citato.

Sempre in quest'ultimo congresso è stato presentato con presentazione orale lo studio di analisi attraverso *microarray* di parte dei ceppi clinici e ambientali presenti nella nostra collezione dal titolo *Semi-supervised domain adaptation approach for development of microarray-based data prediction models of L. pneumophila strains*". Come riportato in precedenza purtroppo non è stato possibile trovare un fattore di correlazione tra i ceppi clinici e ambientali.

Attività programmata 2015

Nel 2015 continuerà l'attività di sorveglianza di laboratorio della legionellosi, continuerà anche l'attività concernente lo studio comparativo effettuato in campioni clinici utilizzando l'esame colturale e la *real time* PCR effettuata secondo un metodo *in house* e un kit commerciale messi a confronto.

A fine 2014, è stato designato il laboratorio dall'ECDC, per i controlli di qualità da effettuare sulla diagnosi clinica e ambientale e sui sistemi di tipizzazione e abbiamo già iniziato a partecipare al parteciperemo ancora a due controlli di qualità /anno per la quantificazione e l'identificazione di Legionella in campioni d'acqua e quattro controlli di qualità / anno per la diagnosi di legionellosi mediante antigene urinario, (*Esternal Quality Assessment Schemes*), come pure a *proficiency test* per la tipizzazione di Legionella mediante analisi di sequenza di alcuni geni (*sequence based typing*, SBT) e per la ricerca di Legionella in campioni clinici mediante *Real Time* PCR.

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.

Se le risorse lo consentiranno, è in programma anche un controllo di qualità su campioni clinici per i laboratori di riferimento che effettuano diagnosi di legionellosi designati da alcune regioni italiane (riguardante la diagnosi basata sulla rilevazione dell'antigene urinario, la determinazione degli anticorpi e la PCR sulle secrezioni respiratorie).

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro Nazionale della 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 (Decreto Ministeriale 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 *Gazzetta Ufficiale* n. 75 del 31/3/2003.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 245 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 245 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 245 nuove segnalazioni: MCJ certa in 38 casi, MCJ probabile in 82 casi, MCJ possibile in 19 casi, casi genetici in 7 casi, altra diagnosi in 99 casi;
- sono stati visitati personalmente dal neurologo del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 16 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;

- dieci dei 245 casi segnalati sono stati i pazienti di età inferiore a 50 anni: un caso di CJD certa, due casi genetici, due casi MCJ probabile sporadica e cinque casi con altra diagnosi clinica o in osservazione (un caso di encefalopatia da HIV, un caso di sospetta encefalite paraneoplastica o autoimmune, un caso di sospetta encefalopatia post-ipossica o da ipoperfusione in corso di shock anafilattico, un caso di cui è in corso l'esame anatomo-patologico e un caso in osservazione); uno dei dieci casi è stato visitato dal neurologo del Registro;
- sono stati visionati i tracciati elettroencefalografici in 77 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 17 casi segnalati;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 16 casi sospetti di MCJ;
- sono state effettuate 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/);
- sono stati segnalati al Centro Nazionale Sangue due casi di donatori segnalati al Registro con sospetto di MCJ per informazioni sull'utilizzo del sangue e successiva comunicazione all'AIFA;
- si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2014;
- sono stati elaborati due pareri per il CNS che ha richiesto la classificazione dei casi con sospetto di MCJ che risultano donatori di sangue;
- sono stati elaborati 7 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, 31/3/2003;
- sono stati richiesti ed effettuati 101 esami su liquor e 91 esami su 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 2014;
- 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 con l'esecuzione del primo ring trial coordinato dall'Univerità di Edimburgo;
- si è continuata 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. Sono stati eseguiti e analizzati nove brushing della mucosa olfattoria dal nostro laboratorio.

Attività programmata 2015

Durante il 2015 verranno portate avanti tutte le attività in corso nel 2014. 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 2015. Per la messa 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, e avviata la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sulle urine in collaborazione con l'Università di Cagliari e sul plasma.

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), denominato anche Centro Operativo Adempimenti Legge 40/2004 svolge diverse attività:

- 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;
- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale raccogliendone dati identificativi, descrittivi, tecnici, strutturali e organizzativi;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti nei centri di PMA;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; e alle loro eventuali sospensioni o revoche da parte delle Regioni;
- aggiorna e monitorizza il sito web del Registro situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata e dove vi è una pagina dedicata ai cittadini con contenuti specifici sulle tematiche riproduttive, sulle tecniche di PMA e sui principali eventi scientifici nazionali e internazionali che riguardano le tematiche in oggetto;
- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere;
- collabora costantemente con gli osservatori epidemiologici regionali per raccogliere e diffondere le informazioni per garantire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita e dei risultati conseguiti;
- fornisce pareri tecnici e risposte ad interrogazioni parlamentari inerenti la PMA; fornisce notizie alle Autorità preposte ai Controlli sulla documentazione di attività dei centri PMA per svolgere adeguatamente le azioni ispettive predisposte;
- si interfaccia e coordina con le società scientifiche raccogliendone le istanze, le informazioni, i suggerimenti, le proposte per poter implementare, migliorare e attualizzare le informazioni raccolte con il sistema di raccolta dati;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva in collaborazione con le società scientifiche, le Regioni e gli Istituti universitari, IRCCS e le aziende ospedaliere;
- stila report e invia i dati italiani allo *European IVF Monitoring consortium* (EIM), che raccoglie i dati dei Registri di altri 36 Paesi europei; e tramite quest'ultimo all'*International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies* (ICMART) ai fini dello scambio di dati anonimi anche aggregati, anche mediante l'utilizzo di strumenti elettronici;

- organizza incontri con esperti nazionali e internazionali per validare e eventualmente implementare i dati annualmente raccolti ed elaborati riguardanti le tecniche di PMA;
- redige e invia entro il 28 febbraio di ogni anno la relazione annuale per il Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati; che permette al Ministro della Salute di relazionare al Parlamento entro il 30 giugno di ciascun anno.
- nell'ambito delle azioni di promozione della fertilità e prevenzione della infertilità organizza e realizza corsi di formazione ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche in collaborazione con le Regioni e Istituti universitari/IRCCS/aziende ospedaliere che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità nei pazienti oncologici, con l' obiettivo della formazione di sistemi di rete per l' assistenza globale.

Resoconto attività 2014

Attività in ambiti istituzionali

- 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 2012;
- 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 2013;
- predisposizione di schede 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" *Gazzetta Ufficiale* del 18/10/2013);
- risposte ad interrogazioni parlamentari e a pareri tecnici richiesti dalla Guardia di Finanza.

Attività di comunicazione

- Aggiornamento continuo e implementazione dei contenuti scientifici e divulgativi del sito web www.iss.it/rpma;
- implementazione e diffusione delle schede dati e dei profili di caratterizzazione dei centri attraverso il sito web del Registro www.iss.it/rpma;
- partecipazione a numerosi convegni scientifici nazionali con relazioni sull'attività del Registro Nazionale della PMA;
- partecipazione attraverso l'invio di lavori scientifici a convegni internazionali rivolti alla PMA.

Attività di formazione

- Realizzazione di tre corsi ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche "Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche" in collaborazione rispettivamente con l'Istituto Nazionale dei Tumori di Aviano, la Fondazione di Ricerche e Studi Ginecologici Eva Candela Onlus di Palermo e con l'AO S.G. Moscati di Avellino.

Attività di ricerca

- Riunioni con andrologi e ginecologi per l'aggiornamento e l'implementazione delle variabili presenti nella scheda di raccolta dati del Registro, riguardo alla introduzione dei cicli di PMA con donazione di gameti;

- Censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche. Identificazione delle attività di crioconservazione di gameti femminili (ovociti) e di crioconservazione di tessuto ovarico;
- 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 di risposta alle domande sulle problematiche inerenti l'affettività e la sessualità dei giovani utenti, tramite lo strumento web del sito www.chiediloqui.it e consulenza on-line con disponibilità chat settimanale;
- Implementazione e aggiornamento dei contenuti scientifici dell'area "Affettività e sessualità" del sito web www.chiediloqui.it.

Attività programmata 2015

Attività in ambiti istituzionali

- Raccolta dati sui trattamenti di PMA relativa all'anno 2014.
- Valutazione delle nuove variabili alla luce dei risultati ottenuti dalla raccolta dati relativa all'anno 2013.
- Implementazione delle variabili riferite ai cicli effettuati con donazione di gameti a seguito Sentenza Corte Costituzionale n. 162/2014 (*Gazzetta Ufficiale Serie Speciale* n. 26 del 18/6/2014) "Giudizio di legittimità costituzionale in via incidentale. Procreazione medicalmente assistita – Divieto di ricorrere alla fecondazione medicalmente assistita di tipo eterologo" nelle schede di raccolta dati del Registro.
- 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 2014.
- Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e documentazione autorizzativa.
- Inoltre per la futura raccolta dati su ciclo singolo di trattamento messa a punto di 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.

Attività di formazione

- 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.

Attività di comunicazione

- Incontri con i Referenti Regionali della PMA per implementare la diffusione e promozione delle informazioni presenti nella scheda profilo del centro di PMA tramite la realizzazione di opuscoli per ogni Regione.

Attività di ricerca

- Aggiornamento del censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche.
- Organizzazione di un workshop con oncologi e medici della riproduzione per l'elaborazione del consenso informato per il trattamento di pazienti oncologici.
- Collaborazione al "Progetto istituzione biobanca del tessuto ovarico e cellule germinali per giovani donne affette da neoplasia o malattie croniche degenerative a rischio di insufficienza ovarica iatrogena" finanziato dalla Regione Campania.
- Prosecuzione del progetto di ricerca "Progetto Salute e Benessere dei Giovani".

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. Attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari consente di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali svolgono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali, oppure, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

Il metodo gemellare si basa sull'acquisizione di informazioni gradualmente più approfondite e sull'utilizzo di metodi progressivamente più complessi.

Il confronto statistico tra le correlazioni o le concordanze rispetto a un determinato carattere tra coppie di gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) permette di verificare se l'aggregazione familiare è il risultato di esposizioni ambientali condivise o di un comune background genetico, consentendo quindi di stimarne "l'ereditabilità".

È possibile inoltre investigare l'origine della co-morbidità tra più patologie, e stabilire se ein quale misura tale co-morbidità abbia 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 ed è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

L'RNG 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 26.000 a fine 2014) 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.

Nell'ottica di sfruttare le potenzialità del registro, non solo per la ricerca eziologica, è stato avviato un arruolamento sistematico dei gemelli residenti nei comuni del Friuli-Venezia Giulia con più di 8.000 abitanti. 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 survey* 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* (*International Network of Twin Registries*) 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, cardiologi, 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: *in primis*, 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 (art. 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 (art. 20, 26, 107, 110 DL.vo 196/2003).

Resoconto attività 2014

Determinanti del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale

Continua l'attività di ricerca sul benessere psicologico e sulla sua correlazione con specifici parametri biologici e outcome di salute. In Friuli-Venezia Giulia è stato ultimato il reclutamento dei gemelli per lo studio sull'interazione tra fattori genetici ed eventi psico-sociali stressanti nell'insorgenza delle psicosi. Sono stati pubblicati due studi sulle relazioni tra la personalità e tratti schizofrenici e autistici. Sono state condotte analisi preliminari sul peso della componente genetica e di quella ambientale dell'empatia misurata tramite la scala *Empathy Quotient* (EQ, Baron-Cohen) e sull'associazione tra empatia e attitudine alla donazione di campioni biologici per scopi di ricerca.

Allergie

Sono state prodotte e pubblicate per la prima volta le stime meta-analitiche delle componenti genetica e ambientale della sclerosi multipla. Proseguono gli studi dell'RNG sull'eziologia dei disturbi respiratori e allergici, con particolare riferimento all'asma e alla rinite. In particolare, è stata completata l'analisi dei dati sull'asma e sulla rinite allergica sia da pollini che da cause diverse dal polline.

Neonatologia/Pediatria

Si è conclusa la fase di analisi dati epidemiologici e genetici di uno studio volto a stimare l'interazione gene-ambiente nella probabilità di avere una gravidanza gemellare in seguito ad assunzione di acido folico in epoca pre-concezionale. Continua lo studio di follow-up di gemelli arruolati alla nascita (studio MUBICOS) con circa 360 coppie arruolate e i dati relativi al FU per circa un terzo di queste. Durante il 2014 si è proceduto ad una sistematizzazione dei database e dei campioni biologici. Sono stati analizzati e sottoposti per la pubblicazione 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 e etica della ricerca

Nel 2014 è stata effettuata l'analisi e pubblicati i risultati di una indagine CAP condotta negli anni 2012-13 su 5000 potenziali donatori dell'RNG su *endpoint* quali: preferenze rispetto al consenso informato, opinioni rispetto alla tutela dei dati personali e dei campioni, accesso ai dati sanitari senza uno specifico consenso e impatto della normativa privacy sulle attività di ricerca epidemiologica, attitudine alla donazione per la ricerca. Ulteriori dati sulla conoscenza delle biobanche e sui concerns dei potenziali donatori relativamente a comunicazione dei risultati, uso dei campioni, benefit della ricerca, ecc. sono stati analizzati e sono in corso di pubblicazione.

Invecchiamento

Sono state completate le analisi dello studio sull'aterosclerosi e pubblicati alcuni risultati su riviste internazionali a medio/alto impact factor. È stato possibile confermare il ruolo determinante dell'età nello sviluppo di tratti aterosclerotici e definire che i fattori genetici hanno un effetto moderato sui tratti esaminati, il contributo delle esperienze e abitudini condivise dai gemelli è marginale, la componente ambientale non condivisa spiega una porzione non trascurabile della variabilità dei fenotipi studiati. Durante il 2014 è terminata la seconda fase

dello studio, per cui coloro che hanno partecipato nel 2009 sono stati sottoposti nuovamente a visite ed esami ecografici.

Comunicazione

È stata avviata una campagna di informazione a livello nazionale per ampliare la conoscenza delle attività svolte dall'RNG e per promuovere la partecipazione attiva dei gemelli. È stato realizzato uno spot pubblicitario e costruita una pagina fan dell'RNG sul social network Facebook.

Attività programmata 2015

Determinanti del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale

Si concluderà il reclutamento dei gemelli per lo studio sulle psicosi. Saranno identificate coppie di gemelli discordanti per rischio di psicosi, alle quali verrà chiesto di sottoporsi a indagini cliniche. Saranno inviati per la pubblicazione gli articoli sull'associazione del benessere psicologico sia con il rischio cardiovascolare e aterosclerotico, sia con la qualità del sonno. Utilizzando un campione di gemelli di età compresa tra i 14 e i 18 anni, verranno studiate le associazioni tra benessere psicologico, abitudini al sonno, stato di salute e uso o abuso di alcolici o fumo/droghe.

Malattie autoimmuni

Nel 2015 prenderà il via uno studio in collaborazione con l'IRCCS Humanitas di Rozzano (MI). Il progetto si propone di studiare gli aspetti clinici e biologici dei gemelli affetti da psoriasi e artrite psoriasica e dei loro co-gemelli con o senza la malattia, con lo scopo di identificare dei marcatori per la diagnosi precoce.

Neonatologia/Pediatria

Nell'ambito dello studio MUBICOS verrà implementato il progetto "Velocità di crescita nel primo anno di vita e *wheezing* a 3 anni: *nature or nurture*?" finanziato dalla fondazione Chiesi. Il questionario verrà somministrato alle famiglie in due modalità a loro scelta: online o su carta per posta ordinaria. Verranno infine analizzati i campioni di DNA di gemelli per la stima della zigosità per le coppie ancora mancanti.

Invecchiamento

Nel 2014 hanno partecipato allo studio sull'aterosclerosi 321 gemelli. I dati raccolti durante la visita e le indagini ecografiche, insieme alle informazioni raccolte tramite questionari, verranno analizzati secondo tre strategie: i) utilizzando le informazioni raccolte nel 2009 e nel 2014 sullo stesso campione di gemelli si potrà valutare se il contributo dei geni e dell'ambiente nello spiegare alcuni tratti varia nel tempo; ii) utilizzando le nuove determinazioni raccolte nel 2014 (massa ventricolare sinistra, ispessimenti e placche a livello delle arterie femorali) si stimerà il ruolo della componente genetica e ambientale nella variabilità di questi tratti; iii) sfruttando la collaborazione con alcuni ricercatori della *Semmelweis University* di Budapest sarà possibile unire il database italiano a quello ungherese e realizzare analisi multivariate trasversali e longitudinali.

Comportamento pro-sociale e salute pubblica

Si intende approfondire l'analisi relativa all'indagine sull'empatia come tratto importante per la salute del singolo e dei gruppi (famiglia, lavoro, società). Con il metodo gemellare è infatti possibile contribuire a quegli studi che indagano il ruolo, tutt'ora controverso, dei fattori ambientali (sia condivisi che individuali) e genetici nell'espressione del tratto.

In collaborazione con la SISSA, verranno indagati su un campione di gemelli MZ e DZ triestini meccanismi cerebrali coinvolti nel pregiudizio, e analizzate le interazioni tra fattori comportamentali, fisiologici e neurologici.

Test genetici

Si intende avviare un nuovo filone di ricerca nel settore dei test genetici, sul significato e il valore conoscitivo dei test, e quindi sull'impatto etico e sociale della comunicazione dei risultati dei test oltre che sulla valutazione economica con modelli di HTA di tali test.

Comunicazione

Verrà diffuso lo spot dell'RNG e saranno creati i depliant con il richiamo del logo/slogan pubblicitario da inviare a tutte le strutture dell'SSN per l'affissione nelle sale d'attesa. Saranno organizzati dei flashmob sul territorio nazionale con i gemelli iscritti per sensibilizzare la popolazione alla ricerca scientifica.

Registro nazionale malattie rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l'art. 3 del DM 279/2001, è lo strumento principale di sorveglianza delle Malattie Rare (MR) su scala nazionale in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria e al miglioramento della governance della Rete nazionale, sia a livello nazionale sia a livello regionale.

L'RNMR è stato istituito all'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 aprile 1998, n. 124").

L'RNMR è uno strumento scientifico-istituzionale con importanti potenzialità, in grado di fornire informazioni utili al miglioramento della governance della Rete del Registro sia a livello nazionale che regionale. La sua gestione ottimale, pertanto, può avere forti ricadute anche sulle capacità assistenziali dell'intero sistema.

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 realizzato modalità più idonee di raccolta dati, incluso 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 stato 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 maggio 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 maggio 2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31 marzo 2008 e di garantire il collegamento con l'RNMR.

Infine, il registro ha permesso la realizzazione e lo sviluppo di una rete di collaborazione per iniziative multidisciplinari che vede coinvolte le differenti realtà che operano nel campo delle malattie rare e che comprendono oltre alla comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari. In particolare sono state sviluppate collaborazioni con i registri dei difetti congeniti regionali e con le Associazioni di Pazienti e loro familiari.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014, sono state realizzate le seguenti attività:

- Aggiornamento tecnologico della struttura informatica dell'RNMR come supporto alle attività di ricerca in particolare supporto allo sviluppo dei registri di patologia specifica.
- Attività di divulgazione:
  - comunicazioni orali:
    - La Rete e Registro Nazionale Malattie Rare. Le malattie rare in Abruzzo. 1ª edizione. 1 marzo 2014, Università degli studi G. d'Annunzio, Chieti.
    - *National and European politics for rare diseases*. 8th International Meeting Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. 4-5 aprile 2014, Genova.
    - Esplorando il registro nazionale delle malattie rare. Determinazione rara. 7-8 marzo 2014, ISS, Roma.
    - The Italian RD registry. EPIRARE Workshop. EPIRARE Workshop, 4-5 marzo 2014, ISS, Roma.
    - Tumori rari in Italia: sorveglianza e valutazione dell'accesso a diagnosi e trattamento, 9 giugno 2014, Ministero della Salute, Roma.
    - Il Registro delle Malattie Rare. Malattie Rare ed Ereditarie in Nefrologia. I Incontro. Dalla Ricerca all'ambulatorio, 29 novembre 2014, Ospedale Sandro Pertini, Roma.
  - pubblicazioni.
- Integrazione dei dati del RNMR con i flussi amministrativi correnti. In particolare l'RNMR partecipa alle attività del PSN 2014-2016 come studio progettuale (STU) e queste attività prevedono l'integrazione dei dati dell'RNMR con due flussi informativi: Indagine su Decessi e Cause di morte (Titolare: ISTAT) e Dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati (Titolare: Ministero della Salute).
- Aggiornamento della classificazione delle patologie rare esentate dell'allegato 1 del DM 279/2001con il sistema di classificazione ORPHANET.

Attività programmata 2015

Le attività previste nel 2015 sono le seguenti:

- Implementazione del sistema di codifica ORPHANET nei registri regionali/interregionali.
- Potenziamento della struttura informatica dell'RNMR e dei registri specifici di patologia.

- Implementazione del sistema di gestione di qualità dell'RNMR e dei registri regionali/interregionali.
- Miglioramento del sistema di governance del sistema di sorveglianza delle MR.
- Svolgimento di attività di formazione rivolti agli operatori sanitari coinvolti nelle attività di registri di popolazione e di patologia specifica.
- Partecipazione alle attività del PSN 2014-2016.
- Attività di collaborazione con l'Associazione dei Pazienti Malattie Rare per il potenziamento delle attività dell'RNMR.

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 nove morti materne per 100.000 nati vivi, rispettivamente.

La Dichiarazione del Millennio delle Nazioni Unite, firmata nel 2000 da 189 Paesi, identifica otto Obiettivi di Sviluppo del Millennio (*Millennium Development Goals*, MDG) intesi allo sviluppo globale e all'eradicazione della povertà. Tre di questi otto MDG sono direttamente correlati alla salute: riduzione della mortalità infantile, miglioramento della salute materna, lotta contro HIV/AIDS, malaria e altre malattie. Gli 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 MDG sono interconnessi tra loro: avanzando verso il raggiungimento di uno degli obiettivi, si supporta anche il progresso degli altri.

Il conseguimento di un'equa distribuzione delle risorse sanitarie richiede la compartecipazione di numerosi fattori, tra cui gli aiuti internazionali, l'assistenza umanitaria e la ricerca sanitaria a livello globale. Oggi, nei Paesi in via di sviluppo vi sono almeno 20 milioni di persone che muoiono prematuramente (metà delle quali prima del compimento del quinto anno d'età), a causa della mancanza di accesso adeguato all'assistenza sanitaria di base. Si tratta di decessi provocati da malattie prevenibili o curabili. Le disparità, in campo sanitario, derivano dall'incapacità di alcuni Paesi di fornire assistenza sanitaria accessibile e dipendono in forte misura da una serie di cause, tra cui si ricordano la scarsa disponibilità e l'uso ridotto delle risorse nazionali per finanziare i sistemi sanitari, la precarietà delle strutture sanitarie, la mancanza di operatori sanitari preparati e l'accesso limitato ai farmaci. Oltre a questi fattori, la relazione finale della Commissione sui determinanti sociali della salute della WHO evidenzia altre cause alla base delle ampie disparità rilevabili in termini di salute, tra Paesi diversi come pure all'interno dei singoli Paesi: la scarsa nutrizione, l'acqua insalubre e la mancanza di servizi igienici sanitari di base, le pratiche sessuali a rischio, le condizioni di insalubrità di alloggi e ambienti di lavoro, la povertà, l'esclusione sociale (fattore questo di particolare rilievo per quanto riguarda le disparità subite dal genere femminile) e la scarsa istruzione sono le cause principali delle cattive condizioni di salute. Non c'è da sorprendersi, quindi, se le disparità in

termini di salute siano correlate alle disuguaglianze in termini di sviluppo e al divario di povertà (o *poverty gap*).

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 diseguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo, le proprie capacità e competenze di ricerca. Le principali aree nelle quali il Dipartimento del Farmaco ha operato nel 2014 sono state soprattutto HIV/AIDS, TBC, epatite, malattie trasmissibili pandemiche, le malattie neglette, le iniziative di *capacity building* dei sistemi sanitari e la ricerca operazionale, 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 OECD, 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, OECD, 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. la 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 esempio il controllo di patologie infettive emergenti, le attività di prevenzione e promozione di stili di vita salutari anche nel campo dell'alimentazione, le tematiche relative alla relazione salute e ambiente, la formazione di alta specializzazione destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica.

Il nuovo concetto di salute globale e il ruolo del'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 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 sempre garantito il controllo e il mantenimento di una situazione sanitaria mondiale a volte complessa e dai difficili contorni geopolitici.

A partire dal 2000, in questo contesto di partnership internazionali cementate anche da gravi crisi ed emergenze epidemiche globali, l'Italia, impegnata nel contempo a sostenere, anche con il proprio contributo finanziario, le attività delle organizzazioni internazionali, ha considerevolmente incrementato gli interventi e l'impegno finanziario nel settore e ha partecipato a numerose Iniziative Globali per la Sanità Internazionale. Si segnalano in particolare: i maggiori contributi a favore dell'Iniziativa Globale per l'Eradicazione della Poliomielite (GPEI); la partecipazione alla creazione, amministrazione e finanziamento del Fondo Globale per la lotta all'AIDS, Tubercolosi e Malaria (GFATM) malgrado la progressiva riduzione del nostro contributo, che però è tornato nel 2013; il sostegno ai Partenariati globali denominati *Roll Back Malaria e Stop TB*; l'adesione all'*International Financing Facility for Immunizations* (IFFIm) che finanzia l'attività della *Global Alliance for Vaccine and Immunizations* (GAVI); l'adozione di uno strumento innovativo per finanziare la ricerca e lo

sviluppo di nuovi farmaci e vaccini denominato *Advanced Market Commitment* (AMC); la partecipazione alla fondazione dell'International Health Partnership e la successiva concessione di contributi a bilancio a favore di due Paesi cofirmatari del Partenariato (Etiopia e Mozambico) per la realizzazione dei rispettivi piani sanitari nazionali.

La promozione della salute nell'equità, la protezione sociale e la sostenibilità sono gli *highlight* della Dichiarazione di Alma-Ata, ancora attualissima nel suo trascorso trentennale. La sanità, quindi, resta un ambito di lavoro ampio e articolato inserito nell'organizzazione sociale delle Nazioni in grado di interagire strettamente con altri settori strategici per il mantenimento, la promozione della salute e per garantire uno standard elevato nella qualità dei servizi sanitari, necessari agli equilibri interni delle singole Nazioni.

Partendo da questi concetti, è evidente che la filosofia che dovrà guidare in futuro le attività dell'ISS in tema di salute globale, parte dal concetto che in un mondo globalizzato, il diritto alla salute e all'accesso universale alle cure debba rappresentare una priorità, alla quale il nostro Paese e il nostro Istituto non può sottrarsi: perché è evidente che non ci può essere sviluppo senza salute, e i problemi della salute globale non possono che trascendere i confini dei singoli stati.

È per questo motivo che le attività in questo settore si espanderanno per coprire aree della salute globale che riguardano l'accesso e la qualità delle cure alle cure per diverse malattie, anche nel nostro Paese e in Europa.

Resoconto attività 2014

Gli obiettivi prioritari dell'impegno del Dipartimento del Farmaco nell'area della salute globale sono stati:

- portare innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate;
- rafforzare i sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario attraverso la ricerca operazionale.

Nel corso del 2014 sono stati portati avanti o conclusi i numerosi progetti che il Dipartimento ha in corso. In particolare, il Dipartimento ha ultimato la sua opera di coordinamento del grande progetto Europeo NEAT sulla ricerca clinica nel settore dell'HIV/AIDS; la *partnership* con diversi centri di ricerca africani su aspetti relativi all'accesso alle cure per l'HIV/AIDS nel Sud del Mondo (in particolare in Uganda, partecipando allo studio Europeo Earnest; in Malawi, studiando la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, e in Etiopia, costruendo un grande studio di coorte sul trattamento antiretrovirale, CASA). Il Dipartimento ha anche attivamente contribuito alla sua pluriennale presenza in due grandi iniziative europee: il Progetto Esther e, soprattutto, l'EDCTP.

Attività programmata 2015

Le attività previste per il 2015 si articoleranno soprattutto, nell'ottica sovraesposta di lavorare in modo trasversale, nel Nord e nel Sud del mondo, con l'obiettivo di migliorare la qualità e l'accesso alle cure e alle terapie disponibili per le malattie (sia infettive che non infettive) a maggiore impatto sulla salute delle popolazioni, attraverso:

- la ricerca di base per mirare all'eradicazione del virus HIV, anche attraverso la partecipazione al Consorzio Europeo CURAIDS;
- la prosecuzione del Progetto Esther-Italia, finanziato dal Ministero della Salute, al quale partecipano diverse Università e Ospedali italiani, che vede come principale risultato la

messa a punto di un grande studio di coorte in Etiopia (CASA), ora finanziato anche dalla Cooperazione italiana;
- la collaborazione con le organizzazioni internazionali che si occupano di salute globale, e in particolare con UNAIDS, WHO e *Global Fund*.

Nel corso del 2015 verranno anche implementati e portati avanti nuovi progetti che riguardano l'accesso universale alle cure e importanti temi di salute globale:
- Un progetto europeo su *Health Foresight*, la previsione della situazione della salute in Europa in un arco temporale che arriva al 2050: progetto europeo Fresher, finanziato su Horizon 2020.
- Il coordinamento della Piattaforma italiana per lo studio delle nuove terapie per le epatiti virali (PITER), con la partenza di un grande studio di coorte prospettico sull'uso dei nuovi farmaci *direct acting*, al quale partecipano oltre 100 centri epatologici e infettivologici italiani.
- La conclusione del grande studio che riguarda la polimorbidità negli anziani, finanziato dal Ministero della Salute.
- La partecipazione ad un ERANET europeo sui sistemi sanitari.

Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)

Le epatiti virali sono le malattie del fegato più diffuse e continuano ad essere un serio problema di sanità pubblica in tutto il mondo, anche se negli ultimi anni la loro incidenza, grazie sopratutto alle migliorate condizioni igienico-sanitarie e ambientali, ha subito sostanziali modifiche e il trend è in notevole diminuzione.

Al fine di descrivere l'epidemiologia dell'epatite acuta in Italia, promuoverne l'indagine e il controllo e affiancare e integrare il "Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive" SIMID, nel 1985 il Reparto Epidemiologia clinica e linee guida del CNESPS ha istituito il Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) e da allora lo coordina e promuove a livello nazionale, locale e sovranazionale. Infatti, dal 2011 il SEIEVA partecipa alla *enhanced surveillance for hepatitis B and C* gestita dall'ECDC.

Attraverso una rete di ASL, distribuite su tutto il territorio nazionale e partecipanti su base volontaria, vengono raccolte le segnalazioni dei casi di epatite acuta differenziata per tipo. L'integrazione delle informazioni provenienti dai questionari epidemiologici SEIEVA con i risultati di laboratorio consente quindi una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale, attraverso il monitoraggio dell'andamento e della diffusione di ciascuna infezione del fegato, la caratterizzazione dei patogeni che le causano, nonché la comprensione e la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio associati. Ciò permette inoltre la precoce individuazione di focolai epidemici, la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione.

La segnalazione al SEIEVA di ogni nuovo caso di epatite acuta è pertinenza della ASL di diagnosi che, dopo aver ricevuto le segnalazioni attraverso il medico, che sia esso ospedaliero o di base, che ha diagnosticato la malattia infettiva, avvia le procedure di verifica e indagine, attraverso un questionario standardizzato, già prima che sia noto il tipo di epatite. Vengono in particolare raccolti dati demografici e informazioni sul rischio di trasmissione parenterale e oro-fecale. Una volta ottenuta la conferma diagnostica del caso di epatite virale acuta e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, delle IgM anti-HEV, dell'anti-HCV, dell'HCV-RNA e delle IgM anti-Delta, i markers

sierologici disponibili, risultati dei test di laboratorio, vengono registrati sul questionario. Tutti i dati raccolti confluiscono in un database attraverso una piattaforma web che consente un flusso continuo di inserimento on-line da parte degli utenti.

Nell'ambito del SEIEVA, utilizzando i dati raccolti o reclutando la popolazione oggetto di studio avvalendosi della rete delle ASL partecipanti, vengono inoltre promossi e condotti progetti di ricerca e studi specifici sulle epatiti virali. Scopo di queste attività possono essere la valutazione degli esiti conseguenti alle infezioni acute da virus epatitici, la valutazione d'impatto delle strategie di prevenzione o lo studio di specifici fattori di rischio.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 è proseguita l'attività di routine del SEIEVA, in particolare in termini di networking con le ASL, le Regioni e i referenti della sorveglianza. La promozione del SEIEVA alle ASL che al momento non aderiscono è stata portata avanti attraverso riunioni di lavoro con i referenti regionali e di ASL della sorveglianza delle malattie infettive. Ad oggi partecipano al SEIEVA 150 ASL cui afferisce circa il 76% della popolazione nazionale, un campione che pur non essendo esaustivo dell'intera realtà, offre un dato soddisfacente in termini di completezza, accuratezza e tempestività di diffusione.

Lo sviluppo del sistema informativo SEIEVA e la promozione dell'utilizzo della piattaforma di inserimento web è continuata e attualmente 130 delle 150 (86,7%) ASL partecipanti trasmettono regolarmente attraverso questo strumento.

Nel corso dell'anno è proseguita la raccolta, il controllo e l'analisi delle segnalazioni dei casi di epatite acuta differenziata per tipo, con particolare riferimento all'incidenza per data e luogo di insorgenza dei sintomi, età e sesso dei casi e la valutazione della proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.

I principali risultati della sorveglianza, in termini di tassi annuali di incidenza e analisi dei fattori di rischio, per l'anno 2013 e relativi al periodo 1985-2013, sono stati pubblicati sul sito web della sorveglianza SEIEVA, per il quale, peraltro, è iniziato un importante processo di riprogettazione e aggiornamento, alla luce anche del fatto che il protocollo SEIEVA è stato revisionato nel dettaglio nel corso del 2014.

I dati sono stati inoltre estratti e trasmessi attraverso la piattaforma ECDC/Tessy per contribuire alla *enhanced surveillance for hepatitis B and C* gestita dall'ECDC.

Nel corso del 2014 è continuata la sorveglianza rafforzata dell'epidemia di epatite A associata al consumo di frutti di bosco congelati, che si è verificata in Italia a partire da gennaio 2013, da parte della task force attivata dal Ministero della Salute in cui erano coinvolti esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'Istituto zooprofilattico sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna. Attraverso i dati del SEIEVA, in Italia era stato osservato un eccesso di casi di epatite A già a partire della fine del 2012 e pertanto identificato il focolaio epidemico.

Per quanto riguarda progetti di ricerca e studi specifici sulle epatiti virali, nel corso del 2014 è continuata l'attività del Progetto di sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia. È un progetto triennale approvato dal CCM in collaborazione con i dipartimenti MIPI e AMPP dell'ISS e con il Dipartimento di Sanità Pubblica-Microbiologia-Virologia dell'Università di Milano. In particolare nel corso del 2014 è proseguito l'arruolamento dei casi di epatite E nei centri che hanno aderito al progetto.

Attività programmata 2015

Nel corso del 2015 proseguirà l'attività di routine del SEIEVA; attività di *networking* fra le ASL partecipanti e relativi referenti regionali; raccolta informatizzata delle informazioni epidemiologiche relative ai casi di epatite virale acuta; per i diversi tipi di epatite, analisi dei tassi di incidenza e del contributo dei diversi fattori di rischio; estrazione dati, produzione database e trasmissione a ECDC/Tessy. In particolare è auspicabile arruolare le ASL che al momento non aderiscono, e facilitare e rafforzare l'integrazione dei dati epidemiologici con quelli virologici, attraverso una caratterizzazione virologica dei casi. A tal fine è stato approvato un finanziamento *ad hoc* nell'ambito delle Azioni Centrali CCM 2015.

Saranno organizzati incontri di coordinamento e workshop specifici con i referenti regionali e di ASL per promuovere il progetto.

Nel 2015 proseguirà la sorveglianza rafforzata dell'Epatite A con particolare attenzione al consumo di frutti di bosco come fattore di rischio.

Proseguirà inoltre la sorveglianza delle epatiti E in Italia e il progetto finanziato dal CCM si concluderà. I dati sui casi di epatite E o di epatite NonA-NonC (non testati per epatite E), saranno analizzati e i risultati saranno presentati ai referenti che hanno partecipato al progetto.

Nello stesso tempo verranno portati avanti specifiche linee di ricerca in particolare:

- Studio di casi di epatite B in soggetti vaccinati. Verranno analizzati i dati SEIEVA relativi a casi di epatite B insorti in soggetti precedente vaccinati, varranno inoltre studiati i casi di epatite B prevenibili da vaccinazione, ossia che si sono verificati in soggetti che avrebbero dovuti essere vaccinati o in base alla Legge 165/1991, o perché appartenenti a gruppi a rischio per i quali la vaccinazione è fortemente consigliata e offerta gratuitamente.
- Studio del rischio di epatite nelle popolazioni immigrate: per ogni tipo di epatite verrà fatto il confronto tra i tassi di incidenza registrati nella popolazione italiana con quelli registrati nella popolazione immigrata.

Tra le attività programmate rientra l'organizzazione di un convegno dedicato ai primi 30 anni di produzione dati da parte della sorveglianza SEIEVA; l'incontro si svolgerà a dicembre presso l'ISS e sarà destinato, principalmente, a tutti i referenti SEIEVA che operano nelle Regioni e aSL che contribuiscono alla sorveglianza, ma anche ad esperti di settore e portatori di interesse.

Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)

Il Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA) è stato istituito con Decreto del Ministro della Salute del 21/12/2007 quale strumento strategico di supporto per il conseguimento degli obiettivi stabiliti dalla Legge 21 ottobre 2005, n. 219 ("Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati"): autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti, sicurezza trasfusionale, Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) uniformi e sviluppo della medicina trasfusionale. Il progetto si articola in tre macroaree: 1) Attività e programmazione, 2) Compensazione emocomponenti e plasmaderivati, 3) Emovigilanza.

La macroarea 1) Attività e programmazione include l'anagrafica delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle Unità di Raccolta (UdR) e, dal 2014, delle articolazioni organizzative pubbliche e private. Accoglie informazioni sulla raccolta e utilizzo del sangue e dei suoi componenti (raccolta, produzione, lavorazione, trattamento, assegnazione, distribuzione e utilizzo degli emocomponenti omologhi

e autologhi), sulla qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi, e per la programmazione del fabbisogno di sangue e dei suoi componenti. La macroarea 2) Compensazione emocomponenti e plasmaderivati comprende il censimento e la gestione delle convenzioni tra regioni, una bacheca elettronica nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari, la gestione e il monitoraggio degli scambi. La macroarea 3) Emovigilanza si articola nella sorveglianza epidemiologica dei donatori e reazioni indesiderate gravi alla donazione, negli effetti indesiderati gravi alla trasfusione, errori trasfusionali e incidenti gravi.

Il progetto di implementazione del sistema informativo SISTRA è stato affidato al CNS, coordinatore della rete trasfusionale e dei flussi informativi (art. 12, comma 4, lettera i), Legge 219/2005) con la collaborazione del Gruppo di lavoro per lo sviluppo di SISTRA, definito dalla Consulta Tecnica permanente per il sistema trasfusionale.

SISTRA è sviluppato nel rispetto delle regole tecniche e delle politiche di sicurezza dei sistemi informativi del sistema pubblico di connettività, utilizza il linguaggio di *markup* aperto (*eXtensible Markup Language,* XML) ed è predisposto per collegare soggetti pubblici e privati che conferiscono e condividono i dati relativi alle macroaree di attività individuate. Le informazioni sono codificate secondo lo standard UNI 10529, relativo allo scambio di informazioni tra le strutture del sistema trasfusionale, che permette l'identificazione univoca e la tracciabilità delle unità di sangue e emocomponenti. SISTRA accoglie le informazioni secondo un formato elettronico predefinito generabile dai sistemi informativi regionali o direttamente mediante accesso on-line e inserimento delle informazioni nel sistema.

SISTRA è uno strumento fondamentale per la governance del complesso sistema trasfusionale italiano. L'analisi delle informazioni sulle attività trasfusionali e sull'emovigilanza costituisce un requisito essenziale per il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue e emocomponenti e per mantenere costantemente alti i livelli di qualità e sicurezza della medicina trasfusionale.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono state sottoposte a manutenzione evolutiva alcune sezioni di SISTRA.

Sono state trasferite le informazioni raccolte con il progetto "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le unità di raccolta associative e presso le articolazioni organizzative dei ST, e delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi delle ST (ex art.19 e 20 della Legge n. 219 del 21 ottobre 2005) e con riferimento ai DD.Lvi 207 e 208 del 6 novembre 2007" relative alle anagrafiche delle articolazioni organizzative dei ST e delle UdR associative. Inoltre, le anagrafiche dei ST, delle UdR e di tutte le relative articolazioni organizzative sono state integrate con informazioni relative a autorizzazioni e accreditamenti.

La sezione "Produzione e consumo" è stata utilizzata per la gestione del monitoraggio trimestrale degli emocomponenti strategici ai fini dell'autosufficienza nazionale. Le SRC hanno inserito i dati regionali di programmazione annuale relativamente alla previsione del fabbisogno regionale di emocomponenti per l'anno 2014 e hanno utilizzato le funzioni di SISTRA per la verifica degli scostamenti della produzione e del consumo reale rispetto a quanto programmato. La funzionalità monitorizza il grado di appropriatezza delle previsioni rispetto ai dati raccolti a consuntivo, con la finalità di promuovere il miglioramento continuo delle attività di programmazione. Nell'ambito dei compiti istituzionali del CNS, è stato predisposto il Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2014.

Anche nel 2014, in SISTRA sono stati gestiti programmi di VEQ, a cui hanno partecipato laboratori italiani e internazionali, per l'esecuzione dei test sierologici e molecolari di qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti, strategici per il sistema trasfusionale.

Sono state realizzate e rese disponibili in SISTRA le funzioni per la gestione dei flussi informativi relativi alle attività della rete delle Banche di sangue cordonale e per le funzioni di coordinamento affidate al CNS dal Decreto del 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale". La rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale è denominata *Italian Cord Blood Network* (ITCBN) ed è finalizzata alla creazione dei necessari collegamenti fra le banche esistenti sul territorio nazionale e tra queste e i network internazionali, proponendosi quali obiettivi la standardizzazione delle attività di raccolta, conservazione, distribuzione del sangue cordonale a fini di trapianto ematopoietico. È stata effettuata una attività di progettazione per la realizzazione di una scheda informatica di raccolta dei dati di emovigilanza relativi alle CSE.

Sono state realizzate ulteriori interazioni tra i dati di attività e quelli di emovigilanza e pubblicati report istituzionali relativi alla sorveglianza delle malattie trasmissibili e all'emovigilanza anno 2012.

È stata utilizzata da tutte le regioni la bacheca elettronica nazionale per le compensazioni in situazioni di urgenza ed emergenza e per la ricerca di unità di sangue o donatori con fenotipi rari.

Attività programmata 2015

Nel 2015, nell'ambito dei dati di attività, sarà disponibile un nuovo aggiornamento di SISTRA per soddisfare i debiti informativi previsti a livello europeo e internazionale.

Sarà realizzata una sezione a supporto delle singole regioni per la realizzazione del progetto "Metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati". Il progetto coinvolge tutte le regioni e ha come regione capofila e di coordinamento la Lombardia, in accordo con il CNS. L'obiettivo generale è quello di pervenire all'adozione omogenea di metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati. Sarà effettuata un'analisi degli attuali processi e procedure e saranno presentate proposte di miglioramento per la definizione di una procedura implementabile in tutte le regioni mediante la definizione di un format in SISTRA. Inoltre sarà creata un'emoteca virtuale per ogni emocomponente e per ogni ST con le disponibilità dichiarate da ogni ST per singolo gruppo sanguigno e il monitoraggio delle eventuali emoteche strategiche e di gruppi rari presenti sul territorio regionale.

Sarà realizzata e resa disponibile in SISTRA ITCBN la funzione per la elaborazione e la stampa dei rapporti annuali degli indicatori dell'andamento dell'inventario nazionale di unità di sangue cordonale disponibili per il trapianto.

Sarà realizzato uno strumento informatico che consenta la ricerca dei punti di raccolta dove è possibile effettuare la donazione di sangue ed emocomponenti con l'indicazione dei giorni e degli orari di apertura al pubblico consultabile sul sito del Ministero dlla Salute e del CNS.

Saranno definiti e realizzati nuovi flussi per l'acquisizione dei dati sulla raccolta e utilizzo delle cellule staminali emopoietiche e di altri prodotti per terapie cellulari.

Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta oltre 35 milioni di infettati nel mondo (*UNAIDS Report on the global AIDS epidemics*, 2013) e il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 30 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1 hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio, le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (*envelope*, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di impedire l'entrata del virus nella cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità degli antigeni di superficie del virus non solo nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base del sostanziale insuccesso di questi approcci. Di qui la crescente considerazione di strategie volte non ad impedire l'infezione ma a controllare la replicazione del virus bloccando così la progressione dell'infezione e lo sviluppo della malattia conclamata (AIDS).

Il Centro Nazionale AIDS (CNAIDS) ha basato i propri studi su quest'ultimo razionale, indirizzando la ricerca su un componente virale che rispondesse ai seguenti criteri: essere prodotto subito dopo l'entrata del virus nella cellula, avere un ruolo vitale nella replicazione del virus, essere immunogenico ed essere conservato nei suoi domini funzionali tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie è stato dimostrato che la proteina Tat del sottotipo B, somministrata come vaccino nella sua forma biologicamente attiva, era innocua, immunogenica, in grado cioè di indurre una risposta immune specifica, ed efficace, perchè la risposta immune indotta era in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di Fase I del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat per un approccio di tipo sia preventivo (nell'individuo sano) che terapeutico (nell'individuo sieropositivo).

I trial clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo) e in 27 volontari HIV-1 positivi (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7,5, 15 o 30 μg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutanea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, alle settimane 0, 4, 8, 12, e 16 dello studio. I risultati ottenuti hanno indicato che il vaccino è innocuo e immunogenico, in quanto capace di indurre sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. Sulla base dei risultati positivi ottenuti è stata recentemente completata con successo una sperimentazione clinica terapeutica di fase II, randomizzata e *open label*, (ISS T-002) su 168 soggetti HIV+ in trattamento HAART, arruolati in 11 centri clinici in Italia. I risultati di questo studio non solo hanno confermato l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino basato sulla proteina Tat, ma hanno fornito anche importanti indicazioni sulla capacità di Tat di promuovere l'immunoricostituzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire, nonché di ridurre il DNA provirale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti serbatoi virali.

Un analogo studio clinico di fase II, questa volta randomizzato, in doppio cieco e controllato da placebo, è stato condotto in 200 pazienti HIV+ in trattamento HAART efficace in Sudafrica (ISS T-003). I risultati dello studio, appena concluso e ancora in corso di analisi, hanno confermato l'innocuità e immunogenicità del vaccino in una popolazione, quella sudafricana,

molto diversa da quella italiana per background genetico, fattori ambientali, sottotipo di virus circolante.

Il programma di sviluppo clinico inoltre è proseguito parallelamente con la sperimentazione preventiva di Fase I in del vaccino basato sulla combinazione della proteina Tat e della proteina Env privata del dominio V2 per consentire l'esposizione di epitopi conservati e bersaglio di anticorpi neutralizzanti. Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e iSS/Chiron.

Nuove strategie di formulazione vaccinali, quali l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno sono allo studio con l'obiettivo di ottenere la stabilità del vaccino a temperatura ambiente, che permetterebbero il trasporto, la conservazione e l'utilizzo del vaccino in aree in via di sviluppo prive di sistemi di refrigerazione e una sostanziale riduzione dei costi, ampliandone quindi di molto l'accessibilità e le potenzialità applicative in tutto il mondo.

Resoconto attività 2014

Nell'ambito dello studio di nuovi approcci vaccinali terapeutici basato sulla proteina Tat, nel corso del 2014 è proseguito uno studio osservazionale presso otto centri clinici italiani per l'estensione del follow-up dei pazienti HIV+ in terapia HAART arruolati nello studio ISS T-002 (ISS T-002 EF-UP), avente l'obiettivo di monitorare le risposte immuno-virologiche osservate dopo l'immunizzazione con Tat per ulteriori 3 anni. Inoltre, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche degli studi osservazionali condotti in soggetti HIV+ in trattamento HAART o naive alla terapia (studi ISS OBS T-002 e ISS OBS T-003, rispettivamente), attivati nel 2007 e completati nel 2012.

Nell'ambito del progetto finanziato dal MAE "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un "Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", il CNAIDS sta portando avanti un programma triennale costituito da 3 componenti: 1) rafforzamento del servizio sanitario sudafricano in siti selezionati; 2) rafforzamento delle competenze e miglioramento delle infrastrutture di una azienda biotecnologica per la produzione vaccinale, in accordo alle GMP; e 3) conduzione di una sperimentazione clinica terapeutica di fase II con il vaccino Tat in siti sudafricani selezionati. In particolare, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche dello studio osservazionale (ISS OBS T-004), attivato nel 2010 e completato nel 2013, avente l'obiettivo di valutare la sieroprevalenza di risposte anticorpali anti-Tat in individui sudafricani HIV+, in HAART o *naïve* alla terapia, e per valutare lo status immunologico, virologico e clinico dei soggetti con anticorpi naturali anti-Tat. Inoltre, sempre nel 2014 è stato completato lo studio clinico di fase II randomizzato, in doppio cieco, controllato da placebo, del vaccino Tat in 200 pazienti HIV+ in HAART (ISS T-003), e volto alla valutazione dell'immunogenicità e della sicurezza del vaccino nella popolazione sudafricana. Subito dopo la chiusura dello studio è stata richiesta alle autorità competenti l'autorizzazione alla conduzione di uno studio osservazionale (ISS T-003 EF-UP) per poter estendere di ulteriori sei mesi il monitoraggio dei pazienti che avevano preso parte allo studio ISS T-003, con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat.

Nel progetto di sviluppo di nuove strategie vaccinali basate sulla combinazione di proteine regolatorie e strutturali di HIV è stato completato in tre siti clinici italiani lo studio clinico preventivo di Fase I del vaccino basato sulla combinazione della proteina Tat alla proteina oligomerica Env di HIV deleta del dominio V2 (ISS P-002).

Attività programmata 2015

Nell'ambito del progetto di sviluppo di un vaccino innovativo contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat, nel corso del 2015 il CNAIDS proseguirà lo studio osservazionale di estensione del follow-up dei pazienti dello studio ISS T-002 (ISS T-002 EF-UP), al fine di valutare la persistenza degli effetti immunologici e virologici indotti dall'immunizzazione per ulteriori tre anni.

Nel corso del 2015 verrà infine attivato lo studio osservazionale per l'estensione del monitoraggio dei pazienti che avevano preso parte allo studio ISS T-003 (ISS T-003 EF-UP), con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat.

Sarà inoltre completata la valutazione dei risultati dello studio di fase I del vaccino preventivo basato sulla combinazione delle proteine di HIV-1 Tat e Env, e verrà inviato il report finale dello studio alle autorità competenti.

Le sperimentazioni cliniche condotte in Italia sono finanziate dal Ministero della Salute.

Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)

L'esigenza dell'istituzione di registri degli impianti protesici, testimoniata anche a livello internazionale (*Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on medical devices*, Ar. 83 – Bruxelles, 26/9/2012), emerge a fronte di richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing, al technology assessment e alla valutazione costo-efficacia. In Italia si effettuano ogni anno più di 160.000 interventi di sostituzione protesica articolare.

Dal 2002 l'ISS (ISS) è stato coinvolto in progetti inerenti a questa tematica. In assenza di un Registro Nazionale delle artroprotesi e di iniziative di Enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato sollecitato dai rappresentanti regionali ad assumere la responsabilità del coordinamento di un'iniziativa nazionale, ritenendolo più idoneo di enti privati a ricoprire tale ruolo. Dal 2006 il Ministero della Salute (DG dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico) ha supportato il progetto Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP) attraverso una serie di accordi di collaborazione con l'ISS su protesi di anca, ginocchio e spalla, studi che hanno permesso di definire gli strumenti per implementare la raccolta dati e di testarli in differenti contesti regionali.

Il RIAP si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di registri regionali, con il coordinamento del CNESPS in collaborazione con il Settore Informatico dell'ISS. Le attività sono condivise dal Comitato Scientifico, sotto la direzione dell'ISS. Comprende rappresentanti di ISS, Ministero della Salute, CUD, regioni coinvolte, registri regionali esistenti, Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, fabbricanti (Assobiomedica), pazienti (Apmar). Si riunisce mediamente due volte all'anno e viene aggiornato periodicamente.

Obiettivo del registro è effettuare valutazioni della performance dei dispositivi impiantati attraverso analisi di sopravvivenza e tracciare tempestivamente i pazienti a cui sia stato impiantato un dispositivo per il quale sia stato necessario avviare una procedura di richiamo. Tali obiettivi sono pienamente raggiungibili solo se la copertura sfiora il 100%. Per tale motivo il RIAP ha implementato procedure che comportano un minimo onere aggiuntivo per gli operatori sanitari preposti alla registrazione e permettono di identificare i dispositivi impiantati in modo preciso e puntuale. Altro elemento dirimente per un completo funzionamento del registro è, infatti, la corretta identificazione del dispositivo impiantato. Grazie al supporto di

Assobiomedica, è stato possibile avvalersi della collaborazione dei fabbricanti per costruire il Dizionario RIAP-DM dei codici e delle descrizioni dei dispositivi medici impiantati, strumento indispensabile per la loro corretta identificazione, disponibile anche come webservice (RiDi, Ricerca Dispositivi). La realizzazione del Dizionario si inserisce come un'attività complementare a quella svolta dalla Banca nazionale dei dispositivi medici del Ministero della Salute dove, in taluni casi, i dispositivi sono stati registrati come famiglia e non come singoli elementi. Attraverso un minuzioso controllo di qualità dei dati ricevuti e l'invio di un feedback ai fabbricanti, il Dizionario supporta il miglioramento della qualità delle informazioni presenti nella Banca dati ministeriale. La raccolta dati utilizza informazioni già raccolte dai flussi informativi correnti (SDO) integrate da un minimum data set di informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo. Il nuovo flusso informativo è stato testato in 14 regioni italiane (Lombardia, PA di Bolzano, Emilia-Romagna, Puglia – che già dispongono di un registro –, Valle d'Aosta, Piemonte, PA di Trento, Veneto, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Calabria, Sicilia). Tuttavia, la partecipazione al progetto è ancora su base volontaria e, nel corso del tempo, alcune regioni si sono ritirate, anche in conseguenza di modifiche politiche e tecniche dell'organizzazione manageriale a livello locale e, quindi, delle strategie sanitarie. Attualmente partecipano dieci regioni (Lombardia, PA di Bolzano, Puglia, PA di Trento, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Calabria, Sicilia) e la Fondazione Livio Sciutto di Pietra Ligure (SV), centro di eccellenza per la chirurgia protesica articolare. Dal 1° luglio 2013 è disponibile, per le regioni che non possiedano un proprio registro, un'applicazione web che permette l'inserimento dei dati aggiuntivi alla SDO e identifica il dispositivo attraverso interrogazione del dizionario RIAP-DM (applicazione RaDaR, Raccolta Dati Ricoveri). Le Regioni e PA sono responsabili del linkage tra le SDO e i dati aggiuntivi. I record linkati vengono inviati periodicamente all'ISS attraverso una trasmissione sicura (applicazione SOnAR, Sincronizzazione Online Automatica Ricoveri). Sono stati studiati in maniera approfondita gli aspetti relativi alla privacy elaborando uno specifico consenso informato; il 21 giugno 2013 il progetto RIAP è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS. È importante sottolineare che, a seguito della partecipazione al progetto RIAP, la PA di Bolzano ha istituito il registro provinciale e la Regione Puglia lo ha reso obbligatorio con LR n. 4 del 25 febbraio 2010 (art. 40) che subordina il pagamento del DRG alla registrazione dei dati arrivando, in tal modo, a sfiorare il 100% della copertura. È evidente che la stabilità della raccolta dati verrà raggiunta solo nel momento in cui la partecipazione verrà resa obbligatoria. Risulterà pertanto cruciale per la funzionalità del Registro l'approvazione del DPCM attuativo della Legge 221/2012 che all'art. 12 comma 10 fa riferimento all'istituzione dei registri degli impianti protesici e la definizione dei relativi regolamenti attuativi.

Resoconto attività 2014

Il Dizionario RIAP-DM è stato costantemente aggiornato includendo nuovi listini e fornendo ai fabbricanti un ritorno informativo sulla qualità dei dati trasmessi controllati attraverso un apposito algoritmo che ne ha permesso il confronto con le analoghe informazioni presenti nella Banca dati ministeriale dei dispositivi. La problematica della tracciabilità mediante codice a barre è stata attentamente analizzata. Nella situazione attuale l'utilizzo dei codici a barre può essere considerato solo in contesti circoscritti. La procedura per l'interrogazione del Dizionario RIAP-DM attraverso webservice è stata resa disponibile alle regioni partecipanti. Il sito web del progetto è stato aggiornato. I tracciati record per l'anca e per il ginocchio sono stati aggiornati includendo la modalità fissazione e una descrizione più puntuale degli interventi. È stato impostato il tracciato record per la spalla. Si è in attesa della predisposizione del protocollo di intesa tra ISS e Ministero della Salute per l'accesso alla banca dati dei dispositivi medici e

consultazione delle schede per l'inclusione nel Dizionario RIAP-DM di informazioni tecniche utili per la caratterizzazione del dispositivo medico impiantato. Lo studio per la misura della qualità della vita in Regione Puglia è stato concluso e i risultati sono stati presentati in congressi nazionali e internazionali. È stata avviata la predisposizione dell'interoperabilità dei sistemi tra sistema informativo regionale delle SDO e monitoraggio del flusso dei consumi in Regione Lazio e regione Toscana. Il Comitato scientifico del progetto è stato aggiornato con l'inclusione del rappresentante per la Regione Abruzzo (che, tuttavia, per motivi organizzativi non ha potuto ancora avviare la raccolta dati) e si è riunito due volte. Il gruppo di lavoro RIAP ha partecipato in vari eventi congressuali nazionali e internazionali tra cui il 99° Congresso nazionale SIOT e la VII Conferenza Nazionale sui Dispositivi Medici. Il RIAP è stato presentato in seno al gruppo di lavoro *Competent Authorities on Medical Devices* (CAMD) ed è stato invitato a partecipare a una riunione tra l'Agenzia dei farmaci e dispositivi medici spagnola e la Società spagnola dell'anca in quanto modello di riferimento per la futura organizzazione del Registro nazionale spagnolo. È stata avviata la collaborazione con l'*International Consortium of Orthopaedic Registries* (ICOR), un'iniziativa dell'FDA. È stato pubblicato il volume "Progetto Registro Italiano Artroprotesi. Idea, sviluppo, avvio. Primo Report" che, attualmente, costituisce l'unico documento di riferimento nazionale sull'attività di chirurgia protesica articolare riporta la storia dei dieci anni di lavoro che hanno portato all'attuale contesto, descrive la metodologia e i protocolli, include le testimonianze delle regioni che hanno partecipato attivamente al progetto, illustra le analisi effettuate a livello nazionale sul database SDO e sui dati raccolti dal RIAP.

Attività programmata 2015

Aggiornamento e ampliamento della banca dati dispositivi. Definizione collaborazione con ICOR e condivisione delle banche dati dei dispositivi in accordo con Assobiomedica e con i fabbricanti al fine dell'integrazione delle informazioni tecniche necessarie alla caratterizzazione. Organizzazione di moduli formativi nelle regioni per l'utilizzo dell'applicativo Riap e/o la trasmissione dei dati e incontri con le strutture informatiche per predisporre l'inclusione del *webservice* per l'identificazione del dispositivo nei sistemi informativi regionali. Consolidamento della raccolta dati e studio di procedure per il miglioramento della qualità dei dati raccolti. Finalizzazione del tracciato record e avvio della raccolta dati interventi protesi di spalla. Implementazione nell'applicativo web del modulo relativo alla spalla. Finalizzazione analisi dati studio di validazione del questionario KOOS per l'articolazione del ginocchio (*responsiveness*). Organizzazione delle riunioni del Comitato scientifico e suo aggiornamento con l'inclusione di nuove regioni. Collaborazione con la SIOT anche al fine di stabilire contatti con le regioni non ancora coinvolte per la loro inclusione nello studio. Partecipazione a convegni nazionali e internazionali. Collaborazione alla predisposizione dei regolamenti attuativi a seguito dell'emanazione del DPCM in attuazione della Legge 221 del 17/12/2012.

Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario

In campo oncologico, i modelli sperimentali murini sono uno strumento insostituibile per la loro facilità d'utilizzo e riproducibilità a fronte di costi contenuti. Essi offrono l'opportunità di studiare i complessi meccanismi associati al processo di carcinogenesi e alla risposta

antitumorale dell'ospite così come di identificare e validare marcatori/bersagli molecolari e il potenziale terapeutico di immuno-, bio- e chemio-terapie. A sostegno dell'importanza e della necessità dell'utilizzo di modelli murini nella sperimentazione oncologica è la buona correlazione tra agenti che causano tumori nell'uomo e quelli che causano tumori nel topo, stimata nell'84%.

I modelli murini per esperimenti nel campo della biomedicina si distinguono in due grandi gruppi: naturali e indotti. I modelli murini naturali sono rappresentati da animali selezionati, con mutazioni spontanee a livello di particolari geni che riproducono in maniera più o meno fedele situazioni patologiche umane. Alcuni esempi di animali che fanno parte di questa categoria sono: topi NOD/LtJ, che sono un modello naturale di iperglicemia associata a diabete di tipo I, e i topi nudi e gli SCID, che riproducono forme diverse di immunodeficienza. L'uso dei modelli con immunodeficienze gravi del sistema immunitario è particolarmente utile in campo oncologico perchè permette la generazione di "modelli murini umanizzati" definiti *xenografts*, cioè topi portatori di cellule primarie tumorali umane o piccoli frammenti di tumori primari, particolarmente utili per lo studio di efficacia di farmaci anti-neoplastici.

I modelli murini indotti sono, invece, rappresentati da un numero considerevole di animali in cui la patologia umana è ricreata con mezzi di impianto, chirurgia, farmacologia e, più recentemente, attraverso l'implementazione *in vivo* della biologia molecolare e dell'ingegneria genetica. Queste ultime hanno permesso, ad esempio, la generazione di topi *knock out* (KO) ottenuti eliminando un gene specifico per il processo biologico che si vuole studiare, e topi transgenici, caratterizzati dall'inserzione all'interno del genoma di uno o più geni (transgeni) funzionalmente attivi che normalmente non gli appartengono.

La stabulazione e l'uso dei modelli sopra descritti richiede conoscenza, esperienza e un lavoro accurato e scrupoloso in una struttura qualificata in grado di assicurare condizioni stringenti di sterilità ma nel contempo maneggevolezza per effettuare tutti gli esperimenti in condizioni di rigoroso controllo di potenziali infezioni. In ISS, lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione in topi con elevato grado di immunodeficienza, afferente al Dipartimento EOMM, è dotato di sistemi di barrieramento P3 ed ha caratteristiche uniche che permettono di utilizzare agenti patogeni per l'uomo e di effettuare sperimentazioni in modelli *xenograft* anche su larga scala. Altrettanto controllata è la stabulazione e l'allevamento di colonie speciali di topi KO e di topi transgenici, che assicura la conservazione della purezza delle caratteristiche genetiche del ceppo, condizioni necessarie per lo svolgimento degli esperimenti.

I livelli di eccellenza che caratterizzano la struttura sono stati raggiunti attraverso l'attuazione di un programma che prevede una rigorosa formazione del personale tecnico, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione, per acquisire le competenze necessarie ad operare in condizioni di estrema sicurezza in un ambiente ad elevato rischio microbiologico. Inoltre, tutto il personale addetto alla gestione degli stabulari e alla sperimentazione con i modelli murini è rigorosamente formato per seguire le linee guida europee e internazionali per gli aspetti etici e normativi della sperimentazione animale. Le caratteristiche uniche dello stabulario/laboratorio speciale EOMM e dei molti ceppi in esso presenti, difficilmente reperibili al di fuori dell'ISS, hanno permesso la realizzazione di molti progetti scientifici in campo biomedico. Infatti, negli ultimi anni questo stabulario/laboratorio è stato utilizzato da diversi gruppi di ricerca, interni ed esterni all'ISS, consentendo lo svolgimento di importanti progetti scientifici.

Principali aree di ricerca recentemente sviluppate nello stabulario/laboratorio speciale EOMM:

- valutazione delle componenti della risposta immune, con particolare attenzione a cellule dendritiche (DC), in modelli vaccinali per HPV (Hu-PBL-SCID);

- valutazione del potenziale antitumorale di vaccini basati sull'utilizzo di IFN-DC in modelli di linfomi indolenti (Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale antitumorale anti-miR-21 in modelli di Mieloma Multiplo (SCID);
- valutazione del ruolo di IFN-I nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (129-NeuT/IFNAR-I KO);
- valutazione del ruolo di IRF-8 nell'attività funzionale di DC e nel processo di cancerogenesi del melanoma e del carcinoma del colon (CRC) (IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo dei fattori IRF-8 e iRF-1 nell'attività funzionale di popolazioni del sistema immune quali DC e linfociti T regolatori in modelli oncologici (IRF-8/IRF-1-2KO);
- valutazione dell'efficacia antitumorale di terapie combinate di IFN e farmaci epigenetici in modelli di CRC e melanoma (Balbc-C57/Bl);
- valutazione del ruolo dell'IL-33 nel melanoma (C57/Bl-ST2KO).

Nel complesso, il lavoro svolto attesta la competenza raggiunta nella gestione di colonie di topi di qualsiasi genere e costituisce la garanzia per l'acquisizione di nuovi modelli murini per lo sviluppo di attività di ricerca di interesse dell'ISS e/o in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014, lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha svolto attività di mantenimento ed espansione delle seguenti colonie di topi in esso stabulate: a) topi KO (IFNAR1 KO; IRF-8 KO, IRF-1 KO, IRF-8-IRF-1 2KO); b) topi immunocompetenti (BALB/c, 129/Sv, C57BL/6, DBA/2, CD1); c) topi speciali (rHER-2.BALB-neuT, 129-rHER-2.neuT IFNAR1 KO); d) topi con immunodeficit severo (SCID, nude e NOD-SCID):

- sviluppo di una strategia vaccinale basata sull'utilizzo di IFN-DC in Linfomi Mantellari (LM) e Follicolari (FL). Gli studi sono stati condotti in collaborazione con Cancer Bio-Immunotherapy - National Cancer Institute di Aviano, per la caratterizzazione della risposta immune cellulare umana verso antigeni LM, nel modello Hu-PBL-SCID. Sono stati inoltre condotti esperimenti con topi SCID ricostituiti con IFN-DC/Lisati di linea cellulare di LM trattati con RA (9-cis-retinoic acid) +IFN-alpha o lisati della stessa linea non trattati. L'analisi dei dati ex-vivo hanno evidenziato l'induzione di linfociti producenti Granzyme B e perforina verso il tumore.
- sulla base di evidenze sperimentali che l'espressione dell'oncomiR miR-21, aumenta in presenza di EBV in linee di MM rispetto alla linea parentale EBV negativa, si è valutato nel modello SCID il potenziale tumorigenico di cellule MM infettate con EBV rispetto alle parentali e il loro controllo con trattamenti anti-miR-21.
- analisi del cross-talk tra cellule tumorali e immuni nel microambiente tumorale nel modello murino di melanoma B16 trapiantato in topi IRF-8 KO. Questo studio ha dimostrato che IRF-8, considerato un tumor suppressor gene e allo stesso tempo un fattore chiave che regola componenti specifiche della risposta immune, svolge un ruolo cruciale nel determinare la risposta antitumorale controllando sia segnali intracellulari della cellula tumorale sia il network delle componenti innate e adattative della risposta immune verso il tumore (Modello IRF-8 KO).
- analisi del ruolo dell'IFN di tipo I (IFN-I) nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (Modello 129-NeuT/IFNAR-I KO).

- analisi del ruolo di IL-33 nel melanoma. Gli studi preliminari condotti hanno dimostrato che l'IL-33 svolge un'attività anti-tumorale contro il melanoma, determinando sia un rallentamento della crescita di melanomi primari trapiantati sia una diminuzione delle metastasi indotte sperimentalmente (Modello C57/Bl).
- analisi del ruolo di IRF-8 nella crescita di carcinoma del colon, in modelli murini trapiantati con linee di carcinoma del colon CMT-93 e MC38.
- studi sul ruolo combinato di IRF-1/IRF-8 nella generazione della risposta antitumorale nel melanoma e nel CRC (Modello IRF-8-IRF-1 2KO).
- studio sull'efficacia terapeutica della terapia antitumorale combinata di farmaci epigenetici e iFN-I in modelli di carcinoma del colon e melanoma trapiantati in modelli singenici e xenografts (C57BL/6, Balb/c, SCID).

Attività programmata 2015

Per il 2015 è prevista la prosecuzione e l'implementazione degli studi in corso descritti nel resoconto attività 2014; in particolare verranno svolti i seguenti progetti:

- uso del modello Hu-PBL-SCID per valutare l'efficacia di vaccini terapeutici basati sull'uso delle IFN-DC caricate con antigeni tumorali, corpi apoptotici e lisati cellulari, contro diverse tipologie di neoplasie, tra cui LM, FL, carcinoma della cervice uterina, melanoma e mesotelioma;
- valutazione del *cross-talk* tra cellule tumorali-immuni nel microambiente tumorale in topi IRF-8 KO trapiantati con cellule B16.F10 e CMT-93. Proseguimento della valutazione dell'efficacia di terapie combinate, quali Azacitidina, HDACi e IFN-I. Verranno sviluppati nuovi modelli murini, quali topi IRF8KO-B16-CXCR4, IRF-8/IRF-1-2KO-B16 e IRF-8/IRF-1-2KO-B16-CXCR4, che consentiranno un ulteriore livello di analisi del ruolo di IRF-8 e IRF-1 nel processo di carcinogenesi;
- allestimento di modelli oncologici *xenografts*, incluso melanoma e carcinoma del colon, con topi NSG, per la valutazione degli effetti terapeuti di terapie antineoplastiche, avvalendosi della collaborazione del Policlinico Gemelli di Roma, che metterà a disposizione campioni di pazienti;
- studio dell'attività antitumorale di IL-33 nel melanoma murino B16.F10. Verranno a questo scopo effettuati esperimenti anche nel modello ST-2 KO (deficiente per il recettore specifico per IL-33) al fine di valutare il ruolo di IL-33 endogena nella risposta anti-tumorale nel melanoma. Inoltre, verrà utilizzato un modello murino di insorgenza spontanea di melanoma (topi MT/ret-tg) che verrà incrociato con i topi ST2 KO, al fine di ottenere un ceppo ST-2/MT/ret-tg da poter utilizzare per studi sul ruolo di IL-33 in modelli di melanoma simili a quello umano (Progetto AIRC 14297; PI: Schiavoni);
- studio del ruolo dell'IFN-I nell'immunosorveglianza tumorale in topi 129-NeuT/IFNAR-I KO; sviluppo di nuovi modelli murini, inclusi topi IRF8KO/ApcMin/+-DSS e IRF8KO/MT/ret-tg per lo studio della risposta immune antitumorale nel CRC e nel melanoma, in collaborazione con il Policlinico Gemelli di Roma e il *German Cancer Research Center* di Heidelberg, Germania.

Lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha un forte interesse a condividere protocolli ed esperienze tecnico-scientifiche con la rete nazionale mediante divulgazione e confronto sia via web che attraverso incontri/stages delle persone coinvolte in questa area di ricerca per lo sviluppo di progetti scientifici innovativi. È atteso che l'attività condotta nel triennio 2013-2015 porti alla generazione di modelli murini di dimostrata rilevanza nella ricerca biomedica che favoriscano la fruibilità dello stabulario/laboratorio speciale EOMM da parte di utenti interni ed

esterni ad ISS. Ciò permetterà la nascita di nuove reti e collaborazioni per lo svolgimento di progetti di ricerca strategici in campo biomedico.

Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)

Il progetto è finalizzato alla predisposizione di un sistema informativo in grado di consentire l'integrazione dei dati gestiti dai diversi centri di risorse biologiche operanti in Italia al fine di garantire alla comunità scientifica uno strumento efficiente ed efficace per conoscere e accedere al patrimonio conservato.

Tali centri sono nati per rispondere a necessità non strettamente legate alla biobanca in quanto tale ma alle varie esigenze, ad esempio normative, che si venivano a creare nel tempo. L'assenza di pianificazione ha portato alla creazione di strutture che difficilmente sono interoperabili. D'altro canto nell'ambito della ricerca è divenuto sempre più importante reperire campioni per poter portare avanti gli studi che ne implicano l'utilizzo. La frammentarietà appena descritta implica notevoli difficoltà nell'individuare le biobanche esistenti e ancor di più conoscerne facilmente il contenuto. L'utilizzo delle tecnologie dell'informazione assumono rilevanza strategica nel cercare di realizzare un sistema che integri i dati contenuti nelle biobanche partecipanti e li renda consultabili da un unico sito web dopo averli resi omogenei.

Tale sistema consente quindi di mettere a fattore comune dati eterogenei, gestiti con modalità informatiche differenti, rendendo quindi interoperabili i vari sistemi informativi utilizzati localmente. Tale operazione avviene attraverso l'uso di interfacce costruite *ad hoc*. In particolare viene posta particolare attenzione all'armonizzazione dei sistemi di classificazione del materiale raccolto e ai dati riguardanti i dati clinici e il consenso informato nonché sulle informazioni riguardanti il materiale biologico raccolto. Il sistema porrà particolare attenzione nel favorire la standardizzazione della: documentazione, raccolta, manipolazione, conservazione e identificazione di materiali biologici umani attraverso l'utilizzo di procedure standardizzate favorendone la condivisione al fine di innalzare la qualità anche attraverso il recepimento delle procedure previste dalle norme ISO relative.

Resoconto attività 2014

Nella realizzazione del progetto sono state già realizzate le parti riguardanti le seguenti aree:

- infrastrutturali (hardware e sicurezza);
- scelta del software di sistema e di quello applicativo;
- struttura dei dati.

Il primo punto è realizzato con diversi strumenti e a livelli diversi: dalla sicurezza perimetrale realizzata a diversi livelli (firewall, aree "Demilitarized Zone" – DMZ, nonché sistemi antivirus personali ed enterprise, sistemi antispam, intrusion detection e prevention.

Per quanto riguarda il secondo punto si dovrà tenere conto delle varie piattaforme open-source: Linux (RedHat Pro o altre) a quelle Microsoft e specificamente Windows 2008 server. I software applicativi analizzati sono quelli già utilizzati a livello internazionale software come ATIM (*Advanced Tissue Management*), messo a disposizione dal *Canadian Tumor Repository network* (CTRNET), in questa categoria si colloca anche la piattaforma caBIG dello statunitense National Cancer Institute. Infine lo sviluppo di una piattaforma *ad hoc* che risponda ad esigenze

specifiche. Sono state implementate le procedure di integrazione dei dati provenienti da fonti eterogenee per estrazione, trasformazione e caricamento dei dati (ETL). Si sta continuando a sviluppare un software web specifico per la gestione interna di una biobanca provvisto dei moduli per la gestione del consenso informato e dell'esportazione dei dati a livello centralizzato. Verrà posta particolare attenzione alle problematiche legate al fascicolo sanitario elettronico e al collegamento con i registri di patologia come descritto precedentemente e al sistema di tracciatura dei campioni in relazione alla loro localizzazione nel tempo, legata al traferimento fisico, e del loro utilizzo finale.

Nel corso dell'ultimo anno è stato sviluppato un sito web nel quale sono concentrati i servizi che sono già in uso e quelli che verranno resi disponibili nel futuro come la possibilità di effettuare un upload dei dati per il la biobanca virtuale, un'infrastruttura per la formazione a distanza e una per la costruzione rapida di questionari nonché la possibilità della ricerca di campioni e delle biobanche in base ad opportuni criteri di ricerca.

Attività programmata 2015

Nel corso dell'anno, oltre allo sviluppo di un prototipo LIMS, verranno messi a disposizione sul sito WEB, a fronte di un'indagine effettuata con i partecipanti nel network, una serie di software funzionali all'attività delle biobanche: formazione a distanza, questionari, servizi di backup per *disaster recovery*.

Terminata la fase di test verrà pubblicata la piattaforma web per la consultazione sia relativamente ai campioni che ai servizi offerti delle biobanche partecipanti al progetto.

Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir

Il progetto implementa una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia di farmaci anti-retrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi (KS) e della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN).

La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il KS e il CIN. In tale contesto è importante anche notare che con l'avvento dell'HAART è stata registrata nelle donne sieropositive una significativa riduzione della recidiva post-chirurgica di CIN. Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento anti-retrovirale ed è oggi ampiamente documentato che l'HAART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV.

Gli studi effettuati presso il CNAIDS indicano che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali grazie alla loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi,

nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini.

Sulla base di questi dati abbiamo condotto, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS classico (CKS). L'analisi *ad interim* dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede che i livelli plasmatici del farmaco siano superiori ad un certo valore soglia perché si abbia l'effetto terapeutico (soglia terapeutica) ed è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) e alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle azioni anti-angiogeniche e anti-invasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò stata avviata una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del CKS avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia *debulking*, in collaborazione con l'Unità di Dermatologia dell'Ospedale maggiore di Milano. Lo studio si propone di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità e il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci.

Nonostante l'introduzione dei test di prevenzione di massa, la progressione delle lesioni displastiche della cervice uterina in carcinoma invasivo rappresenta ancora un'importante causa di malattia e morte fra le donne. Il rischio di progressione di queste lesioni displastiche in carcinoma della cervice uterina (CC) è, inoltre, fortemente aumentato dall'infezione persistente della mucosa genitale da parte di papillomavirus umani (HPV) ad alto rischio oncogeno. Sulla base di questi risultati sono in corso studi *in vitro*, preclinici e clinici volti a valutare l'efficacia degli HIV-PI nella progressione e recidiva del CIN, propedeutici per l'organizzazione di una nuova sperimentazione proof-of-concept di fase II in Italia in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione o recidiva di CIN, in collaborazione con l'ospedale S. Orsola di Bologna e gli Spedali Civili di Brescia. I risultati di questi studi preclinici ed epidemiologici, finanziati dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma Straordinario di Ricerca Oncologica, indicano che il CIN rappresenta un ottimo modello per valutare l'attività antitumorale degli HIV-PI in uno studio di tipo *proof-of-concept*. Poiché gli HIV-PI appartengono ad una classe di farmaci che ha come bersaglio processi che contribuiscono alla progressione tumorale, potrebbero rappresentare una nuova opzione terapeutica di tipo "patogenetico" per i tumori che insorgono sia in pazienti con infezione da HIV che sieronegativi.

Resoconto attività 2014

Il Progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli HIV-PI nella terapia di tumori quali il CKS e il CIN.

Per quanto riguarda il CKS, è in fase di completamento uno studio clinico di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con indinavir in associazione a chemioterapia convenzionale (vinblastina +/- bleomicina). Nel corso del 2014 è stata completata la fase di trattamento dei pazienti arruolati, mentre è attualmente in corso la fase di monitoraggio post-terapia.

Per quanto riguarda il programma CIN, i risultati ottenuti confermano che gli HIV-PI hanno una potente azione anti-tumorale e anti-angiogenica anche in modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo* di CIN, suggerendo che questa classe di farmaci potrebbe rappresentare una nuova opzione

terapeutica per donne affette da displasia della cervice uterina ad alto rischio di progressione tumorale sia infettate da HIV che sieronegative. In particolare, nostri risultati recenti indicano che *in vitro* gli HIV-PI rallentano la crescita di colture primarie di cellule ottenute da lesioni CIN e ne bloccano l'invasione attraverso l'inibizione dell'attività e dell'espressione delle MMP indotte in cellule CIN dall'*epidermal Growth Factor* (EGF), in assenza di citotossicità e senza compromissione della funzione del proteosoma cellulare.

Infine, in collaborazione con l'Università di Torino, è in corso la valutazione di questi risultati in un modello di topo transgenico (topi K14-HPV16/E2) che ben ricapitola la progressione del CIN in carcinoma invasivo. I risultati preliminari, ottenuti con questo modello nell'ambito del progetto finanziato dal Programma Straordinario di Ricerca Oncologica, indicano che gli HIV-PI sono in grado di prevenire lo sviluppo, crescita e progressione di lesioni CIN.

Attività programmata 2015

Nel corso del 2015 è previsto il proseguimento dello studio per la terapia del CKS avanzato con indinavir in associazione a chemioterapia. In particolare entro il 2015 si prevede di completare la fase di monitoraggio clinico post-terapia, di chiudere lo studio e sottomettere il report finale per le autorità competenti.

Inoltre, in attesa di reperire i fondi necessari per la conduzione di uno studio di tipo *proof-of-concept* per valutare l'attività antitumorale degli HIV-PI in donne affette da CIN, si proseguirà con la preparazione della documentazione necessaria all'approvazione da parte delle autorità regolatorie competenti. In particolare, sulla base degli studi epidemiologici di background effettuati nel territorio dove verrà effettuata la sperimentazione, sono stati definiti il disegno dello studio, la dimensione campionaria, gli obiettivi primari e secondari, e gli *endpoint* biologici dello studio. Lo studio si configura come uno studio di fase II multicentrico, randomizzato, in aperto, che sarà diretto a valutare l'efficacia degli HIV-PI indinavir o saquinavir con boosting di ritonavir nel promuovere la regressione delle lesioni CIN1 in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione (positive per HPV ad alto rischio e con aumentata espressione di p16INK4a).

Proseguiranno inoltre studi *in vitro* per identificare i meccanismi molecolari alla base dell'effetto inibitorio esercitato dagli HIV-PI sull'espressione e sull'attività delle MMP in colture primarie ottenute da lesioni CIN, in linee cellulari da CC. Dati della letteratura indicano che EGF promuove la fosforilazione di AKT e ciò è noto precedere l'induzione di MMP-9 in vari tipi cellulari. Inoltre è stato osservato che le proteine oncogeniche di HPV E6 e E7 fosforilano AKT e promuovono l'invasione cellulare. Dal momento che è stato osservato che gli HIV-PI inibiscono la fosforilazione di AKT, valuteremo l'effetto questi degli HIV-PI in cellule CIN HPV+ e il loro effetto sull'espressione genica e proteica di E6 e E7. Proseguiranno anche gli studi *in vivo* nel modello transegenico di CIN (topi K14-HPV16/E2) per meglio definire l'attività e i meccanismi d'azione degli HIV-PI, e individuare marcatori di progressione della malattia e di risposta alla terapia.

Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiochirurgia

Il Progetto "Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiochirurgie Italiane" (BPAC) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve

termine degli interventi di BPAC nelle cardiochirurgie italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale e un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono: i) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiochirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; ii) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*.

Il Progetto BPAC dall'anno 2005 ha proseguito ufficialmente la sua attività nel Programma "Mattoni dell'SSN", voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS, con una prima stesura del protocollo come studio sperimentale di valutazione di esito e la ridefinizione delle variabili della scheda di raccolta dati.

Nel progetto "Mattone-Outcome", coordinato dall'ISS, la valutazione degli esiti ha assunto caratteristiche sistematiche e basandosi principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, è stata quindi la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome e è servita a lanciare una nuova attività per la valutazione di esiti in cardiochirurgia (Progetto Mattone – Outcome BYPASS).

Nel corso del 2008, è stato aggiornato il sito web http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/ costruito sia per la raccolta dati del progetto BYPASS che per la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione degli esiti attualmente in corso. La raccolta dati del progetto "Mattoni-Outcome-BYPASS", iniziata ufficialmente il 1 gennaio 2007, è proseguita fino al 31 dicembre 2008. Hanno partecipato a questa raccolta attiva 26 centri cardiochirurgici per un totale di oltre 9.000 interventi di BPAC isolato registrati.

Sono state raccolte e centralizzate le SDO delle cinque regioni che partecipano al gruppo di lavoro del Progetto Mattoni, realizzate le procedure di *record linkage* tra SDO e dati clinici del progetto BYPASS - Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle cardiochirurgie Italiane. Sono state realizzate le attività di monitoraggio clinico sui centri partecipanti per il controllo di qualità dei dati trasmessi.

La valutazione osservazionale degli esiti dei trattamenti sanitari comprende, tra le varie attività di valutazione e confronto, anche la valutazione di efficacia di tecnologie sanitarie introdotte nell'SSN in assenza di valide prove scientifiche sperimentali di efficacia (vedi art.1 comma 8 DL 229/1999). In quest'ambito e sempre relativamente a interventi in cardiochirurgia l'attenzione si è focalizzata verso un argomento estremamente attuale e dibattuto quale la valutazione di appropriatezza, efficienza e efficacia delle procedure chirurgiche di sostituzione valvolare aortica (AVR) rispetto all'impianto percutaneo o transapicale di una bioprotesi valvolare (TAVI) nel trattamento della Stenosi Aortica Severa sintomatica (Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza e efficacia delle procedure AVR-TAVI nel trattamento della Stenosi Aortica Sintomatica Severa, *OBservational Study of Effectiveness of AVR-TAVI procedures for severe Aortic steNosis Treatment*, OBSERVANT).

Questo tipo di attività si è ulteriormente espanso ad uno studio di valutazione comparativa di efficacia tra chiusura endovascolare o chirurgica del forame ovale pervio (FOP) *vs* terapia medica antiaggregante in pazienti con diagnosi *stroke* criptogenetico.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 sono state svolte le seguenti attività:

- Studio OBSERVANT: è stato aggiornato il FU dei pazienti a un anno dalla procedura cardiaca (TAVI o AVR). Sono stati completati alcuni lavori scientifici sull'argomento (1 lavoro pubblicato e 1 lavoro in revisione) e sono in corso ulteriori lavori considerando il FU a lungo termine.

- Sono state avviate e sono al momento in fase di completamento le attività di monitoraggio clinico previste dalla ricerca finalizzata *TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients*; sono in fase di completamento anche altre attività previste nel progetto.
- Sono state implementate le attività di supporto al progetto *Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement*, coordinato dalla Regione E. Romagna.
- Sono state avviate le prime analisi relative allo studio PRIORITY per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato. Il primo lavoro prodotto è all'esame dei revisori e ulteriori due lavori sono in fase di completamento.
- Sono state espletate tutte le formalità burocratiche e organizzative necessarie all'avvio dello studio OPTION (studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio). È stato prodotto e presentato il software per la ralizzazione dell'arruolamento on-line dei pazienti e la raccolta dati. Hanno aderito 60 neurocardiologie italiane.

Attività programmata 2015

Le attività previste nel 2015 sono le seguenti:

- Studio OBSERVANT: verrà aggiornato il FU dei pazienti a due anni dalla procedura cardiaca (TAVI o AVR). Verranno completati i lavori scientifici in corso e proposti ulteriori lavori sull'argomento considerando FU a lungo termine.
- Verranno completate le attività di monitoraggio clinico e tutte le attività previste dalla ricerca finalizzata *TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients*.
- Verranno ulteriormente implementate le attività di supporto al progetto *Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement* coordinato dalla Regione E. Romagna.
- Verranno realizzate ulteriori analsi relative allo studio PRIORITY per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato.
- Verrà ufficialmente avviato lo studio OPTION (studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio) con la partecipazione di 60 neurocardiologie italiane e raccolta di dati *ad hoc* in pazienti sottoposti a chiusura endovascolare o chirurgica del PFO.
- Verranno avviate le prime consultazioni con rappresentanti della società scientifica SICI-GISE e ISO per uno studio di fattibilità sul trattamento di chiusura percutanea dell'Auricola sinistra nella prevenzione del rischio cardioembolico in pazienti con fibrillazione atriale.

Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

Il tema della "valutazione di qualità" dell'offerta in ambito sanitario è oggi centrale nelle politiche di gestione e di investimento della Sanità Pubblica. Il PSN 2006-2008 prospetta come obiettivo strategie operative: "La promozione del Governo clinico e la qualità nel Servizio Sanitario Nazionale compresa la tematica delle liste di attesa" strategico "Garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria". In particolare, in un settore come quello dei trapianti di organo il PSN definisce strategico "promuovere la valutazione di qualità dell'attività".

È importante inoltre sottolineare come una ulteriore e rilevante chiave di lettura sia la possibilità che l'informazione venga o meno resa pubblica ovvero fruibile da cittadini e pazienti. Tra i più importanti output di una "valutazione di qualità" di un determinato settore sanitario si possono elencare le seguenti tipologie di risultato:

- Report card: ovvero una pubblicazione (cartacea o elettronica, periodica o in tempo reale) destinata ai cittadini e in cui vengono riportate informazioni e dati che rispondono ad esigenze logistiche e su dati inerenti l'attività;
- Certificazione ISO 9000: in questo caso la raccolta di informazioni e la registrazione delle attività svolte è condizione necessaria ad una certificazione ufficiale;
- Valutazione e comparazione dei risultati clinici: in quest'ultimo caso assume particolare importanza la definizione e l'implementazione di un registro o database su scala territoriale da definire (nazionale o altro) che assumerà per gli operatori anche una valenza "scientifica" fruibile secondo regole condivise. Finalità della valutazione è la possibilità di comparare i risultati di diversi Centri utilizzando tecniche statistiche che consentano la stima del cosiddetto Center effect, termine impiegato in ambito di Meta-analysis. In questo caso anche le istituzioni possono "monitorare", anche in tempo reale, la qualità del servizio erogato.

Un ultimo aspetto che si vuole sottolineare è l'importanza di un "ritorno" agli operatori responsabili di fornire i dati; questo si può immaginare nella forma di report periodici ma anche di un "portale web" dedicato all'analisi dei propri dati.

Per il raggiungimento di tali obiettivi sono stati necessari i seguenti step:

- la definizione delle informazioni da raccogliere e la definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore;
- l'implementazione del Sistema Informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all'inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee;
- lo sviluppo di un ambiente olap di interfacciamento con il Sistema Informativo Trapianti;
- lo sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi;
- l'implementazione dell'ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

Resoconto attività 2014

Si è proceduto alla valutazione degli esiti dei trapianti così come pubblicati sul sito http://www.trapianti.salute.gov.it/ con riferimento ai seguenti ambiti di interesse:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere;
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere;
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere;
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere;
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere;
- Pazienti adulti trapianto Allogenico;
- Pazienti pediatrici trapianto Allogenico.

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato sono stati presentati anche i dati dei programmi di trapianto da donatore vivente. Per ogni programma di trapianto l'analisi ha interessato i seguenti aspetti:

- Confronto dei risultati nazionali ad un anno dal trapianto con le casistiche internazionali;

- descrizione dell'attività nazionale in funzione dei fattori di rischio (CASE-MIX);
- valutazione dei risultati a livello nazionale;
- confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti;
- condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati;
- grado di aggiornamento dei dati espressi in percentuale (numero di schede e follow-up attesi e ricevuti);
- risultati dell'attività in termini di sopravvivenza degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti (estimatore di Kaplan-Meier);
- sopravvivenza ad un anno relativa alla casistica media nazionale.

Attività programmata 2015

Trattandosi di una funzione specifica del CNT, nel 2015 si procederà analogamente a quanto svolto negli anni precedenti.

Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita

Il Piano nazionale di eliminazione del morbillo, della rosolia e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015, approvato come Intesa Stato-Regioni il 23 marzo 2011, in accordo con gli obiettivi della Regione Europea della WHO, ha fissato di raggiungere, entro la fine del 2015: l'eliminazione del morbillo e della rosolia e la riduzione dell'incidenza dei casi di rosolia congenita a <1 caso ogni 100.000 nati vivi. Gli obiettivi specifici del Piano sono quelli di :

- raggiungere e mantenere una copertura vaccinale >95% per la 1° dose di MPR, entro i 24 mesi di vita, a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e >90% in tutti i distretti;
- raggiungere una copertura vaccinale > 95% per la seconda dose di MPR entro il compimento del 12° anno a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e >90% in tutti i distretti;
- mettere in atto iniziative vaccinali supplementari rivolte alle popolazioni suscettibili sopra i 2 anni;
- ridurre la percentuale di donne in età fertile, suscettibili alla rosolia, a meno del 5%;
- migliorare la sorveglianza epidemiologica del morbillo, della rosolia, della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita e degli eventi avversi al vaccino;
- migliorare l'indagine epidemiologica dei casi di morbillo, incluso la gestione dei focolai epidemici;
- garantire la diffusione del nuovo Piano e migliorare la disponibilità di informazioni scientifiche relative al morbillo e rosolia da diffondere agli operatori sanitari e alla popolazione.

La valutazione del PNEMoRc 2010-2015 prevede il monitoraggio degli indicatori di organizzazione e di processo dell'attività vaccinale di routine o di campagne specifiche, l'analisi periodica dei risultati dell'attività vaccinale mediante la rilevazione epidemiologica dell'andamento delle malattie infettive in questione e l'incrocio con i dati di copertura che deve essere condotto su scala locale e regionale. La verifica del raggiungimento dell'eliminazione del morbillo e della rosolia (definita come l'assenza di casi endemici per un periodo di almeno 12

mesi, in presenza di un sistema di sorveglianza ben funzionante), verrà effettuata sulla base dei seguenti indicatori e obiettivi, da misurare sia per morbillo che per rosolia:

- -Incidenza: < 1 caso/milione di abitanti;
- tempestività delle notifiche (% di casi notificati nei tempi previsti): ≥80%;
- completezza delle notifiche (% di notifiche inviate a livello nazionale): ≥80%;
- tasso di indagini di laboratorio (% di casi sospetti per i quali è stato svolto l'accertamento di laboratorio, in un laboratorio di riferimento qualificato) : ≥80%;
- tasso di casi scartati (tasso di casi sospetti scartati o classificati come non casi in base ai risultati di laboratorio o perché collegati epidemiologicamente con un caso confermato di altra malattia): almeno 2 casi scartati/100.000 abitanti;
- rappresentatività dei casi scartati notificati: % di regioni che riportano un tasso di non casi di almeno 2 /100.000 abitanti;
- identificazione virale (% di focolai con informazioni sul genotipo);
- identificazione dell'origine dell'infezione (% di casi per cui è stata identificata l'origine dell'infezione) : ≥80%;
- tempestività dell'indagine epidemiologica (% di casi per cui l'indagine epidemiologica è iniziata entro 48 ore dalla notifica): ≥80%.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 è continuata la sorveglianza integrata del morbillo e della rosolia e quella della rosolia in gravidanza e rosolia congenita (RC).

Per quanto riguarda la sorveglianza integrata, al 31 dicembre 2014, tutte le Regioni e P.A. avevano richiesto l'accesso alla piattaforma web della sorveglianza; in otto Regioni l'accesso è stato richiesto anche per le ASL. È stata svolta una intensa attività di controllo della qualità e della completezza dei dati e di interazione con i referenti regionali e locali. È stato preparato mensilmente il file per l'invio dei dati sul morbillo a Tessy. Inoltre, i dati sono stati utilizzati per il calcolo dei LEA e per la compilazione dello "Status Report" richiesto dalla WHO per la verifica dell'eliminazione. Infine è stato creato il bollettino mensile "Morbillo e Rosolia News" (10 numeri pubblicati nel 2014).

Nel 2014, sono stati segnalati 1.674 casi di morbillo (incidenza 2,8 casi/100.000 abitanti), di cui 312 (18,6%) casi possibili, 394 (23,6%) casi probabili e 968 (57,8%) casi confermati. Il maggior numero dei casi è stato segnalato da sei regioni (Piemonte, Emilia-Romagna, Liguria, Lazio, Lombardia e Sardegna) che insieme hanno segnalato l'80,8% dei casi. L'incidenza più elevata è stata osservata in Liguria (12,4/100.000 abitanti), seguita da Piemonte (11,9/100.000), Sardegna (6,0/100.000) e Emilia-Romagna (4,6/100.000). L'età mediana dei casi è stata 23 anni (range: 0-74 anni) e il 50,8% dei casi si è verificato in persone di sesso femminile. L'incidenza maggiore è stata osservata nei bambini < 5 anni (n=215; 7,9/100.000 abitanti), seguite dalle fasce di età 15-39 anni (n=968 casi; 5,6/100.000) e 0-14 anni (n= 511; 5,2/100.000). Lo stato vaccinale era noto nel 93,5% dei casi; di questi, il 90,6% era non vaccinato, il 7,4% aveva effettuato 1 dose, l'1% aveva effettuato 2 dosi e l'1% non ricordava il numero di dosi. Il 29,4% dei casi (n=492) è stato ricoverato e il 26,0% (n=435) ha riportato almeno una complicanza. La diarrea è stata la complicanza più frequentemente segnalata (n=211). Inoltre, sono stati riportati 83 casi di polmonite, 76 di cheratocongiuntivite, 60 di epatite, 41 di insufficienza respiratoria e 17 casi di trombocitopenia.

Per quanto riguarda la rosolia, nel 2014 sono stati segnalati 27 casi (9 confermati, 5 probabili, 13 possibili).

Per quanto riguarda la sorveglianza della rosolia in gravidanza e della RC, nel 2014 sono stati segnalati un caso confermato di rosolia in gravidanza in una donna italiana non vaccinata con due precedenti gravidanze, e un caso confermato asintomatico di RC. È stata avviata un'analisi dei casi di rosolia in gravidanza e RC notificati al sistema di sorveglianza dal 2005 al 2013 ed è stato predisposto un protocollo per la valutazione del sistema di sorveglianza, attraverso l'analisi delle SDO. Infine, è stato creato il bollettino "Rosolia in gravidanza e congenita News" pubblicato semestralmente (1° numero - settembre 2014).

Attività programmata 2015

Nel 2015 il CNESPS continuerà a coordinare il monitoraggio del PNEMoRc 2010-2015 e fornire i dati al Comitato nazionale di verifica dell'eliminazione. Verrà ulteriormente rafforzata e migliorata la sorveglianza del morbillo, della rosolia e della rosolia congenita, sia attraverso un aggiornamento/miglioramento della piattaforma web della sorveglianza integrata, sia attraverso la continuazione delle attività di controllo e verifica dei dati e interazione con i referenti regionali e locali della sorveglianza. Il CNESPS continuerà inoltre a pubblicare i due bollettini avviati nel 2014.

Per quanto riguarda la sorveglianza integrata morbillo-rosolia, la piattaforma web di inserimento dei dati verrà aggiornata con nuove funzionalità che riguardano, ad esempio, l'obbligatorietà di alcuni campi e la classificazione automatica dei casi. Verrà inoltre aggiornato il manuale di istruzioni per la compilazione delle schede di notifica che includerà un Glossario, le istruzioni per interpretare i risultati sierologici in situazioni specifiche, e quelle per la segnalazione dei focolai. Riguardo i focolai, è fondamentale uniformare le modalità con cui questi vengono denominati nelle ASL e migliorare la raccolta dei dati su ogni catena di trasmissione, per poter far fronte alle informazioni richieste dalla WHO per la verifica dell'eliminazione. Queste includono: l'identificativo del focolaio, la data di inizio sintomi del primo caso, la data di inizio sintomi dell'ultimo caso, il numero totale di casi, genotipo, e l'origine del focolaio.

Per quanto riguarda la sorveglianza della rosolia in gravidanza e della RC, è fondamentale migliorare la completezza e la qualità dei dati raccolti, in particolare il follow-up dei casi. Inoltre, verrà effettuata una valutazione della sensibilità del sistema di sorveglianza. Quest'ultima attività è stata presentata nel corso della videoconferenza del 26/1/2015 del Gruppo Interregionale di Sanità Pubblica, per chiedere la partecipazione delle Regioni. La valutazione verrà effettuata attraverso un controllo incrociato tra notifiche al sistema di sorveglianza e ricoveri per rosolia congenita (SDO con codice ICD9-CM 771.0 = rosolia congenita), e successivo recupero delle cartelle cliniche dei casi identificati attraverso le SDO ma non notificati al sistema di sorveglianza, oppure notificati ma non classificati per mancanza di informazioni complete. Infine, nel 2015, verrà completata l'analisi dei casi di rosolia in gravidanza e RC notificati al sistema di sorveglianza dal 2005 al 2013, avviata nel 2014. I dati verranno diffusi attraverso una pubblicazione scientifica.

Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

Motivazione istituzionale

Il progetto risponde alle richieste da parte delle autorità internazionali ed europee (OECD, ECHA, EFSA, DG SANCO) circa lo sviluppo di un approccio innovativo alla valutazione del

rischio degli Interferenti Endocrini (IE), uno dei settori di punta per l'avanzamento e l'aggiornamento della valutazione del rischio tossicologico.

In particolare, a livello OECD è prioritario individuare nuovi test e nuovi obiettivi per le strategie di saggio; a livello ECHA è prioritario elaborare criteri per l'identificazione di IE e applicare tali criteri alle sostanze prioritarie, nonché sviluppare il principio di sostituzione previsto dal REACH; a livello EFSA è determinante affrontare questioni aperte per la valutazione del rischio, quali l'effetto cocktail di esposizioni combinate.

A livello nazionale il progetto trova la propria motivazione istituzionale nelle raccomandazioni del documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita "Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini" disponibile dal 2010 sulla home page dell'area tematica "Interferenti Endocrini (IE)" del sito ISS. (http://www.iss.it/inte). Il documento individua priorità e obiettivi per una piattaforma progettuale integrata sulla valutazione e gestione dei rischi per gli ecosistemi, le filiere agroalimentari e la salute umana da IE, applicabile come modello anche ad altri contaminanti emergenti.

Gli IE sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, alcuni metalli pesanti) o di sintesi (es., antiparassitari, contaminanti di origine antropica), accomunate dalla capacità di interferire con il sistema endocrino dei vertebrati, compreso l'essere umano. La capacità di contaminazione delle filiere alimentari è notevole, considerando la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, e il fatto che diversi gruppi di pesticidi e di sostanze utilizzate come additivi in alimenti o mangimi o materiali a contatto con alimenti possono essere considerati IE. Pertanto, la prevenzione della esposizione alimentare, a partire da mangimi, è componente fondamentale della prevenzione dell'esposizione per la popolazione umana.

L'esposizione dell'ambiente e della popolazione a IE è stata ed è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, in primo luogo le attività dell'ISS (http://www.iss.it/inte/), ponendo le basi per un'azione di coordinamento a livello nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca, interventi sanitari e ambientali e iniziative legislative.

Obiettivi

Il documento elaborato dal Gruppo di Lavoro del CNBBSV, finalizzato con il contributo determinante dei ricercatori dell'ISS, ha indicato le priorità per ulteriori azioni interdisciplinari a livello nazionale, nella direzione dell'analisi del rischio e della prevenzione basata sull'evidenza:

- la messa a punto di procedure per valutare nuove biotecnologie (es. post-genomica, sensori) nonché per la ottimizzazione (in termini di robustezza, riproducibilità, trasferibilità) di quelle già esistenti;
- lo sviluppo di marcatori di effetto, esposizione e suscettibilità finalizzati a predire il rischio dei possibili rischi associati agli IE, riguardanti la salute riproduttiva, lo sviluppo dei sistemi nervoso e immunitario nonché la modulazione del rischio di patologie tumorali e della sindrome metabolica;
- l'elaborazione di strategie di analisi del rischio che tengano conto sia delle fasce più vulnerabili di popolazione, quali l'infanzia, sia della definizione di reali priorità e di strategie di intervento basate sulla valutazione comparativa rischi-benefici. Pertanto, il principale obiettivo attuale del Progetto Speciale è quello di promuovere la formazione di una rete nazionale che possa produrre competenze e validi dati scientifici per la valutazione del rischio tossicologico nonché, soprattutto, di favorire il trasferimento di metodologie, approcci e risultati dalla ricerca all'analisi (valutazione/gestione/comunicazione) del rischio.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 l'attività si è incentrata sullo sviluppo di circuiti virtuosi per una migliore analisi del rischio degli IE:

- OECD: discussione della proposta di una nuova linea guida (prima proposta da parte dell'Italia) per un test *in vivo* sulla fase infantile-giovanile dello sviluppo;
- ECHA/REACH/Commissione Europea: l'ISS coordina due progetti LIFE in risposta ai problemi posti dall'analisi del rischio degli IE: LIFE EDESIA (2013-16, www.iss.it/life) per la sostituzione di IE largamente presenti in prodotti di consumo (bisfenolo A, ftalati, parabeni) con sostanze più sicure identificate mediante una strategia in silico/*in vitro* in collaborazione con l'IRCCS Mario Negri e l'Università di Napoli; LIFE PERSUADED (2014-17, www.iss.it/lifp) sullo sviluppo di biomarcatori di eesposizione e di effetto per ftalati e bisfenoli, incentrato sulla salute materno-infantile e in collaborazione con CNR-Pisa e Ospedale Pediatrico Bambin Gesù; inoltre a livello di comunicazione del rischio è stato tradotto in inglese e disseminato a livello internazionale il Decalogo per il cittadino sugli IE elaborato da ISS e Ministero Ambiente http://www.iss.it/inte/index.php?lang=2&id=289&tipo=29;
- EFSA: il Panel Pesticidi (*Plant Protection products and their Residues*, PPR) ha prodotto una linea guida per lo sviluppo di modelli per la valutazione del rischio integrata a livello di ecosistemi, ivi incluse le catene alimentari: il documento è stato accolto con molto favore e una pubblicazione scientifica sull'argomento è prevista per il 2015.

L'attività di ricerca si è incentrata sul sostegno all'analisi del rischio. La valutazione dei risultati del progetto di biomonitoraggio degli IE PREVIENI (www.iss.it/prvn) ha portato ad identificare l'esposizione al bisfenolo A come un possibile problema per la fertilità femminile; sono stati messi a punto metodologie per lo studio delle attività endocrine negli alimenti e per la caratterizzazione dell'attività pro- e anti-androgena di sostanze naturali a possibile uso nutraceutico in collaborzione con l'Università di Messina e con l'Accademia delle Scienze buulgara; infine sono stati pubblicati i primi risultati delle collaborazioni instaurate con gruppi di ricerca delle università africane (Algeria, Camerun, Nigeria, Egitto), in particolare sulle interazioni contaminanti–sostanze naturali e sulla diffusione dei prodotti a base di bisfenolo A nelle comunità urbane.

Attività programmata 2015

In linea con le raccomandazioni del documento elaborato dal "Gruppo di Lavoro per la Valutazione di Interferenti Endocrini e altri contaminanti emergenti" costituito presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV, 2010), le attività previste possono riassumersi come segue:

- potenziare le basi di dati e gli strumenti scientifici per la selezione di alternative più sicure a sostanze considerate IE (progetto LIFE EDESIA);
- capitalizzare le rete di collaborazioni già avviata per sviluppare una piattaforma interdisciplinare per la prevenzione traslazionale degli IE;
- valorizzare sinora aspetti insufficiente considerati, quali:
  - la valutazione di sostanze bioattive a possibile uso nutraceurtico per un'analisi dei rischi e benefici per la salute per specifiche fasce di popolazione;
  - la valutazione dei possibili effetti IE di sostanze emergenti in sicurezza alimentare, quali i nanomateriali;

- il contributo alla cooperazione internazionale con la messa a punto di modelli per l'analisi del rischio trasferibili ai Paesi in via di sviluppo, ove la situazione ambientale può essere nettamente più compromessa che in Europa;
- la interazione con il mondo clinico, in particolare per la messa a punto di biomarker e il loro utilizzo in studi di popolazione (progetto LIFE PERSUADED), nonché per la formazione e per la comunicazione del rischio.

L'obiettivo strategico continua ad essere il trasferimento di nuove conoscenze verso l'aggiornamento e il potenziamento delle attività di analisi del rischio in termini di strategie di saggio più affidabili, regolamentazione aggiornata in campo chimico e alimentare, capacità di intervento delle strutture dell'SSN per la tutela della salute.

PAGINA BIANCA

PARTE 4
Elenco delle pubblicazioni

PAGINA BIANCA

ARTICOLI DI RIVISTA

Abbate G, Bonacquisti S, Burrascano S, Giovi E, Giuliani A, Pretto F, Scassellati E. Woody flora as a predictor of vascular plant richness: an insight in Italy. *Plant biosystems* 2014;Epub 2014 Jan 20:http://dx.doi.org/10.1080/11263504.2013.870251.

Abbonizio F, Giampaolo A, Arcieri R, Hassan HJ. Italian registry for bleeding disorders [abstract]. *Rare diseases and orphan drugs* 2014;1(4 Suppl 4):36.

Abbonizio F, Giampaolo A, Coppola A, Italian Association of Haemophilia Centres (AICE), Arcieri R, Hassan HJ. Therapeutic management and costs of severe haemophilia A patients with inhibitors in Italy. *Haemophilia* 2014;20(4):e243–e250.

Abdel-Haq H. Factors intrinsic and extrinsic to blood hamper the development of a routine blood test for human prion diseases. *Journal of general virology* 2014;Epub 2014 Nov 11:http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.070979-0.

Accardi L, Paolini F, Mandarino A, Percario ZA, Di Bonito P, Di Carlo V, Affabris E, Giorgi C, Amici C, Venuti A. *In vivo* antitumor effect of an intracellular single-chain antibody fragment against the E7 oncoprotein of human papillomavirus 16. *International journal of cancer* 2014;134(11):2742-2747.

Accogli M, Giani T, Monaco M, Giufrè M, García Fernández A, Conte V, D'Ancona F, Pantosti A, Rossolini GM, Cerquetti M. Emergence of Escherichia coli ST131 sub-clone H30 producing VIM-1 and KPC-3 carbapenemases, Italy [letter]. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2014;69(8):2293-2296.

Affabris E, Antonelli G, Battistini A, Belardelli F, Coccia EM, Fiorucci G, Moretti F, Romeo G. Convegno Interferon fundamentals 2014. From molecular mechanisms to human diseases. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 20 febbraio 2014. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(5):7-9.

Agliari E, Biselli E, De Ninno A, Schiavoni G, Gabriele L, Gerardino A, Mattei F, Barra A, Businaro L. Cancer-driven dynamics of immune cells in a microfluidic environment. *Scientific reports* 2014;4(6639):

Agostinelli E, Condello M, Tempera G, Macone A, Bozzuto G, Ohkubo S, Calcabrini A, Arancia G, Molinari A. The combined treatment with chloroquine and the enzymatic oxidation products of spermine overcomes multidrug resistance of melanoma M14 ADR2 cells: a new therapeutic approach. *International journal of oncology* 2014;45(3):1109-1122.

Aiuti A, Cossu G, de Felipe P, Galli MC, Narayanan G, Renner M, Stahlbom A, Schneider CK, Voltz-Girolt C. The Committee for Advanced Therapies' of the European Medicines Agency reflection paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis. Human gene therapy. *Clinical development* 2014;24(2):47-54.

Ajelli M, Merler S, Fumanelli L, Bella A, Rizzo C. Estimating measles transmission potential in Italy over the period 2010-2011. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(4):351-356.

Alano P. The sound of sexual commitment breaks the silencing of malaria parasites. *Trends in parasitology* 2014;30(11):509-510.

Alfano F, Peletto S, Lucibelli MG, Borriello G, Urciuolo G, Maniaci MG, Desiato R, Tarantino M, Barone A, Pasquali P, Acutis P, Galiero G. Identification of single nucleotide polymorphisms in Toll-like receptor candidate genes associated with tuberculosis infection in water buffalo (Bubalus bubalis). *BMC genetics* 2014;15(1):139.

Alfieri P, Caciolo C, Piccini G, D'Elia L, Valeri G, Menghini D, Tartaglia M, Digilio MC, Dalla Piccola B, Vicari S. Behavioral phenotype in Costello syndrome with atypical mutation: a case report. *American journal of medical genetics.* Part B, neuropsychiatric genetics 2014;168(1):66-71.

Alfieri P, Piccini G, Caciolo C, Perrino F, Gambardella ML, Mallardi M, Cesarini L, Leoni C, Leone D, Fossati C, Selicorni A, Digilio MC, Tartaglia M, Mercuri E, Zampino G, Vicari S. Behavioral profile in RASopathies. *American journal of medical genetics.* Part A 2014;164(4):934-942.

Alleva E, Bonsignore LT, Chiarotti F, Macrì S, Petrini C. Monographic section: Clinical, bioethical and experimental considerations behind the study of coma patients. Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(3):208.

Alonso-Sarduy L, De Los Rios P, Benedetti F, Vobornik D, Dietler G, Kasas S, Longo G. Real-time monitoring of protein conformational changes using a nano-mechanical sensor. *PLoS One* 2014;9(7):e103674.

Altabella L, Sbriccoli M, Zoratto F, Poleggi A, Vinci R, Lacivita E, Leopoldo M, Laviola G, Cardone F, Canese R, Adriani W. Differential responses to acute administration of a new 5-HT7-R agonist as a function of adolescent pre-treatment: phMRI and immuno-histochemical study. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2014;8:427.

Altabella L, Zoratto F, Adriani W, Canese R. MR imaging-detectable metabolic alterations in attention deficit/hyperactivity disorder: from preclinical to clinical studies. *American journal of neuroradiology* 2014;35(6 Suppl):S55-S63.

Altabella L, Zoratto F, Laviola G, Adriani W, Canese R. Different responses to acute administration of a new 5-HT7 receptor agonist as a function of adolescent pretreatment: a phMRI study [abstract]. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2014;22:3499.

Altieri B, Condello M, Giuliani C, Giansanti L, Galantini L, Arancia G, Mancini G, Meschini S. Remote loading of alkaloid voacamine in cationic liposomes to improve the reversion of drug resistant phenotype. *Journal of nanopharmaceutics and drug delivery* 2014;2(4):1-8.

Amaduzzi F, Bomboi F, Bonincontro A, Bordi F, Casciardi S, Chronopoulou L, Diociaiuti M, Mura F, Palocci C, Sennato S. Chitosan–DNA complexes: charge inversion and DNA condensation. *Colloids and surfaces B: biointerfaces* 2014;114:1-10.

Ambrosini E, Sicca F, Brignone MS, D'Adamo MC, Napolitano C, Servettini I, Moro F, Ruan Y, Guglielmi L, Pieroni S, Servillo G, Lanciotti A, Valvo G, Catacuzzeno L, Franciolini F, Molinari P, Marchese M, Grottesi A, Guerrini R, Santorelli FM, Priori S, Pessia M. Genetically-induced dysfunctions of Kir2.1 channels: implications for short QT3 syndrome and autism-epilepsy phenotype. *Human molecular genetics* 2014;28(18):4875-4886.

Ambrosio V, Michetti C, Chiarotti F, Scattoni ML, Venerosi A. Convegno VII Giornata mondiale per la consapevolezza dell'autismo. I disturbi dello spettro autistico, dalla diagnosi precoce alla vita adulta. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 2 aprile 2014. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(7-8):14-19.

Amendola A, Butera A, Sanchez M, Strober W, Boirivant M. NoD2 deficiency is associated with an increased mucosal immunoregulatory response to commensal microorganisms. *Mucosal immunology* 2014;7(2):391-404.

Ammendolia MG, Iosi F, De Berardis B, Guccione G, Superti F, Conte MP, Longhi C. Listeria monocytogenes behaviour in presence of non UV-irradiated titanium dioxide nanoparticles. *PLoS One* 2014;9(1):e84986.

Anderson P, Wojnar M, Jakubczyk A, Gual A, Segura L, Sovinova H, Csemy L, Kaner E, Newbury-Birch D, Fornasin A, Struzzo P, Ronda G, van Steenkiste B, Keurhorst M, Laurant M, Ribeiro C, do Rosário F, Alves I, Scafato EP, Gandin C, Kolsek M. Managing alcohol problems in general practice in Europe: results from the European ODHIN survey of general practitioners. *Alcohol and alcoholism* 2014;49(5):531-539.

Andreotti M, Pirillo MF, Liotta G, Jere H, Maulidi M, Sagno J, Luhanga R, Amici R, Mancini MG, Gennaro E, Marazzi MC, Vella S, Giuliano M, Palombi L, Mancinelli S. The impact of HBV or HCV infection in a cohort of HIV-infected pregnant women receiving a nevirapine-based antiretroviral regimen in Malawi. *BMC infectious diseases* 2014;14:180.

Angeletti R, Binato G, Guidotti M, Morelli S, Pastorelli A, Sagratella E, Ciardullo S, Stacchini P. Cadmium bioaccumulation in Mediterranean spider crab (Maya squinado): human consumption and health implications for exposure in Italian population. *Chemosphere* 2014;100:83-88.

Angelici MC. Acanthamoeba come agente infettivo emergente dell'amebiasi oculare. *Superficie oculare* 2014;8(1):1-2.

Angus C, Scafato E, Ghirini S, Torbica A, Ferre F, Struzzo P, Purshouse R, Brennan A. Cost-effectiveness of a programme of screening and brief interventions for alcohol in primary care in Italy. *BMC family practice* 2014;15(1):26.

Anjum MF, Jones E, Morrison V, Tozzoli R, Morabito S, Tòth I, Nagy B, Smith GC, Aspan A, Nielsen EM, Fach P, Herrera-Lèon S, Woodward MJ, La Ragione R. Use of virulence determinants and seropathotypes to distinguish high- and low-risk Escherichia coli O157 and non-O157 isolates from Europe. *Epidemiology and infection* 2014;142(5):1019-1028.

Anniballi F, Lonati D, Fiore A, Auricchio B, De Medici D, Locatelli C. New targets in the search for preventive and therapeutic agents for botulism. *Expert review of anti-infective therapy* 2014;12(9):1075-1086.

Anniballi F. Biogas e botulismo: quanto c'è di vero? Biogas informa 2014;11:19-21.

Arcieri R, Candura F, Calizzani G. L'emofilia: le istituzioni, i ricercatori, le associazioni dei pazienti uniti per una sfida che continua. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(9):3-6.

Arcieri R, Molinari AC, Farace S, Mazza G, Garnero A, Calizzani G, Giordano P, Oliovecchio E, Mantovani L, Manzoli L, Giangrande P. Uncovered needs in the management of inherited bleeding disorders in Italy. *Blood transfusion* 2014;12(3 Suppl):s563-s566.

Arenaccio C, Chiozzini C, Columba-Cabezas S, Manfredi F, Affabris E, Baur AS, Federico M. Exosomes from human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected cells license quiescent CD4+ T lymphocytes to replicate HIV-1 through a Nef- and ADAM17-dependent mechanism. *Journal of virology* 2014;88(18):11529–11539.

Arenaccio C, Chiozzini C, Columba-Cabezas S, Manfredi F, Federico M. Cell activation and HIV-1 replication in unstimulated CD4+ T lymphocytes ingesting exosomes from cells expressing defective HIV-1. *Retrovirology* 2014;11(1):46.

Arisan ED, Obakan P, Coker-Gürkan A, Calcabrini A, Agostinelli E, Palavan-Unsal N. CDK inhibitors induce mitochondria-mediated apoptosis through the activation of polyamine catabolic pathway in LNCaP, DU145 and PC3 prostate cancer cells. *Current pharmaceutical design* 2014;20(2):180-188.

Armani A, Cinti F, marzolla V, Morgan J, Cranston GA, Antelmi A, Carpinelli G, Canese R, Pagotto U, Quarta C, Malorni W, Matarrese P, Marconi M, Fabbri A, Rosano G, Cinti S, Young MJ, Caprio M. Mineralocorticoid receptor antagonism induces browning of white adipose tissue through impairment of autophagy and prevents adipocyte dysfunction in high-fat-diet-fed mice. *FASEB journal* 2014;28(8):3745-3757.

Armiento G, Carnevale M, Inglessis M, Montereali MR, Nardi E, Palleschi S, Rossi B, Rossi T, Sacco F, Silvestroni L, Gianfagna A. New data on composition, leaching behaviour and citotoxicity of urban PM2.5 from Rome city, in the year 2013 [abstract]. *Rendiconti online della Società geologica italiana* 2014;31(Suppl 1):319.

Arnaud J, Coté I, Parsons PJ, Patriarca M, Taylor A, Weykamp C. Harmonization and transferability of performance assessment: experience from four serum aluminum proficiency testing schemes. *Accreditation and quality assurance* 2014;19(3):169-174.

Attard Barbini D, Girolimetti S, Stefanelli P, Santilio A. I residui di antiparassitari: risultati del primo test interlaboratorio nazionale su succo d'arancia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(7-8):3-8.

Auricchio B, Anniballi F, Fiore A, Bonadonna L, De Medici D. Il biogas: spunti per una serena riflessione. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(5):3-6.

Auricchio B, Fiore A, Anniballi F, De Medici D. Il botulismo alimentare in Italia: sorveglianza, prevenzione e controllo. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(6):3-6.

Ausiello CM, Cassone A. Acellular pertussis vaccines and pertussis resurgence: revise or replace? [editorial]. *mBio* 2014;5(3):e01339-e01414.

Azzarito T, Venturi G, Cesolini A, Fais S. Lansoprazole induces sensitivity to suboptimal doses of paclitaxel in human melanoma. *Cancer letters* 2014;356(2 Pt B):697-703.

Baggieri M, Fortuna C, Ansaldi F, Chironna M, Marchi A, Bucci P, Benedetti E, Del Manso M, Declich S, Nicoletti L, Magurano F. Genotyping of circulating measles strains in Italy in 2010. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(4):345-350.

Baglioni V, Stornelli M, Molica G, Chiarotti F, Cardona F. Prevalenza dei disturbi d'ansia in pazienti con sindrome di Tourette e disturbo da tic. *Rivista di psichiatria* 2014;49(5):243-250.

Baldassarre G, Mussa A, Banaudi E, Rossi C, Tartaglia M, Silengo M, Ferrero GB. Phenotypic variability associated with the invariant SHOC2 c.4A>G (p.Ser2Gly) missense mutation. *American journal of medical genetics*. Part A 2014;164(12):3120-3125.

Baldissera S, Ferrante G, Quarchioni E, Minardi V, Possenti V, Carrozzi G, Masocco M, Salmaso S, PASSI Coordinating Group. Field substitution of non-responders can maintain sample size and structure without altering survey estimates. The experience of the Italian behavioral risk factors surveillance system (PASSI). *Annals of epidemiology* 2014;24(4):241-245.

Ballan G, Del Brocco A, Loizzo S, Fabbri A, Maroccia Z, Fiorentini C, Travaglione S. Mode of action of fibrous amphiboles: the case of Biancavilla (Sicily, Italy). Annali dell'Istituto Superiore di Sanità 2014;50(2):133-138.

Bantes B, Bayadilov D, Beck R, Becker M, Bella A, Bieling J, et al, Ghio F. The BGO-OD experiment at ELSA. *International journal of modern physics E - nuclear physics* 2014;26:1460093.

Barbanti M, D'Errigo P, Grossi C, Onorati F, Rosato S, Santini F, Seccareccia F, Tamburino C, Covello DR. One year outcomes of transfemoral transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with intermediate surgical risk: the Italian OBSERVANT study [abstract]. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64(11, B Suppl):B201.

Barbaro A, Gentili D, Rebuffi C. Altmetrics as new indicators of scientific impact. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2014;10(1):3-6.

Barbaro A, Gentili D, Rebuffi C. The Bibliosan 2.0 project: online tools for librarians, researchers and health professionals. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2014;10(4):10-12.

Barbina D, Mazzaccara A, Guerrera D, Ruffini M, Allegri E, Bozzano C, Carbone L, Romano E. Corsi E-learning per il management dei servizi sanitari [abstract]. *Italian journal of medicine* 2014;8(2 suppl):8.

Barco L, Ramon E, Cortini E, Longo A, Dalla Pozza MC, Lettini AA, Dionisi AM, Elmerdahl OJ, Ricci A. Molecular characterization of salmonella enterica serovar 4,[5],12:i:- DT193 ASSuT strains from two outbreaks in Italy. *Foodborne pathogens and disease* 2014;11(2):138-144.

Barili F, Rosato S, D'Errigo P, Parolari A, Menicanti L, Seccareccia F. Off-pump coronary artery bypass grafting is associated with higher rate of percutaneous coronary intervention at 8-year follow-up [abstract]. *Circulation* 2014;130:A15869.

Bart MJ, Harris SR, Advani A, Arakawa Y, Bottero D, Bouchez V, et al, Stefanelli P. Global population structure and evolution of Bordetella pertussis and their relationship with vaccination. *mBio* 2014;5(2):e01074-14.

Bassinet C, Woda C, Bortolin E, Della Monaca S, Fattibene P, Quattrini MC, Bulanek B, et al. Retrospective radiation dosimetry using OSL of electronic components: results of an inter-laboratory comparison. *Radiation measurements* 2014;71:475-479.

Battistini A, Sgarbanti M. HIV-1 latency: an update of molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Viruses* 2014;6(4):1715-1758.

Battistone A, Buttinelli G, Bonomo P, Fiore S, Amato C, Mercurio P, Cicala A, Simeoni J, Foppa A, Triassi M, Pennino F, Fiore L. Detection of enteroviruses in influent and effluent flow samples from wastewater treatment plants in Italy. *Food and environmental virology* 2014;6(1):13-22.

Battistone A, Buttinelli G, Fiore S, Amato C, Bonomo P, Patti AM, Vulcano A, Barbi M, Binda S, Pellegrinelli L, Tanzi ML, Affanni P, Castiglia P, Germinario C, Mercurio P, Cicala A, Triassi M, Pennino F, Fiore L. Sporadic isolation of Sabin-like polioviruses and high detection of non-polio enteroviruses during sewage surveillance in seven Italian cities, after several years of inactivated polio vaccination. *Applied and environmental microbiology* 2014;80(15):4491-4501.

Beccaloni E, Cicero MR, Falleni F, Piccardi A, Scaini F, Soggiu ME, Vanni F, Carere M. Prospettive nella caratterizzazione ambientale e valutazione dell'esposizione. *Epidemiologia & prevenzione* 2014;38(2, 1 Suppl):137-143.

Béji-Hamza A, Hassine-Zaafrane M, Della Libera S, Iaconelli M, Muscillo M, Petricca S, Ciccaglione AR, Bruni R, Taffon S, Equestre M, Khélifi-Gharbi H, Aouni M, La Rosa G. Qualitative and quantitative assessment of hepatitis A virus in wastewaters in Tunisia. *Food and environmental virology* 2014;6(4):246-252.

Bellino S, Tripiciano A, Picconi O, Francavilla V, Longo O, Sgadari C, Paniccia G, Arancio A, Angarano G, Ladisa N, Lazzarin A, Tambussi G, Nozza S, Torti C, Focà A, Palamara G, Latini A, Sighinolfi L, Mazzotta F, Di Pietro M, Di Perri G, Bonora S, Mercurio VS, Mussini C, Gori A, Galli M, Monini P, Cafaro A, Ensoli F, Ensoli B. The presence of anti-Tat antibodies in HIV-infected individuals is associated with containment of CD4+ T-cell decay and viral load, and with delay of disease progression: results of a 3-year cohort study. *Retrovirology* 2014;11:49.

Bellisario V, Berry A, Capoccia S, Raggi C, Panetta P, Branchi I, Piccaro G, Giorgio M, Pelicci PG, Cirulli F. Gender-dependent resiliency to stressful and metabolic challenges following prenatal exposure to high-fat diet in the p66Shc-/-mouse. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2014;8:285.

Benigni R. Predicting the carcinogenicity of chemicals with alternative approaches: recent advances. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2014;10(9):1199-1208.

Berry A, Bellisario V, Capoccia S, Francia N, Alleva E, Cirulli F. Long-term changes in pain sensitivity in an animal model of social anxiety. *Veterinary sciences* 2014;1(2):77-95.

Bertoletti E, Michelini G, Moruzzi S, Ferrer G, Ferini-Strambi L, Stazi MA, Ogliari A, Battaglia M. A general population twin study of conduct problems and the auditory P300 waveform. *Journal of abnormal child psychology* 2014;42(5):861-869.

Bertoletti E, Michelini G, Moruzzi S, Ferrer G, Ferini-Strambi L, Stazi MA, Ogliari A, Battaglia M. A general population twin study of conduct problems and the Auditory P300 Waveform. *Journal of abnormal child psychology* 2014;42(5):861-869.

Bertuccini L, Costanzo M, Iosi F, Tinari A, Terruzzi F, Stronati L, Aloi M, Cucchiara S, Superti F. Lactoferrin prevents invasion and inflammatory response following E. coli strain LF82 infection in experimental model of Crohn's disease. *Digestive and liver disease* 2014;46(6):496-504.

Bessems JGM, Loizou G, Krishnan K, Clewell HJ, Bernasconi C, Bois FY, Coecke S, Collnot E, Diembeck W, Farcal LR, Geraets L, Gundert-Remy U, Kramer N, Küsters G, Leite SB, Pelkonen OR, Schröder K, Testai E, Wilk-Zasadna I, Zaldívar-Comenges J. PBTK modelling platforms and parameter estimation tools to enable animal-free risk assessment. Recommendations from a joint EPAA - EURL ECVAM ADME workshop. *Regulatory toxicology and pharmacology* 2014;68(1):119-139.

Biamonte F, Latini L, Giorgi FS, Zingariello M, Marino R, De Luca R, D'Ilio S, Majorani C, Petrucci F, Violante N, Senofonte O, Molinari M, Keller F. Associations among exposure to methylmercury, reduced reelin expression, and gender in the cerebellum of developing mice. *Neurotoxicology* 2014;45:67-80.

Bianchi M, Pupella S, Giornetti A, Calteri D, Ceccarelli A, Grazzini G. Il sangue di cordone ombelicale: analisi dei costi in una prospettiva aziendale [abstract]. *Blood transfusion* 2014;12(4 Suppl):s843.

Binkin N. L'epidemiologia applicata: passato e futuro. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(12):i-iii.

Blasi M, Balakumaran B, Chen P, Negri DRM, Cara A, Chen BK, Klotman ME. Renal epithelial cells produce and spread HIV-1 via T-cell contact. *AIDS* 2014;28(16):2345-2353.

Bocca B, Pino A, Alimonti A, Forte G. Toxic metals contained in cosmetics: a status report. *Regulatory toxicology and pharmacology* 2014;68(3):447-467.

Bochicchio F, Hulka J, Ringer W, Rowenska K, Fojtikova I, Venoso G, Bradley J, Fenton D, Gruson M, Hannu A, Holmgren O, Quindos L, McLaughlin JP, Collignan B, Gray A, Grosche B, Jiranek M, Kalimeri K, Kephalopoulos S, Kreuzer M, Schlesinger D, Zeeb H, Bartzis J. National radon programmes and policies: the RADPAR recommendations. *Radiation protection dosimetry* 2014;160(1-3):14-17.

Bochicchio F, Zunic ZS, Carpentieri C, Antignani S, Venoso G, Carelli V, Cordedda C, Veselinovic N, Tollefsen T, Bossew P. Radon in indoor air of primary schools: a systematic survey to evaluate factors affecting radon concentration levels and their variability. *Indoor air* 2014;24(3):315-326.

Bochicchio F. Protection from radon exposure at home and at work in the Directive 2013/59/Euratom. *Radiation protection dosimetry* 2014;160(1-3):8-13.

Bolasco P, Palleschi S, Rossi B, Atti M, Amore A, Coppo R, Loiacono E, Caiazzo M, Palladino G, Ghezzi PM. Studio Sa.La.To. – Risultati su vitamine antiossidanti e stato ossidativo [abstract]. *Giornale italiano di nefrologia* 2014;31(S63):95.

Bolasco P, Palleschi S, Rossi B, Atti M, Amore A, Coppo R, Loiacono E, Ghezzi PM, Palladino G, Caiazzo M, Sardinian Study Group. Sa.La.To. Results on antioxidant vitamins and oxidative status [abstract]. *Nephrology dialysis transplantation* 2014;29(3 Suppl):iii407.

Bolasco P, Sitzia I, Monni A, Mereu MC, Pinna AM, Logias F, Ghisu T, Contu B, Passaghe M, Gazzanelli L, Ganadu M, Piras A, Cossu M, Palleschi S, Rossi B, Atti M, Caiazzo M, Palladino G, Ghezzi PM. Studio Sa.La.To: caratterizzazione della permeabilità di una nuova membrana dialitica [abstract]. *Giornale italiano di nefrologia* 2014;31(S63):95-96.

Bolasco P, Sitzia I, Monni A, Mereu MC, Pinna AM, Logias F, Ghisu T, Passaghe M, Gazzanelli L, Ganadu M, Piras A, Cossu M, Contu B, Palleschi S, Rossi B, Atti M, Caiazzo M, Sereni L, Palladino G, Ghezzi PM. Sa.La.To study: permeability characterization of new dialytic membranee [abstract]. *Nephrology dialysis transplantation* 2014;29(3 suppl):iii467.

Bolognin S, Lorenzetto E, Diana G, Buffelli M. The potential role of Rho GTPases in Alzheimer's disease pathogenesis. *Molecular neurobiology* 2014;50(2):406-422.

Bonadonna L, Briancesco R, Coccia AM, Fonda A, La Rosa G, Meloni P, Paradiso R, Paduano S, Semproni M. Valutazione delle caratteristiche microbiologiche di inchiostri per tatuaggi in confezioni integre e dopo l'apertura. *Microbiologia medica* 2014;29(1):1-10.

Bonadonna L, Briancesco R, Filippi A, Fonda A, La Rosa G, Meloni P, Milana MR, Paradiso R, Semproni M. La sicurezza microbiologica dei giocattoli. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(5):11-15.

Bonadonna L, Briancesco R, Paradiso R, Semproni M. La flora microbica, i micobatteri non tubercolari. *Ecoscienza* 2014;3:48-49.

Boni A, Vaccari G, Di Trani L, Zaccaria G, Alborali GL, Lelli D, Cordioli P, Moreno AM. Genetic characterization and evolution of H1N1pdm09 after circulation in a swine farm. *BioMed research international* 2014;2014:598732.

Bonsignore LT, Macrì S, Orsi P, Chiarotti F, Alleva E. Coma and vegetative states: state of the art and proposal of a novel approach combining existing coma scales. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(3):241-248.

Borgi M, Cogliati-Dezza I, Brelsford V, Meints K, Cirulli F. Baby schema in human and animal faces induces cuteness perception and gaze allocation in children. *Frontiers in physiology* 2014;5:411.

Borioni A, Gostoli G, Bossù E, Sestili I. Quantitative analysis of iobitridol in an injectable preparation by 1H NMR spectroscopy. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2014;94:19-22.

Borsetti A, Ferrantelli F, maggiorella MT, Sernicola L, Bellino S, Gallinaro A, Farcomeni S, Mee ET, Rose NJ, Cafaro A, Titti F, Ensoli B. Effect of MHC haplotype on immune response upon experimental SHIVSF162P4cy infection of Mauritian cynomolgus macaques. *PLoS One* 2014;9(4):e93235.

Boschetto A, Pochini M, Bottini L, Giovagnoli MR, Giansanti D. The focus emulation and image enhancement in digital cytology: an experience using the software Mathematica. Computer methods in biomechanics and biomedical engineering. *Imaging & visualization* 2014; Epub 2014 Mar 13:http://dx.doi.org/10.1080/21681163.2014.885852.

Bossew P, Zunic ZS, Stojanovska ZA, Tollefsen T, Carpentieri C, Veselinovic N, Komatina S, Vaupotic J, Simovic RD, Antignani S, Bochicchio F. Geographical distribution of the annual mean radon concentrations in primary schools of Southern Serbia - application of geostatistical methods. *Journal of environmental radioactivity* 2014;127:141-148.

Bottoni P, Bonadonna L, Chirico M, Caroli S, Záray G. Emerging issues on degradation by-products deriving from personal care products and pharmaceuticals during disinfection processes of water used in swimming pools. *Microchemical journal* 2014;112:13-16.

Bozzuto G, Toccacieli L, Mazzoleni S, Frustagli G, Chistolini P, Galli R, Molinari A. Brain tumor stem cell dancing. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(3):286-290.

Brambilla G, Testa C. Food safety/food security aspects related to the environmental release of pharmaceuticals. *Chemosphere* 2014;115:81-87.

Brambilla P, Fagnani C, Cecchetto F, Medda E, Bellani M, Salemi M, Picardi A, Stazi MA. Genetic and environmental bases of the interplay between magical ideation and personality. *Psychiatry research* 2014;215(2):453-459.

Branchi I, Alboni S, Maggi L. The role of microglia in mediating the effect of the environment in brain plasticity and behavior. *Frontiers in cellular neuroscience* 2014;8:390.

Branchi I, Cirulli F. Early experiences: building up the tools to face the challenges of adult life. *Developmental psychobiology* 2014;56(8):1661-1674.

Brehony C, Trotter C, Ramsay ME, Chandra M, Jolley KA, van der Ende A, et al, Stefanelli P. Differential age distribution of disease-associated meningococcal lineages. Implications for vaccine development. *Clinical and vaccine immunology* 2014;21(6):847-853.

Brera C, Debegnach F, De Santis B, Di Ianni S, Gregori E, Neuhold S, Valitutti C. Exposure assessment to mycoxins in gluten-free diet for celiac patients. *Food and chemical toxicology* 2014;69:13-17.

Brera C, Pannunzi E, Guarino C, Debegnach F, Gregori E, De Santis B. Ochratoxin A determination in cured ham by high performance liquid chromatography fluorescence detection and ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: a comparative study. *Journal of liquid chromatography and related technologies* 2014;37:2036-2045.

Brescianini S, Fagnani C, D'Ippolito C, Alviti S, Medda E, Annesi-Maesano I, Stazi MA. Early respiratory infections: genetic factors, family environment and passive smoking [abstract]. *Twin research and human genetics* 2014;17(5):421.

Briancesco R, Meloni P, Semproni M, Bonadonna L. Non-tuberculous mycobacteria, amoebae and bacterial indicators in swimming pool and spa. *Microchemical journal* 2014;113:48-52.

Briancesco R, Semproni M, Paradiso R, Bonadonna L. Nontuberculous mycobacteria: an emerging risk in engineered environmental habitats. *Annals of microbiology* 2014;64:735-740.

Brignone MS, Lanciotti A, Visentin S, De Nuccio C, Molinari P, Camerini S, Diociaiuti M, Petrini S, Minnone G, Crescenzi M, Bracci Laudiero L, Bertini E, Petrucci TC, Ambrosini E. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts protein-1 modulates endosomal pH and protein trafficking in astrocytes: relevance to MLC disease pathogenesis. *Neurobiology of disease* 2014;66:1-18.

Bruni BM, Soggiu ME, Marsili G, Brancato A, Inglessis M, Palumbo L, Piccardi A, Beccaloni E, Falleni F, Mazziotti Tagliani S, Pacella A. Environmental concentrations of fibers with fluoro-edenitic composition and population exposure in Biancavilla (Sicily, Italy). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(2):119-126.

Bruni R, Marcantonio C, Pulsoni A, Tataseo P, De Angelis F, Spada E, Marcucci F, Panfilio S, Bianco P, Riminucci M, Villano U, Tosti ME, Ciccaglione AR, Mele A. microRNA levels in paraffin-embedded indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma tissues from patients chronically infected with hepatitis B or C virus. *BMC infectious diseases* 2014;14(5 Suppl):S6.

Bruno C, Tumino R, Fazzo L, Cascone G, Cernigliaro A, De Santis M, Giurdanella MC, Nicita C, Rollo PC, Scondotto S, Spata E, Zona A, Comba P. Incidence of pleural mesothelioma in a community exposed to fibres with fluoro-edenitic composition in Biancavilla (Sicily, Italy). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(2):111-118.

Bruschi F, Bianchi C, Fornaro M, Naccarato G, Menicagli M, Gómez-Morales MA, Pozio E, Pinto B. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 as inflammation markers of Trichinella spiralis and Trichinella pseudospiralis infections in mice. *Parasite immunology* 2014;36(10):540-549.

Bucciardini R, Pugliese K, Weimer LE, Di Gregorio M, Fragola V, Mancini MG, Maroccia Z, Ladisa N, Francisci D, Bellagamba R, Degli Antoni AM, Guaraldi G, Cirioni O, Ortu F, Parruti G, Mannazzu M, Libertone R, Donnini S, Floridia M. Relationship between health-related quality of life measures and high HIV viral load in HIV-infected triple-class-experienced patients. *HIV clinical trials* 2014;15(4):176-183.

Buccigrossi V, Laudiero G, Russo C, Miele E, Sofia M, Monini M, Ruggeri FM, Guarino A. Secretion induced by Rotavirus is oxidative stress-dependent and inhibited by Saccharomyces boulardii in human enterocytes. *PLoS One* 2014;9(6):e99830.

Buja A, Vinelli A, Lion C, Scafato E, Baldo V. Is moderate alcohol consuption a risk factor for kidney function decline? A systematic review of observational studies. *Journal of renal nutrition* 2014;24(4):224-235.

Buttari B, Profumo E, Domenici G, Tagliani A, Ippoliti F, Bonini S, Businaro R, Elenkov I, Riganò R. Neuropeptide Y induces potent migration of human immature dendritic cells and promotes a Th2 polarization. *FASEB journal* 2014;28(7):3038-3049.

Buttari B, Profumo E, Segoni L, D'Arcangelo D, Rossi S, Facchiano F, Saso L, Businaro R, Iuliano L, Riganò R. Resveratrol counteracts inflammation in human M1 and M2 macrophages upon challenge with 7-oxo-cholesterol: potential therapeutic implications in atherosclerosis. Oxidative medicine and cellular longevity 2014;2014:257543.

Buzgariu W, Crescenzi M, Galliot B. Robust G2 pausing of adult stem cells in Hydra. *Differentiation* 2014;87(1-2):83-99.

Caccia B, Andenna C, Iaccarino G, Landoni V, Soriani A, Occhigrossi A, Esposito A, Petetti E, Valentini S, Strigari L. Monte Carlo as a tool to evaluate the effect of different lung densities on radiotherapy dose distribution. *Radiation protection dosimetry* 2014;162(1-2):115-119.

Caciolli S, Arcuri FP. Convegno Salute e sicurezza nei luoghi di lavoro secondo un approccio di genere. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(2):7-9.

Calizzani G, Candura F, Menichini I, Arcieri R, Castaman G, Lamanna A, Tamburrini MR, Fortino A, Lanzoni M, Profili S, Pupella S, Liumbruno GM, Grazzini G. The Italian institutional accreditation model for Haemophilia Centres. *Blood transfusion* 2014;12(3 Suppl):s510-s514.

Calizzani G, Makris M, Mannucci PM, Taruscio D, Grazzini G, Oleari F. Haemophilia Centre Certification Systems: optional or optimal choice for healthcare systems? [editorial]. *Blood transfusion* 2014;12(3 Suppl):s492-s494.

Calizzani G, Menichini I, Candura F, Lanzoni M, Profili S, Tamburrini MR, Fortino A, Vaglio S, Marano G, Facco G, Oliovecchio E, Franchini M, Coppola A, Arcieri R, Bon C, Saia M, Nuti S, Morfini M, Liumbruno GM, Di Minno G, Grazzini G. Definition of an organisational model for the prevention and reduction of health and social impacts of inherited bleeding disorders. *Blood transfusion* 2014;12(3 Suppl):s582-s588.

Calizzani G, Vaglio S, Vetrugno V, Delbò M, Pani L, Grazzini G. Management of notifications of donors with Creutzfeldt-Jakob disease (post-donation information). *Blood transfusion* 2014;12:22-27.

Calizzani G, Vaglio S, Vetrugno V, Delbò M, Pani L, Grazzini G. Management of notifications of donors with Creutzfeldt-Jakob disease (post-donation information). *Blood transfusion* 2014;12:22-27.

Calleri G, Castelli F, El Hamad I, Gobbi F, Matteelli A, Napoletano G, Romi R, Rossanese A. New Italian guidelines for malaria prophylaxis in travellers to endemic areas. *Infection* 2014;42(1):239-250.

Caloni F, Dal Negro G, Costa P, Dotti S, Matteucci G, Vitale A, De Angelis I. 3Rs and new frontiers in laboratory techniques. *ALTEX* 2014;31(3):367-368.

Caloni F, Ferrari M, De Angelis I. Toxicology and stem cells: new frontiers. *ALTEX* 2014;31(1):94.

Calteri D, Ceccarelli A, Cicchetti A, Bianchi M, Pupella S, Calizzani G, Catalano L, Grazzini G. Aggiornamento e revisione del prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra Regioni degli emocomponenti e dei medicinali plasmaderivati prodotti in convenzione [abstract]. *Blood transfusion* 2014;12(4 Suppl):s854-s855.

Calzolari A, Saulle E, De Angelis ML, Pasquini L, Boe A, Pelacchi F, Ricci-Vitiani L, Baiocchi M, Testa U. Salinomycin potentiates the cytotoxic effects of TRAIL on glioblastoma cell lines. *PLoS One* 2014;9(4):e94438.

Calzolari A, Valerio A, Capone F, Napolitano M, Villa M, Pricci F, Bravo E, Belardelli F. The European Research Infrastructures of the *ESFRI roadmap in biological and medical sciences: status and perspectives. Annali* dell'Istituto Superiore di Sanità 2014;50(2):178-185.

Camero M, Marinaro M, Lovero A, Elia G, Losurdo M, Buonavoglia C, Tempesta M. *In vitro* antiviral activity of Ficus carica latex against caprine herpesvirus-1. *Natural product research* 2014;28(22):2031-2035.

Camilli R, Spencer BL, Moschioni M, Pinto V, Berti F, Nahm Moon H, Pantosti A. Identification of Streptococcus pneumoniae serotype 11E, serovariant 11Av and mixed populations by high-resolution magic angle spinning nuclear magnetic resonance (HR-MAS NMR) spectroscopy and flow cytometric serotyping assay (FCSA). *PLoS One* 2014;9(6):e100722.

Camilloni B, Basileo M, Di Martino A, Donatelli I, Iorio AM. Antibody responses to intradermal or intramuscular MF59-adjuvanted influenza vaccines as evaluated in elderly institutionalized volunteers during a season of partial mismatching between vaccine and circulating A(H3N2) strains. *Immunity and ageing* 2014;11:10.

Camoni L, Boros S, Regine V, Santaquilani M, Ferri M, Pugliese L, Pezzotti P, Suligoi B, ed. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2013. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(9, Suppl 1):3-47.

Camoni L, Regine V, Raimondo M, Salfa MC, Boros S, Suligoi B. The continued ageing of people with AIDS in Italy: recent trend from the national AIDS registry. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(3):291-297.

Camoni L, Regine V, Stanecki K, Salfa MC, Raimondo M, Suligoi B. Estimates of the number of people living with HIV in Italy. *BioMed research international* 2014;2014:209619.

Candura F, Lanzoni M, Marano G, Liumbruno GM, Profili S, Calizzani G, Quinti I, Grazzini G. Domanda delle immunoglobuline polivalenti sottocute in Italia nel triennio 2010-2012 [abstract]. *Blood transfusion* 2014;12(4 Suppl):s760-s761.

Candura F, Menichini I, Calizzani G, Giangrande P, Mannucci PM, Makris M. The methodology for defining the European Standards for the certification of Haemophilia Centres in Europe. *Blood transfusion* 2014;12(3 Suppl):s519-s524.

Canevelli M, Blasimme A, Vanacore N, Bruno G, Cesari M. Issues about the use of subjective cognitive decline in Alzheimer's disease research. *Alzheimers & dementia* 2014;10(8):881-882.

Canevelli M, Piscopo P, Talarico G, Vanacore N, Blasimme A, Crestini A, Tosto G, Troili F, Lenzi GL, Confaloni A, Bruno G. Familial Alzheimer's disease sustained by presenilin 2 mutations: systematic review of literature and genotype-phenotype correlation. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2014;42:170-179.

Cannistraci A, Di Pace AL, De Maria R, Bonci D. MicroRNA as new tools for prostate cancer risk assessment and therapeutic intervention: results from clinical data set and patients' samples. *BioMed research international* 2014;2014:146170.

Cao R, Braun J, Mattia M. Stochastic accumulation by cortical columns may explain the scalar property of multistable perception. *Physical review letters* 2014;113(9):098103(5).

Capodanno D, Barbanti M, Tamburino C, D'Errigo P, Ranucci M, Santoro G, Santini F, Onorati F, Grossi C, Covello DR, Capranzano P, Rosato S, Seccareccia F, OSSERVANT Research Group. A simple risk tool (the OBSERVANT Score) for prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *American journal of cardiology* 2014;113(11):1851-1858.

Caprioli A, Scavia G, Morabito S. Public health microbiology of shiga-toxin producing Escherichia coli. *Microbiology spectrum* 2014;2(2):EHEC-0014-2013.

Capuano A, Scavone C, Rafaniello C, Arcieri R, Rossi F, Panei P. Atomoxetine in the treatment of attention decifit hyperactivity disorder and suicidal ideation. *Expert opinion on drug safety* 2014;13(1 Suppl):S69-S78.

Caputo V, Bocchinfuso G, Castori M, Traversa A, Pizzuti A, Stella L, Grammatico P, Tartaglia M. Novel SMAD4 mutation causing Myhre syndrome. *American journal of medical genetics*. Part A 2014;164A(7):1835-1840.

Carannante A, Renna G, Dal Conte I, Ghisetti V, Matteelli A, Prignano G, Impara G, Cusini M, D'Antuono A, Vocale C, Antonetti R, Gaino M, Busetti M, Latino MA, Mencacci A, Bonanno C, Cava MC, Giraldi C, Stefanelli P. Changing antimicrobial resistance profiles among Neisseria gonorrhoeae isolates in Italy, 2003-2012. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014;58(10):5871-5876.

Carattoli A, Zankari E, García-Fernández A, Voldby Larsen M, Lund O, Villa L, Aarestrup FM, Hasman H. In silico detection and typing of plasmids using PlasmidFinder and plasmid multilocus sequence typing. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014;58(7):3895-3903.

Caravaggi P, Giacomozzi C, Leardini A. Foot segments mobility and plantar pressure in the normal foot [abstract]. *Journal of foot and ankle research* 2014;7(1 Suppl):A11.

Cardinale A, Merlo D, Giunchedi P, Biocca S. Therapeutic application of intrabodies against age-related neurodegenerative disorders. *Current pharmaceutical design* 2014;20(38):6028-6036.

Cardone F, Principe S, Schininà ME, Maras B, Capellari S, Parchi P, Notari S, Di Francesco L, Poleggi A, Galeno R, Vinci R, Mellina V, Almonti S, Ladogana A, Pocchiari M. Mutant PrP(CJD) prevails over wild-type PrP(CJD) in the brain of V210I and R208H genetic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Biochemical and biophysical research communications* 2014;454(2):289-294.

Cardone F, Sowemimo-Coker S, Abdel-Haq H, Sbriccoli M, Graziano S, Valanzano A, Berardi VA, Galeno R, Puopolo M, Pocchiari M. Assessment of prion reduction filters in decreasing infectivity of ultracentrifuged 263K scrapie-infected brain homogenates in "spiked" human blood and red blood cells. *Transfusion* 2014;54(4):990-995.

Cardone M, Ikeda KN, Varano B, Belardelli F, Millefiorini E, Gessani S, Conti L. Opposite regulatory effects of IFN-ß and IL-3 on C-type lectin receptors, antigen uptake and phagocytosis in human macrophages. *Journal of leukocyte biology* 2014;95(1):161-168.

Cargnelli M, Bazzi M, Beer G, Berucci C, Bragadireanu AM, d'Uffizi A, Fiorini C, Ghio F, Guaraldo C, Hayano RS, Iliescu MA, Ishiwatari T, Iwasaki M, Levi Sandri P, Marton J, Okada S, Pietreanu D, Ponta T, Quaglia R, Romero Vidal A, Sbardella E, Scordo A, Shi H, Sirghi DL, Sirghi F, Tatsuno H, Vásquez Doce O, Widmann E, Wünschek B, Zmeskal J. X-ray spectroscopy of kaonic atoms at SIDDHARTA. *EPJ web of conferences* 2014;73:05008.

Carlesimo GA, De Risi M, Monaco M, Costa A, Fadda L, Picardi A, Di Gennaro G, Caltagirone C, Grammaldo LG. Normative data for measuring performance change on parallel forms of a 15-word list recall test. *Neurological sciences* 2014;35(5):663-668.

Carollo M, Pandolfi E, Tozzi AE, Buisman A, Mascart F, Ausiello CM. Humoral and B-cell memory responses in children five years after pertussis acellular vaccine priming. *Vaccine* 2014;32(18):2093-2099.

Carta MG, Moro MF, Lorefice L, Picardi A, Trincas G, Fenu G, Cocco E, Floris F, Bessonov D, Akiskal HS, Marrosu MG. Multiple sclerosis and bipolar disorders: the burden of comorbidity and its consequences on quality of life. *Journal of affective disorders* 2014;167:192-197.

Carta MG, Preti A, Moro MF, Aguglia E, Balestrieri M, Caraci F, Dell'Osso L, Di Sciascio G, Drago F, Faravelli C, Hardoy MC, D'Aloja E, Cossu G, Calò S, Palumbo G, Bhugra D. Eating disorders as a public health issue: prevalence and attributable impairment of quality of life in an Italian community sample. *International review of psychiatry* 2014;26(4):486-492.

Carta S, La Frazia S, Donatelli I, Puzelli S, Rossi A, Santoro G. Prostaglandin A1 inhibits avian influenza virus replication at a postentry level: effect on virus protein synthesis and NF-kB activity. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids* 2014;Epub 2014 Jul 24:http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2014.07.009.

Castilla MA, López-Garcia MA, Atienza MR, Rosa-Rosa JM, Díaz-Martin J, Pecero ML, Vieites B, Pérez-Romero L, Benítez J, Calcabrini A, Palacios J. VGLL1 expression is associated with a triple-negative basal-like phenotype in breast cancer. *Endocrine-related cancer* 2014;21(4):587-599.

Catalano L, Campolongo A, Caponera M, Berzuini A, Bontadini A, Furlò G, Pasqualetti P, Liumbruno GM. Indications and organisational methods for autologous blood transfusion procedures in Italy: results of a national survey. *Blood transfusion* 2014;12(4):497-508.

Catalano L, Liumbruno GM, Piccinini V, Facco G, Pupella S, Grazzini G. Produzione di concentrati piastrinici nei servizi trasfusionali italiani [abstract]. *Blood transfusion* 2014;12(4 Suppl):s747.

Catalano L, Piccinini V, Facco G, Pupella S, Grazzini G. Gel di piastrine autologo e allogenico. Produzione e uso nei servizi trasfusionali italiani [abstract]. *Blood transfusion* 2014;12(4 Suppl):s830.

Cauchemez S, Van Kerkhove MD, Archer BN, Cetron M, Cowling BJ, Grove P, Hunt D, Kojouharova M, Kon P, Ungchusak K, Hitoshi O, Pugliese A, Rizzo C, Saour G, Sunagawa T, Uzicanin A, Wachtel C, Weisfuse I, Yu H, Nicoll A. School closures during the 2009 influenza pandemic: national and local experiences. *BMC infectious diseases* 2014;14:207.

Cavalieri F, Tortora M, Stringaro A, Colone M, Baldassarri L. Nanomedicines for antimicrobial interventions. *Journal of hospital infection* 2014;88(4):183-190.

Cavalieri F, Tortora M, Stringaro A, Colone M, Baldassarri L. Nanomedicines for antimicrobial interventions. *Journal of hospital infection* 2014;88(4):183-190.

Ceccarini A, Aasen SE. Report from the MeSH Special Interest Group Meeting. 14th EAHIL Conference, 11-13 June 2014, Rome. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2014;10(3):50.

Celentano A, Settimi L, Sesana F, Gigliotti B, Ferruzzi M, Giordano F, Molino L, Urbani E, Davanzo F. Poison control center surveillance of unintentional laundry detergent exposures [abstract]. *Clinical toxicology* 2014;52(Suppl):747.

Cenci A, D'Avenio G, Tavoschi L, Chiappi M, Becattini S, Narino Maria DP, Picconi O, Bernasconi D, Fanales BE, Vardas E, Sukati H, Lo Presti A, Ciccozzi M, Monini P, Ensoli B, Grigioni M, Buttò S. Molecular characterization of HIV-1 subtype C gp-120 regions potentially involved in virus adaptive mechanisms. *PLoS One* 2014;9(4):e95183.

Cerasi M, Liu JZ, Ammendola S, Poe AJ, Petrarca P, Pesciaroli M, Pasquali P, Raffatellu M, Battistoni A. The ZupT transporter plays an important role in zinc homeostasis and contributes to Salmonella enterica virulence. *Metallomics* 2014;6(4):845-853.

Cevenini E, Cotichini R, Stazi MA, Toccaceli V, Palmas MG, Capri M, De Rango F, Dato S, Passarino G, Jeune B, Franceschi C, GEHA Project Consortium. Health status and 6 years survival of 552 90+ Italian sib-ships recruited within the EU Project GEHA (GEnetics of Healthy Ageing). *AGE* 2014;32(6):949-966.

Cevenini L, Camarda G, Michelini E, Siciliano G, Calabretta MM, Bona R, Santha KT, Cara A, Branchini BR, Fidock DA, Roda A, Alano P. Multicolor bioluminescence boosts malaria research: quantitative dual-color assay and single-cell imaging in Plasmodium falciparum parasites. *Analytical chemistry* 2014;86(17):8814-8821.

Chiodi V, Mallozzi C, Ferrante A, Chen JF, Lombroso PJ, Di Stasi AMM, Popoli P, Domenici MR. Cocaine-induced changes of synaptic transmission in the striatum are modulated by adenosine A2A receptors and involve the tyrosine phosphatase STEP. *Neuropsychopharmacology* 2014;39(3):569–578.

Chiozzini C, Collacchi B, Nappi F, Bauer T, Arenaccio C, Tripiciano A, Longo O, Ensoli F, Cafaro A, Ensoli B, Federico M. Surface-bound Tat inhibits antigen-specific CD8+ T cell activation in an integrin-dependent manner. *AIDS* 2014;28(15):2189-2200.

Ciancio BC, Rezza G. Costs and benefits of influenza vaccination: more evidence, same challenges. *BMC public health* 2014;818:14.

Ciccozzi M, Ciccaglione AR, Lo Presti A, Equestre M, Cella E, Ebranati E, Gabanelli E, Villano U, Bruni R, Yalcinkaya T, Tanzi E, Zehender G. Evolutionary dynamics of HBV-D1 genotype epidemic in Turkey. *Journal of medical virology* 2014;86(1):109-116.

Ciccozzi M, Lo Presti A, Andreotti M, Mancinelli S, Ceffa S, Galluzzo MC, Buonomo E, Luhanga R, Jere H, Cella E, Scarcella P, Mirra M, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. Viral sequence analysis of HIV-positive women and their infected children: insight on the timing of infection and on the transmission network. *AIDS research and human retroviruses* 2014;30(10):1010-1015.

Ciccozzi M, Lo Presti A, Cella E, Giovanetti M, Lai A, El-Sawaf G, Faggioni G, Vescio MF, Al Ameri R, De Santis R, Helaly G, Pomponi A, Metwally D, Fantini M, Qadi H, Zehender G, Lista F, Rezza G. Phylogeny of Dengue and Chikungunya viruses in Al Hudayda governorate, Yemen. *Infection genetics and evolution* 2014;27:395-401.

Ciofi Degli Atti M, Bernaschi P, Carletti M, Luzzi I, García-Fernández A, Bertaina A, Sisto A, Locatelli F, Raponi M. An outbreak of extremely drug resistant Pseudomonas aeruginosa in a tertiary care pediatric hospital in Italy. *BMC infectious diseases* 2014;14(494):

Cirilli N, Ferrari G, ICFR Scientific Committee, Italian CF centres. Italian cystic fibrosis registry (ICFR) data quality assessment: CF centres participation [abstract]. *Rare diseases and orphan drugs* 2014;1(4 Suppl 4):42.

Cirilli N, Ferrari G, ICFR Scientific Committee, Italian CF centres. Italian cystic fibrosis registry (ICFR) data quality assessment: CF microbiology [abstract]. *Rare diseases and orphan drugs* 2014;1(4 Suppl 4):41.

Cirilli N, Ferrari G, ICFR Scientific Committee, Italian CF centres. Italian cystic fibrosis registry (ICFR) data quality assessment: CF pregnancy, paternity and transplant [abstract]. *Rare diseases and orphan drugs* 2014;1(4 Suppl 4):40.

Cirilli N, Ferrari G, ICFR Scientific Committee, Italian CF centres. Italian cystic fibrosis registry (ICFR) data quality assessment: CF therapies and complications [abstract]. *Rare diseases and orphan drugs* 2014;1(4 Suppl 4):39.

Cirilli N, Ferrari G, ICFR Scientific Committee, Italian CF centres. Italian cystic fibrosis registry (ICFR): web platform and website [abstract]. *Rare diseases and orphan drugs* 2014;1(4 Suppl 4):38.

Clemente AM, Severini C, Castronovo G, Tanturli M, Perissi E, Cozzolino F, Torcia MG. Effects of soluble extracts from Leishmania infantum promastigotes, Toxoplasma gondii tachyzoites on TGF-ß mediated pathways in activated CD4+ T lymphocytes. *Microbes and infection* 2014;16(9):778-787.

Cocchi A, Cerati G, Lora A, Meneghelli A, Monzani E, Percudani M, Petrovich L, Mirabella F, Picardi A, Preti A. Patients with first-episode psychosis are not a homogeneous population: implications for treatment. *Clinical practice and epidemiology in mental health* 2014;10:1-8.

Coi A, Santoro M, Villaverde-Hueso A, Lipucci M, Gainotti S, Taruscio D, Posada M, Bianchi F. Characterization of high-quality Rare Diseases Registries by using a data mining approach [abstract]. *Rare diseases and orphan drugs* 2014;1(4 Suppl 4):30.

Colasanti T, Vomero M, Alessandri C, Barbati C, Maselli A, Camperio C, Conti F, Tinari A, Carlo-Stella C, Tuosto L, Benincasa D, Valesini G, Malorni W, Pierdominici M, Ortona E. Role of alpha-synuclein in autophagy modulation of primary human T lymphocytes. *Cell death and disease* 2014;29(5):e1264.

Colom J, Scafato E, Segura L, Gandin C, Struzzo P. Brief interventions implementation on alcohol from the European health systems perspective. *Frontiers in psychiatry* 2014;5:161.

Comba P, Iavarone I, Pirastu R. Convegno I siti contaminati: una questione di salute globale. Contaminated sites and health: recent findings and the way forward. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 22 ottobre 2014. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(11):11-13.

Comba P, Ricci P, Iavarone I, Conti S, Bianchi F, Biggeri A, Fazzo L, Forastiere F, Martuzzi M, Musmeci L, Pasetto R, Pirastu R, Zona A, Crocetti E. SENTIERI - mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri nei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche: razionale e obiettivi. *Epidemiologia & prevenzione* 2014;38(2, 1 Suppl):15-20.

Comba P, Ricci P, Iavarone I, Pirastu R, Buzzoni C, Fusco M, Ferretti S, Fazzo L, Pasetto R, Zona A, Crocetti E, ISS-AIRTUM Working Group for the study of cancer incidence in contaminated sites. Cancer incidence in Italian contaminated sites. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(2):186-191.

Comba P, Scondotto S, Musmeci L. The fibres with fluoro-edenitic composition in Biancavilla (Sicily, Italy): health impact and clues for environmental remediation. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(2):108-110.

Comin D, Valero A, Manfreda G, García-Gimeno RM, Paiusco A, De Medici D, Terza P, Ferrarini P, De Cesare A. Microbiological criteria for Campylobacter in broiler carcasses in Italy: a possible approach to derive them. *International journal of food microbiology* 2014;184:64-68.

Condello M, Cosentino D, Corinti S, Di Felice G, Multari G, Gallo FR, Arancia G, Meschini S. Voacamine modulates the sensitivity to doxorubicin of resistant osteosarcoma and melanoma cells and does not induce toxicity in normal fibroblasts. *Journal of natural products* 2014;77(4):855-862.

Conlan JV, Vongxay K, Khamlome B, Gómez-Morales MA, Pozio E, Blacksell SD, Fenwick S, Thompson RCA. Patterns and risks of Trichinella infection in humans and pigs in northern Laos. *PLoS neglected tropical diseases* 2014;8(7):e3034.

Conti F, Spinelli FR, Alessandri C, Pacelli M, Ceccarelli F, Marocchi E, Montali A, Capozzi A, Buttari B, Profumo E, Sorice M, Arca M, Valesini G, Riganò R. Subclinical atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus and

Antiphospholipid Syndrome. Focus on ß2GPI-specific T cell response. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2014;34(3):661-668.

Conti S, Crocetti E, Buzzoni C, Comba P, Fazzo L, Iavarone I, Manno V, Minelli G, Pasetto R, Pirastu R, Ricci P, Zona A, Fusco M. SENTIERI - mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri nei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche: materiali e metodi. *Epidemiologia & prevenzione* 2014;38(2, 1 Suppl):21-28.

Conti S, D'Ottavi SM, Loreto G, Rago G. Seminario Il contributo dell'ISS alla statistica pubblica del nostro Paese. Note dal Seminario svoltosi in occasione della Giornata Italiana della Statistica 2014. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 23 ottobre 2014. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(11):9-10.

Conti S, Minelli G, Manno V, Iavarone I, Comba P, Scondotto S, Cernigliaro A. Health impact of the exposure to fibres with fluoro-edenitic composition on the residents in Biancavilla (Sicily, Italy): mortality and hospitalization from current data. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(2):127-132.

Cordeddu V, Redeker B, Stellacci E, Jongejan A, Fragale A, Bradley TEJ, Anselmi M, Ciolfi A, Cecchetti S, Muto V, Bernardini L, Azage M, Carvalho DR, Espay AJ, Male A, Molin A, Posmyk R, Battisti C, Casertano A, Melis D, van Kampen A, Baas F, Mannens MM, Bocchinfuso G, Stella L, Tartaglia M, Hennekam RC. Mutations in ZBTB20 cause Primrose syndrome. *Nature genetics* 2014;46(8):815-817.

Cordelli E, Eleuteri P, Villani P, Maranghi F, Tassinari R, Narciso L, Cubadda F, Aureli F, D'Amato M, Martinelli A, Di Virgilio A, Pacchiarotti F. Assessment of SiO2 nanoparticle genotoxicity in blood cells of rats after sub-chronic exposure [abstract]. *Mutagenesis* 2014;29(6):530-531.

Cossetti C, Lugini L, Astrologo L, Saggio I, Fais S, Spadafora C. Soma-to-germline transmission of RNA in mice xenografted with human tumour cells: possible transport by exosome. *PLoS One* 2014;9(7):e101629.

Cozzi L, Volpe G, Migliorelli D, Croci L, Palleschi G. Development of a haemolytic-enzymatic assay with mediated amperometric detection for palytoxin analysis: application to mussels. *Analytical and bioanalytical chemistry* 2014;406(9-10):2399-410.

Cristofori M, Contoli B, De Luca A, Carrozzi G, Ferrelli RM, Bacci S, Casaccia V, Penna L, Perra A, Salmaso S. Rischio di sedentarietà nella popolazione ultra64enne: risultati del sistema nazionale di sorveglianza PASSI d'Argento, indagine 2012-13. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(11):iii-iv.

Crocetti E, Pirastu R, Buzzoni C, Minelli G, Manno V, Bruno C, Fazzo L, Iavarone I, Pasetto R, Ricci P, Zona A, Conti S, Comba P. SENTIERI - mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri nei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche: risultati. *Epidemiologia & prevenzione* 2014;38(2, 1 Suppl):29-124.

Cumbo F, Paci P, Santoni D, Di Paola L, Giuliani A. GIANT: a cytoscape plugin for modular networks. *PLoS One* 2014;9(10):e105001.

Curceanu C, Bazzi M, Beer G, Berucci C, Bosnar D, Bragadireanu AM, Cargnelli M, Clozza A, d'Uffizi A, Fabbietti L, Fiorini C, Ghio F, Guaraldo C, Hayano RS, Iliescu MA, Ishiwatari T, Iwasaki M, Levi Sandri P, Marton J, Okada S, Pietreanu D, Piscicchia K, Poli Lener M, Ponta T, Quaglia R, Romero Vidal A, Sbardella E, Scordo A, Shi H, Sirghi DL, Sirghi F, Tatsuno H, Tucakovic I, Vásquez Doce O, Widmann E, Zmeskal J. Unveiling the strangeness secrets: low-energy kaon-nucleon/nuclei interactions studies at DAFNE. *EPJ web of conferences* 2014;66:09004.

Curceanu C, Bazzi M, Berucci C, Clozza A, d'Uffizi A, Guaraldo C, Iliescu MA, Levi Sandri P, Piscicchia K, Poli Lener M, Sbardella E, Scordo A, Sirghi DL, Sirghi F, Tatsuno H, Tucakovic I, Berucci C, Cargnelli M, Ishiwatari T, Marton J, Shi H, Widmann E, Zmeskal J, Bosnar D, Fabietti L, Vásquez Doce O, Fiorini C, Quaglia R, Ghio F. Unprecedented studies of the low-energy negatively charged kaons interactions in nuclear matter by AMADEUS. *Acta physica polonica* B 2014;45(3):753-766.

Cuttell L, Gómez-Morales MA, Cookson B, Adams PJ, Reid SA, Vanderlinde PB, Jackson LA, Gray C, Traub RJ. Evaluation of ELISA coupled with Western blot as a surveillance tool for Trichinella infection in wildboar (Sus scrofa). *Veterinary parasitology* 2014;199(3-4):179-190.

Dal Maso L, Guzzinati S, Buzzoni C, Capocaccia R, Serraino D, Caldarella A, Dei Tos AP, Falcini F, Autelitano M, Masanotti GM, Ferretti S, Tisano F, Tirelli U, Crocetti E, De Angelis R, AIRTUM Working Group. Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: a population-based estimation for 818 902 Italian patients and 26 cancer types. *Annals of oncology* 2014;25(11):2251-2260.

Dal Maso L, Guzzinati S, Buzzoni C, Capocaccia R, Serraino D, Caldarella A, Dei Tos AP, Falcini F, Autelitano M, Masanotti GM, Ferretti S, Tisano F, Tirelli U, Crocetti E, De Angelis R, AIRTUM Working Group. Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: a population-based estimation for 818 902 Italian patients and 26 cancer types. *Annals of oncology* 2014;25(11):2251-2260.

D'Alessandro D, Napoli C, Nusca A, Bella A, Funari E. Human Tularemia in Italy. Is it a re-emerging disease? *Epidemiology and infection* 2014;Epub 2014 Oct 22:http://dx.doi.org/10.1017/S0950268814002799.

Dalla Torre R, Taglieri FM, Gallo P, Colucci A, D'Agostini A, Fanales BE, Lichtner E, Mulieri I, Schwarz M, Valdarchi C, Luzi AM. Uniti contro l'AIDS: il web quale strumento di prevenzione per le infezioni sessualmente trasmesse. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(10):15-18.

Damiani G, Federico B, Anselmi A, Bianchi CBNA, Silvestrini G, Iodice L, Navarra P, Da Cas R, Raschetti R, Ricciardi W. The impact of regional co-payment and national reimbursement criteria on statin use in Italy. An interrupted time-series analysis. *BMC health services research* 2014;4(1):6.

D'Amore C, Menniti Ippolito F, Traversa G. La farmacovigilanza in età pediatrica. *Prospettive in pediatria* 2014;44(175):203-207.

D'Ancona F, Kanitz EE, Marinelli L, Sinagra JL, Prignano G, Cerocchi C, Bonadonna L, Tortoli E, Capitanio B, Cottarelli A, De Giusti M. Non Tuberculous Cutaneous Mycobacteriosis in a primary school in Rome: epidemiological and microbiological investigation. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità* 2014;26(4):305-310.

Daniele C, D'Avenio G, Quintiliani V, Grigioni M. Experimental characterization of corrosion properties of annuloplasty rings [abstract]. *International journal of artificial organs* 2014;37(8):622.

D'Argenio P, Olivieri A, Rotondi D, Donfrancesco C, Giampaoli S. La raccomandazione "meno sale iodato" è realmente condivisa dai medici italiani? Alcune indicazioni tratte da un'indagine online. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(1):i-iv.

D'Argenzio A, Ferrante G, Baldissera S, Bella A, Minardi V, Possenti V, Quarchioni E, Masocco M, Salmaso S, Gruppo tecnico PASSI. Vaccinazione antinfluenzale: calo preoccupante della copertura nelle categorie a rischio (18-64). *Epidemiologia & prevenzione* 2014;38(2):146.

D'Ascenzio M, Carradori S, Secci D, Mannina L, Anatoly SP, De Monte C, Cirilli R, Yáñez M, Alcaro S, Ortuso F. Identification of the stereochemical requirements in the 4-aryl-2-cycloalkylidenhydrazinylthiazole scaffold for the design of selective human monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry* 2014;22(10):2887-2895.

Datan E, Shirazian A, Benjamin S, Matassov D, Tinari A, Malorni W, Lockshin RA, Garcia-Sastre A, Zakeri Z. mTOR/p70S6K signaling distinguishes routine, maintenance-level autophagy from autophagic cell death during influenza A infection. *Virology* 2014;452-453:175-190.

Davanzo F, Settimi L, Giordano F, Molino L, Urbani E, Panzavolta G, Tomoiaga A, Sesana F, Sangiovanni A, Scaravaggi G, Pennisi L, Botti P. Medication errors reported to the Italian poison control centers: a pilot study [abstract]. *Clinical toxicology* 2014;52(Suppl):809.

Davanzo F, Settimi L, Milanesi G, Giordano F, Sesana F, Celentano A, Urbani E, Panzavolta G, Cossa L, Tomoiaga A, Travaglia A, Dimasi V. Surveillance of hazardous exposures to electronic cigarettes in Italy [abstract]. *Clinical toxicology* 2014;52(4 Suppl 1):336-337.

D'Avenio G, Amodeo A, Grigioni M. Modelling of additional pulmonary blood flow in the bidirectional cavopulmonary anastomosis [abstract]. *International journal of artificial organs* 2014;37(8):628.

D'Avenio G, Donatiello S, Secinaro A, Amodeo A, Grigioni M. Patient-specific modelling of the aortic circulation after Mustard procedure [abstract]. *International journal of artificial organs* 2014;37(8):627.

D'Avenio G, Morbiducci U, Hamilton K, Daniele C, Grigioni M. Stereo-PIV measurements of prosthetic heart valves: the role of pulse duplicator type [abstract]. International journal of artificial organs 2014;37(8):623.

D'Avenio G, Wang G, Daniele C, Grigioni M. Regurgitant flow jets in mechanical heart valves: fluid stresses and spatial correlation [abstract]. *International journal of artificial organs* 2014;37(8):623.

De Bernardis F, Arancia S, Tringali G, Greco MC, Ragazzoni E, Calugi C, Trabocchi A, Sandini S, Graziani S, Cauda R, Cassone A, Guarna A, Navarra P. Evaluation of efficacy, pharmacokinetics and tolerability of peptidomimetic aspartic proteinase inhibitors as cream formulation in experimental vaginal candidiasis. *Journal of pharmacy and pharmacology* 2014;66(8):1094-1101.

De Castro P. El papel de la colaboración internacional entre asociaciones de editores: nace con AMERBAC el capitulo mexicano de la European Association of Science Editors (EASE). *Boletin de AMERBAC* 2014;1(1):

De Felice A, Venerosi A, Ricceri L, Sabbioni M, Scattoni ML, Chiarotti F, Calamandrei G. Sex-dimorphic effects of gestational exposure to the organophosphate insecticide chlorpyrifos on social investigation in mice. *Neurotoxicology and teratology* 2014;46(46C):32-39.

De Felice C, Della Ragione F, Signorini C, Leoncini S, Pecorelli A, Ciccoli L, Scalabrì F, Marracino F, Madonna M, Belmonte G, Ricceri L, De Filippis B, Laviola G, Valacchi G, Durand T, Galano J, Oger C, Guy A, Bultel-Poncé V, Guy J, Filosa S, Hayek J, D'Esposito M. Oxidative brain damage in Mecp2-mutant murine models of Rett syndrome. *Neurobiology of disease* 2014;68(100):66-77.

De Felip E, Bianchi F, Bove C, Cori L, D'Argenzio A, D'Orsi G, Fusco M, Miniero R, Ortolani R, Palombino R, Parlato A, Pelliccia MG, Peluso F, Piscopo G, Pizzuti R, Porpora MG, Protano D, Senofonte O, Russo Spena S, Simonetti A, di Domenico A. Priority persistent contaminants in people dwelling in critical areas of Campania Region, Italy (SEBIOREC biomonitoring study). *Science of the total environment* 2014;487:420-435.

De Filippis B, Alleva E. Le malattie neuropsichiatriche e il ruolo dell'etologia. *Sapere* 2014;80(4):18-21.

De Filippis B, Laviola G. La stimolazione farmacologica di un recettore per la serotonina come potenziale terapia per la sindrome di Rett [proceedings]. *ViviRett* 2014;17(68):11-13.

De Filippis B, Lyon L, Taylor A, Lane T, Burnet PWJ, Harrison PJ, Bannerman DM. The role of group II metabotropic glutamate receptors in cognition and anxiety: comparative studies in GRM2(-/-), GRM3(-/-) and GRM2/3(-/-) knockout mice. *Neuropharmacology* 2014;89:19-32.

De Filippis B, Nativio P, Fabbri A, Ricceri L, Adriani W, Lacivita E, Leopoldo M, Passarelli F, Fuso A, Laviola G. Pharmacological stimulation of the brain serotonin receptor 7 as a novel therapeutic approach for Rett syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2014;39(11):2506-2518.

De Filippis B, Romano E, Laviola G. Aberrant Rho GTPases signaling and cognitive dysfunction: *in vivo* evidence for a compelling molecular relationship. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2014;46(Pt 2):285-301.

De Filippis SP, Brambilla G, Dellatte E, Corrado F, Esposito M. Exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs), dioxin-like polychlorinated biphenyls (DL-PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) through the consumption of prepared meals in Italy. *Food additives & contaminants.* Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment 2014;31(6):1114-1126.

De Francesco MA, Gargiulo F, Matteelli A, Stefanelli P, Giagulli C, Caccuri F, Piccinelli G, Caruso A. Screening for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae among high-school participants using the Versant CT/GC DNA 1.0 assay (kinetic PCR) [letter]. *Journal of medical microbiology* 2014;63(Pt 9):1237-1239.

De Marco MA, Valentini A, Foni E, Savarese MC, Cotti C, Chiapponi C, Raffini E, Donatelli I, Delogu M. Is there a relation between genetic or social groups of mallard ducks and the circulation of low pathogenic avian influenza viruses? *Veterinary microbiology* 2014;170(3-4):418-424.

De Medici D, Alfonsi V, Bruni R, Busani L, Ciccaglione AR, Di Pasquale S, Equestre M, Escher M, Ricotta L, Rizzo C, Scavia G, Taffon S, Tosti ME, Pompa MG, Martini V, Iannazzo S, Losio MN, Varisco G, Pavoni E, Massaro M, Cappelletti B, Noè P, Menghi A, Guizzardi S, Lena R, Plutino G, Monteleone D, Borrello S. Hepatitis A outbreak in Italy associated with frozen berries [abstract]. *European journal of public health* 2014;24(2 Suppl):260.

De Nicola F, Catena V, Rinaldo C, Bruno T, Iezzi S, Sorino C, De Santis A, Camerini S, Crescenzi M, Floridi A, Passananti C, Soddu S, Fanciulli M. HIPK2 sustains apoptotic response by phosphorylating Che-1/AATF and promoting its degradation. *Cell death and disease* 2014;(5):

De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, Lo Noce C, Palmieri L, De Curtis A, Iacoviello L, Zoccali C, Gesualdo L, Conte G, Vanuzzo D, Giampaoli S, ANMCO-SIN Research Group. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrology dialysis transplantation* 2014;Epub 2014 Dec 18:http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu383.

De Nuccio C, Visentin S, Minghetti L, Greco A. Possible neuroprotective effects of adenosine against aerospace stress. *Italian journal of aerospace medicine* 2014;11:74-83.

De Orsi D, Guarino C, Pucci Romano MC. La zoocosmesi: una nuova realtà. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(6):7-10.

De Pace R, Vita V, Bucci MS, Gallo P, Bruno M. Microcystin contamination in sea mussel farms from the Italian Southern Adriatic coast following cyanobacterial blooms in an artificial reservoir. *Journal of ecosystems* 2014;2014:374027.

De Santis A, Iegri C, Kondili LA, Riggio O, Salvatori FM, Catalano C, Di Martino M, Bassanelli C, Lupo M, Lucatelli P, Attili AF. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a retrospective casa-control study. *Digestive and liver disease* 2014;46(8):726-730.

De Santis S, Diociaiuti M, Cametti C, Masci G. Hyaluronic acid and alginate covalent nanogels by template cross-linking in polyion complex micelle nanoreactors. *Carbohydrate polymers* 2014;101:96-103.

Del Cornò M, Donninelli G, Varano B, Da Sacco L, Masotti A, Gessani S. HIV-1 gp120 activates the STAT3/interleukin-6 axis in primary human monocyte-derived dendritic cells. *Journal of virology* 2014;88(19):11045-11055.

Del Cornò M, Scazzocchio B, Masella R, Gessani S. Regulation of dendritic cell function by dietary polyphenols. *Critical reviews in food science and nutrition* 2014;Epub 2014 Jun 18:http://dx.org.doi/10.1080/10408398.2012.713046.

Del Cornò M, Varano B, Scazzocchio B, Filesi C, Masella R, Gessani S. Protocatechuic acid inhibits human dendritic cell functional activation: role of PPAR? up-modulation. *Immunobiology* 2014;219(6):416-424.

Delibato E, Rodríguez Lázaro D, Gianfranceschi M, De Cesare A, Comin D, Gattuso A, Hernández M, Sonnessa M, Pasquali F, Sreter-Lancz Z, Saiz-Abajo M, Pérez-De-Juan J, Butron J, Prukner-Radovcic E, Horvatek Tomic D, Johannassen GS, Jakociune D, Olsen JE, Chemaly M, Le Gall F, Gonzáles-García P, Lettini AA, Lukac M, Quesne S, Zampieron C, De Santis P, Lovari S, Bertasi B, Pavoni E, Proroga YTR, Capuano F, Manfreda G, De Medici D. European validation of Real-Time PCR method for detection of Salmonella spp. in pork meat. *International journal of food microbiology* 2014;184:134-138.

Della Seta M. 14th EAHIL Conference. Divided we fall, united we inform. Building alliances for a new European cooperation. I professionisti dell'informazione riuniti a Roma in un Convegno organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità. Biblioteca Nazionale Centrale, Roma, 11-13 giugno 2014. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(9):14-16.

Della Seta M. Iniziative italiane ed europee per l'alfabetizzazione sanitaria. Ricerche di psicologia 2014;2:313-320.

Dellatte E, Brambilla G, Miniero R, Abete MC, Orletti R, Chessa G, Ubaldi A, Chiaravalle E, Tiso M, Ferrari A. Individual methylmercury intake estimates from local seafood of the Mediterranean Sea, in Italy. *Regulatory toxicology and pharmacology* 2014;69(1):105-112.

D'Errigo P, Barbanti M, Santini F, Grossi C, Ranucci M, Onorati F, Covello DR, Rosato S, Tamburino C, Santoro G, Seccareccia F, Gruppo di lavoro dello Studio OBSERVANT. Risultati dello studio OBSERVANT: caratteristiche cliniche ed esiti a breve termine della popolazione arruolata sottoposta a sostituzione valvolare aortica (transcatetere versus chirurgica). *Giornale italiano di cardiologia* 2014;15(3):177-184.

D'Ettorre G, Baroncelli S, Micci L, Ceccarelli G, Andreotti M, Sharma P, Fanello G, Fiocca F, Cavallari EN, Giustini N, Mallano A, Galluzzo CM, Vella S, Mastroianni CM, Silvestri G, Paiardini M, Vullo V. Reconstitution of intestinal CD4 and Th17 T cells in antiretroviral therapy suppressed HIV-infected subjects: implication for residual immune activation from the results of a clinical trial. *PLoS One* 2014;9(10):e109791.

Devleesschauwer B, Praet N, Speybroeck N, Torgerson PR, Haagsma JA, De Smet K, Murrell KD, Pozio E, Dorny P. The low global burden of trichinellosis: evidence and implications. *International journal for parasitology* 2014;Epub 2014 Jun 19:http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.05.006.

Dhandapany PS, Razzaque MA, Muthusami U, Kunnoth S, Edwards JJ, Mulero-Navarro S, Riess I, Pardo S, Sheng J, Rani DS, Rani B, Govindaraj P, Flex E, Yokota T, Furutani M, Nishizawa T, Nakanishi T, Robbins J, Limongelli G, Hajjar RJ, Lebeche D, Bahl A, Khullar M, Rathinavel A, Sadler KC, Tartaglia M, Matsuoka R, Thangaraj K, Gelb BD. RAF1 mutations in childhood-onset dilated cardiomyopathy [letter]. *Nature genetics* 2014;46(6):635-639.

D'Hollander W, Herzke D, Huber S, Hajslova J, Pulkrabova J, Brambilla G, De Filippis SP, Bervoets L, de Voogt P. Occurrence of perfluorinated alkylated substances in cereals, sweets, and fruit items collected in four European countries. *Chemosphere* 2014;Epub 2014 Nov 6:http://dx.doi.org10.1016/j.chemosphere.2014.10.011.

Di Bartolo I, Tofani S, Angeloni G, Ponterio E, Ostanello F, Ruggeri FM. Detection and characterization of porcine caliciviruses in Italy. *Archives of virology* 2014;159(9):2479-2484.

Di Battista ME, Pascale E, Purcaro C, Passarelli F, Passarelli E, Guglielmi R, Vanacore N, Meco G. Clinical subtypes in Parkinson's disease: the impact of MAPT haplotypes. *Journal of neural transmission* 2014;121(4):353-356.

Di Biase A, Salvati S, Di Benedetto R, Attorri L, Martinelli A, Malchiodi Albedi F. Eicosapentaenoic acid pre-treatment reduces biochemical changes induced in total brain and myelin of weanling Wistar rats by cuprizone feeding. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids* 2014;90(4):99-104.

Di Bonito P, Della Libera S, Petricca S, Iaconelli M, Accardi L, Muscillo M, La Rosa G. Frequent and abundant Merkel cell polyomavirus detection in urban wastewaters in Italy. *Food and environmental virology* 2014;Epub 2014 Oct 18:http://dx.doi.org/10.1007/s12560-014-9168-y.

Di Bonito P, Della Libera S, Petricca S, Iaconelli M, Sanguinetti M, Graffeo R, Accardi L, La Rosa G. A large spectrum of alpha and beta Papillomaviruses are detected in human stool samples. *Journal of general virology* 2014;Epub 2014 Nov 14:http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.071787-0.

Di Gennaro G, Casciato S, D'Aniello A, De Risi M, Quarato P, Mascia A, Grammaldo LG, Meldolesi GN, Esposito V, Picardi A. Serial postoperative awake and sleep EEG and long-term seizure outcome after anterior temporal lobectomy for hippocampal sclerosis. *Epilepsy research* 2014;108(5):945-952.

Di Lallo G, Evangelisti M, Mancuso F, Ferrante P, Marcelletti S, Tinari A, Superti F, Migliore L, D'Addabbo P, Frezza D, Scortichini G, Thaller MC. Isolation and partial characterization of bacteriophages infecting Pseudomonas syringae pv. actinidiae, causal agent of kiwifruit bacterial canker. *Journal of basic microbiology* 2014;54(11):1210-1221.

Di Napoli A, Scalmana S, Franco F, Di Lallo D, Lacorte E, Vanacore N. Parkinsonism prevalence estimate using drug prescription archive in a region of Central Italy [abstract]. *Neuroepidemiology* 2014;43:174.

Di Paola L, Giuliani A. Protein structures as complex systems: a simplification conundrum. *Advances in systems biology* 2014;3(1):7-9.

Di Paola L, Giuliani A. Statistical mechanics of gene expression networks: increasing connectivity as a response to stressful condition. *Advances in systems biology* 2014;3(1):3-6.

Di Pilato P, Niso M, Adriani W, Romano E, Travaglini D, Berardi F, Colabufo NA, Perrone R, Laviola G, Lacivita E, Leopoldo M. Selective agonists for serotonin 7 (5-HT7) receptor and their applications in preclinical models: an overview. *Reviews in the neurosciences* 2014;25(3):401-415.

Di Pucchio A, marzolini F, D'Angelo F, Lacorte E, Di Fiandra T, Ferrigno L, Vanacore N. From the Survey of dedicated services to the Observatory for dementias in Italy [abstract]. *Neuroepidemiology* 2014;43:161.

Di Pucchio A, Vanacore N. VIII Convegno Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 7 novembre 2014. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(12):13-16.

Di Vito M, Mattarelli P, Modesto M, Girolamo A, Ballardini M, Tamburro A, Meledandri M, Mondello F. Progetto PRO.F.I.T.T.O. & PRO. (Profilassi per Funghi Invasivi con Tea Tree Oil e Probiotici). Studio preliminare *in vitro* [proceedings]. *Piante medicinali* 2014;13(1):53-54.

Diociaiuti M, Macchia G, Paradisi S, Frank C, Camerini S, Chistolini P, Gaudiano MC, Petrucci TC, Malchiodi Albedi F. Native metastable prefibrillar oligomers are the most neurotoxic species among amyloid aggregates. *Biochimica et biophysica acta* 2014;1842(9):1622-1629.

D'Ippolito C, Giovannelli I, Salmaso S, Nante N, Perra A. Indagine conoscitiva sulle strutture impegnate nei servizi di prevenzione (SISP) in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(4):i-ii.

Dolejska M, Villa L, Minoia M, Guardabassi L, Carattoli A. Complete sequences of IncHI1 plasmids carrying blaCTX-M-1 and qnrS1 in equine Escherichia coli provide new insights into plasmid evolution. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2014;69(9):2388-2393.

Donati S. Maternal mortality estimates [letter]. *Lancet* 2014;384(9961):2210.

Dragoni F, Chistolini A, Angelosanto N, Pignoloni P, Andreotti F, Chiarotti F, Pellicano M, Gaudio C, Barilla F, Torromeo C, Pellicori P. Acquired and inherited thrombophilic factors in young patients with acute coronary syndrome: a case-control study. *International journal of cardiovascular research* 2014;3:2.

Dullaart RPF, Al-Daghri NM, Ashina M, Bouzas-Mosquera A, Brunetti ND, Buechler C, et al, D'Archivio M. Research update for articles published in EJCI in 2012. *European journal of clinical investigation* 2014;44(10):1010-1023.

Edwards JJ, Martinelli S, Pannone L, Lo IF, Shi L, Edelmann LJ, Tartaglia M, Luk HM, Gelb BD. A PTPN11 allele encoding a catalytically impaired SHP2 protein in a patient with a Noonan Syndrome phenotype. *American journal of medical genetics*. Part A 2014;164A(9):2351-2355.

Eholie SP, Vella S, Anglaret X. Commentary: antiretroviral therapy initiation criteria in low resource settings - from "when to start" to "when not to start". *AIDS* 2014;28(2 Suppl):S101-S104.

Emerging Risk Factor Collaboration (PSC), Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, et al, Giampaoli S. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA* 2014;311(12):1225-1233.

Ensoli B, Cafaro A, Monini P, Marcotullio S, Ensoli F. Challenges in HIV vaccine research for treatment and prevention. *Frontiers in immunology* 2014;5:417.

Escher M, Scavia G, Morabito S, Tozzoli R, Maugliani A, Cantoni S, Fracchia S, Bettati A, Casa R, Gesù GP, Torresani E, Caprioli A. A severe foodborne outbreak of diarrhoea linked to a canteen in Italy caused by enteroinvasive Escherichia coli, an uncommon agent. *Epidemiology and infection* 2014;142(12):2559-2566.

Escuder-Vieco D, Garcia-Algar O, Pichini S, Pacifici R, García-Lara NR, Pallás-Alonso CR. Validation of a screening questionnaire for a human milk bank to determine the presence of illegal drugs, nicotine, and caffeine. *Journal of pediatrics* 2014;164(4):811-814.

Etna MP, Giacomini E, Severa M, Coccia EM. Pro- and anti-inflammatory cytokines in TB: a two-edged sword in TB pathogenesis. *Seminars in immunology* 2014;26(6):543-551.

Fabrini R, Bocedi A, Camerini S, Fusetti M, Ottaviani F, Passali FM, Topazio D, Iavarone F, Francia I, Castagnola M, Ricci G. Inactivation of human salivary glutathione transferase P1-1 by hypothiocyanite: a post-translational control system in search of a role. *PLoS One* 2014;9(11):e112797.

Faggiano P, Toni D, Strano S, Seccareccia F. Is patent foramen ovale closure an option in patients with cryptogenic stroke? An Italian multicentre registry proposal [editorial]. *Journal of cardiovascular medicine* 2014;15(10):769-770.

Fagnani C, D'Ippolito C, Salemi M, Arnofi A, Alviti S, Delfino D, Penna L, Brescianini S, Stazi MA. Common etiological substrates for asthma and respiratory allergies: a lesson from Italian twins [abstract]. *Twin research and human genetics* 2014;17(5):432-433.

Fagnani C, Medda E, Stazi MA, Caprara GV, Alessandri G. Investigation of age and gender effects on positive orientation in Italian twins. *International journal of psychology* 2014;49(6):453-461.

Fagnani C, Neale Michael C, Ricigliano VA, Buscarinu MC, Salvetti M, Nisticò L, Ristori G, Stazi MA. A meta-analytic twin approach to unraveling the complex etiology of multiple sclerosis [abstract]. *Twin research and human genetics* 2014;17(5):432.

Fagnani C, Ricigliano VA, Buscarinu MC, Nisticò L, Salvetti M, Stazi MA, Ristori G. Shared environmental effects on multiple sclerosis susceptibility: conflicting evidence from twin studies [letter]. *Brain* 2014;137(Pt 7):e287.

Fagnani C, Toccaceli V, D'Ippolito C, Medda E, Stazi MA. Innate and acquired influences on empathy: a large survey on Italian twins [abstract]. *Twin research and human genetics* 2014;17(5):433.

Fais S, Venturi G, Gatenby RA. Microenvironmental acidosis in carcinogenesis and metastases: new strategies in prevention and therapy. *Cancer and metastasis reviews* 2014;33(4):1095-1108.

Falchi M, Varricchio L, Martelli F, Masiello F, Federici G, Zingariello M, Girelli G, Whitsett C, Petricoin EF, Moestrup KS, Zeuner A, Migliaccio AR. Dexamethasone targeted directly to macrophages induces macrophage niches that promote erythroid expansion. *Haematologica* 2014;Epub 2014 Dec 22:http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2014.114405.

Falcone MA, Ferrari P, Cammarano RR, Pizzarelli S, Della Seta M. Health literacy, its importance for citizens and patients and the involvement of medical librarians: a European initiative. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2014;10(1):15-17.

Falcone MA, Ferrari P. MeSH terms - emerging specific concepts in the Subject Index of the ISS Library. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2014;10(1):45-46.

Falsini B, Galli-Resta L, Piccardi M, Ziccardi L, Fadda A, Minnella AM, Marangoni D, Placidi G, Resta G. Inter-eye correlation in clinical measures of visual function in cone-rod dystrophy (CRD) patients [abstract]. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014;55:1418.

Famiglini V, La Regina G, Coluccia A, Pelliccia S, Brancale A, Maga G, Crespan E, Badia R, Clotet B, Estè JA, Cirilli R, Novellino E, Silvestri R. New indolylarylsulfones as highly potent and broad spectrum HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *European journal of medicinal chemistry* 2014;80:101-111.

Famiglini V, La Regina G, Coluccia A, Pelliccia S, Brancale A, Maga G, Crespan E, Badia R, Riveira-Muñoz E, Esté JA, Ferretti R, Cirilli R, Zamperini C, Botta M, Schols D, Limongelli V, Agostino B, Novellino E, Silvestri R. Indolylarylsulfones carrying a heterocyclic tail as very potent and broad spectrum HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Journal of medicinal chemistry* 2014;57(23):9945-9957.

Fano V, Chini F, Pezzotti P, Bontempi K. Estimating the prevalence and the determinants of polypharmacy using data from a health administrative database: a comparison of results obtained employing different algorithms. *Advances in pharmacoepidemiology and drug safety* 2014;3(2):151.

Farchi S, Forastiere F, Vecchi Brumatti L, Alviti S, Arnofi A, Bernardini T, et al, Brescianini S, Cotichini R, Medda E, Nisticò L, Penna L, Stazi MA, Toccaceli V. Piccolipiù, a multicenter birth cohort in Italy: protocol of the study. *BMC pediatrics* 2014;14:36.

Farina B, Catalano L, Piccinini V, Calteri D, Velati C, Grazzini G. Applicazione dell'accordo Stato-Regioni del 16 dicembre 2010: stato di avanzamento [abstract]. *Blood transfusion* 2014;12(4 Suppl):s821-s822.

Farisco M, Alleva E, Chiarotti F, Macrì S, Petrini C. Clinicians' attitudes toward patients with disorders of consciousness: a survey. *Neuroethics* 2014;7(1):93-104.

Farisco M, Evers K, Petrini C. Biomedical research involving patients with disorders of consciousness: ethical and legal dimensions. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(3):221-228.

Farisco M, Ferrigno L, Petrini C, Rosmini F. Codici, linee guida e commentari di etica della ricerca: la questione della qualità. *Epidemiologia & prevenzione* 2014;38(3-4):268-272.

Farisco M, Petrini C. Misdiagnosis as an ethical and scientific challenge. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(3):229-233.

Farisco M, Petrini C. On the stand. Another episode of neuroscience and law discussion from Italy. *Neuroethics* 2014;7(2):243-245.

Fasanella A, Adone R, Hugh-Jones M. Classification and management of animal anthrax outbreaks based on the source of infection. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(2):192-195.

Fazzo L, Menegozzo S, Soggiu ME, De Santis M, Santoro M, Cozza V, Brangi A, Menegozzo M, Comba P. Mesothelioma incidence in the neighbourhood of an asbestos-cement plant located in a national priority contaminated site. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(4):322-327.

Fazzo L, Minichilli F, Pirastu R, Bellino M, Falleni F, Comba P, Bianchi F. A meta-analysis of mortality data in Italian Contaminated Sites with industrial waste landfills or illegal dumps. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(3):278-285.

Federici C, Petrucci F, Caimi S, Cesolini A, Logozzi M, Borghi M, D'Ilio S, Lugini L, Violante N, Azzarito T, Majorani C, Brambilla D, Fais S. Exosome release and low pH belong to a framework of resistance of human melanoma cells to cisplatin. *PLoS One* 2014;9(2):e88193.

Feio MJ, Aguiar FC, Almeida SFP, Ferreira J, Ferreira MT, Elias C, Serra SRS, Buffagni A, Cambra J, Chauvin C, Delmas F, Dörflinger G, Erba S, Flor N, Ferréol M, Germ M, Mancini L, Manolaki P, Marcheggiani S, Minciardi MR, Munné A, Papastergiadou E, Prat N, Puccinelli C, Rosebery J, Sabater S, Ciadamidaro S, Tornés E, Tziortzis E, Urbanic G, Vieira C. Least disturbed condition for European Mediterranean rivers. *Science of the total environment* 2014;476-477:745–756.

Ferrante A, Martire A, Pepponi R, Varani K, Vincenzi F, Ferraro L, Beggiato S, Tebano MT, Popoli P. Expression, pharmacology and functional activity of adenosine A1 receptors in genetic models of Huntington's disease. *Neurobiology of disease* 2014;71:193-204.

Ferrarini L, van Lew B, Reiber JHC, Gandin C, Galluzzo L, Scafato E, Frisoni GB, Milles J, Pievani M, IPREA Working Group. Hippocampal atrophy in people with memory deficits: results from the population-based IPREA study. *International psychogeriatrics* 2014;26(7):1067-1081.

Ferrelli RM, Antoniotti MC, Baldi A, Bianco E, Biscaglia L, Carrozzi G, Chiti L, Cristofori M, Contoli B, Di Fiandra T, Penna L, Perra A. Over 64 people national surveillance: indications to reduce health inequities, Italy 2012 [abstract]. *European journal of public health* 2014;24(2 Suppl):276.

Ferretti E, De Angelis S, Donati G, Torre M. Fatal and non-fatal unintentional drownings in swimming pools in Italy: epidemiological data derived from the public press in 2008-2012. *Microchemical journal* 2014;113:64-68.

Ferrini AM, Appicciafuoco B, Delibato E, Sonnessa M. Metodi d'analisi per la ricerca in laboratorio di microrganismi negli alimenti con particolare riguardo alle determinazioni più richieste per i prodotti vegetali. Fondazione iniziative zooprofilattiche e zootecniche, *Quaderni* 2014;96:146-184.

Fichi G, Stefanelli S, Pagani A, Luchi S, De Gennaro M, Gómez-Morales MA, Selmi M, Rovai D, Mari M, Fischetti R, Pozio E. Trichinellosis outbreak caused by meat from a wild boar hunted in an italian region considered to be at negligible risk for Trichinella. *Zoonoses and public health* 2014;

Filia A, Bella A, Von Hunolstein C, Pinto A, Alfarone G, Declich S, Rota MC. Tetanus in Italy 2001-2010: a continuing threat in older adults. *Vaccine* 2014;32(6):639-644.

Filia A, Lauria G. Guillain-Barré syndrome following measles infection: case report and review of the literature [letter]. *Neurological sciences* 2014;35(12):2017–2018.

Filippi A, Giampaoli S, Lapi F, Mazzaglia G, Palmieri L, Pecchioli S, Brignoli O, Cricelli C, Simonetti M, Sessa E, Marchioli R. Global cardiovascular risk evaluation: pattern of algorithm use and risk modification in "real life". *Journal of cardiovascular medicine* 2014;Epub 2014 Jul 9:http://dx.doi.org/10.2459/JCM.0000000000000124.

Fiore L, De Dominicis A, Daas A, Costanzo A. Calibration of Ph.Eur. BRP batch 4 for oral poliomyelitis vaccine (OPV). *Pharmeuropa bio & scientific notes* 2014;02:18-35.

Fiorillo A, di Marino D, Bertuccini L, Via A, Pozio E, Camerini S, Ilari A, Lalle M. The crystal structure of Giardia duodenalis 14-3-3 in the Apo form: when protein post-translational modifications make the difference. *PLoS One* 2014;9(3):e92902.

Flex E, Jaiswal M, Pantaleoni F, Martinelli S, Strullu M, Fansa EK, Caye A, De Luca A, Lepri F, Dvorsky R, Pannone L, Paolacci S, Zhang S, Fodale V, Bocchinfuso G, Rossi C, Burkitt-Wright EM, Cecchetti S, Farrotti A, Stellacci E, Cecchetti S, Ferese R, Bottero L, Castro S, Fenneteau O, Breton B, Sanchez M, Robert AE, Yentema HG, van der Burgt I, Cianci P, Bondenson M, Digilio MC, Zampino G, Kerr B, Aoki Y, Loh ML, Palleschi A, Di Schiavi E, Carè A, Selicorni A, Dallapiccola B, Cirstea IC, Stella L, Zenker M, Gelb BD, Cavé H, Ahmadian MR, Tartaglia M. Activating mutations in RRAS underlie a phenotype within the RASopathy spectrum and contribute to leukaemogenesis. *Human molecular genetics* 2014;23(16):4315-4327.

Floriano R, Tosti ME, Borghesio E, Masocco M, Mele A, Coppola C, Milella M, Borgia G, Andreone P, Koch M, Zignego AL, Romano M, Carrara M, Almasio PL, Azzola E, Nardone G, Benedetti A, Carosi G, Mazzotta F, Sagnelli E, Rizzetto M, AIFA Study Group. Pegylated interferon a plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: a multicentre independent study supported by the Italian Drug Agency. *Digestive and liver disease* 2014;46(9):826-832.

Floridia M, Pinnetti C, Ravizza M, Frisina V, Cetin I, Fiscon M, Sansone M, Degli Antoni AM, Guaraldi G, Vimercati A, Guerra B, Placido G, Dalzero S, Tamburrini E, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Rate, predictors, and consequences of late antenatal booking in a national cohort study of pregnant women with HIV in Italy. *HIV clinical trials* 2014;15(3):104-115.

Floridia M, Ravizza M, Masuelli G, Giacomet V, Martinelli P, Degli Antoni AM, Spinillo A, Fiscon M, Francisci D, Liuzzi G, Pinnetti C, Marconi AM, Tamburrini E, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Atazanavir and lopinavir profile in pregnant women with HIV: tolerability, activity and pregnancy outcomes in an observational national study. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2014;69(5):1377-1384.

Fofi L, Orlandi V, Vanacore N, Mizzoni MC, Rosa A, Aurilia C, Egeo G, Casella P, Barbanti P. Headache in chronic cocaine users: a cross-sectional study. *Cephalalgia* 2014;34(9):671-678.

Fontana JM, Christos PJ, Michelini Z, Negri DRM, Cara A, Salvatore M. Mucosal immunization with integrase-defective lentiviral vectors protects against influenza virus challenge in mice. *PLoS One* 2014;9(5): e97270.

Fontana S, Scaturro M, Rota MC, Caporali MG, Ricci ML. Molecular typing of Legionella pneumophila serogroup 1 clinical strains isolated in Italy. *International journal of medical microbiology* 2014;304(5-6):597-602.

Forte G, Deiana M, Pasella S, Baralla A, Occhineri P, Mura I, Madeddu R, Muresu E, Sotgia S, Zinellu A, Carru C, Bocca B, Deiana L. Metals in plasma of nonagenarians and centenarians living in a key area of longevity. *Experimental gerontology* 2014;60:197-206.

Fortuna C, Baggieri M, Marchi A, Benedetti E, Bucci P, Del Manso M, Declich S, Iannazzo S, Pompa MG, Nicoletti L, Magurano F. Measles in Italy, laboratory surveillance activity during 2010. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(4):341-344.

Fountoulakis KN, Wolfram K, Theodorakis PN, Kerkhof AJFM, Navickas A, Hoschl C, Vichi M, et al. Relationship of suicide rates to economic variables in Europe: 2000-2011. *British journal of psychiatry* 2014;205(6):486-496.

Franchitto A, Pichierri P. Replication fork recovery and regulation of common fragile sites stability. *Cellular and molecular life sciences* 2014;71(23):4507-4517.

Francisci D, Falcinelli E, Baroncelli S, Petito E, Cecchini E, Weimer LE, Floridia M, Gresele P, Baldelli F. Potential anti-inflammatory effects of maraviroc in HIV-positive patients: a pilot study of inflammation, endothelial dysfunction, and coagulation markers. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2014;46(6):466-470.

Frank C, Torreri P, Rocchetti A, Ferrari G, Taruscio D. Italian database for the collection of clinical and epidemiological data of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [abstract]. *Rare diseases and orphan drugs* 2014;1(4 Suppl 4):37.

Franz E, Delaquis P, Morabito S, Beutin L, Gobius K, Rasko DA, et al. Exploiting the explosion of information associated with whole genome sequencing to tackle Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) in global food production systems. *International journal of food microbiology* 2014;187:57-72.

Fraticelli P, Gabrielli B, Pomponio G, Ferraccioli G, Valentini G, Riboldi P, Faggioli P, Giacomelli R, Del Papa N, Gerli R, Lunardi C, Bombardieri S, Malorni W, Corvetta A, Moroncini G, Gabrielli A, Imatinib in Scleroderma Study Group. Low-dose oral imatinib in the treatment of scleroderma interstitial lung disease: a phase II pilot study. *Arthritis research & therapy* 2014;16(4):R144.

Fratini M, Di Bonito P, La Rosa G. Oncogenic papillomavirus and polyomavirus in water environments: is there a potential for waterborne transmission? *Food and environmental virology* 2014;6(1):1-12.

Galanakis E, D'Ancona F, Jansen A, Lopalco P, VENICE (Vaccine European New Integrated Collaboration Effort) National Gatekeepers, Contact Points. The issue of mandatory vaccination for healthcare workers in Europe. *Expert review of vaccines* 2014;13(2):277-283.

Galimberti D, Fenoglio C, Serpente M, Villa C, Arighi A, Fumagalli G, Bruni AC, Nacmias B, Sorbi S, Marcone A, Cerami C, Cappa SF, Filippi M, Agosta F, Comi G, Franceschi M, Rainero I, Rubino E, Bonzi R, Del Bo R, Anfossi M, Clodomiro A, Cupidi C, Piaceri I, Bagnoli S, Bessi V, Piscopo P, Confaloni A, Scarpini E. Autosomal dominant frontotemporal lobar degeneration due to the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: late-onset psychotic clinical presentation. *Biological psychiatry* 2014;74(5):384-391.

Galliani M, Chicca S, Vitaliano E, Paone A, Tosti ME, Mele A, Working Group ALaMMU. L'approccio al malato con rene policistico: le basi razionali per un network sulla malattia. *Giornale di tecniche nefrologiche & dialitiche* 2014;26(3):313-318.

Gallinella B, Bucciarelli L, Zanitti L, Ferretti R, Cirilli R. Direct separation of the enantiomers of oxaliplatin on a cellulose-based chiral stationary phase in hydrophilic interaction liquid chromatography mode. *Journal of chromatography* A 2014;1339:210-213.

Gallo FR, Multari G, Palazzino G, Pagliuca G, Zadeh SMM, Biapa PCN, Nicoletti M. Henna through the centuries: a quick HTPLC analysis proposal to check henna identity. *Revista brasileira de farmacognosia* 2014;24:133-140.

Gallus S, Lugo A, Pacifici R, Pichini S, Colombo P, Garattini S, La Vecchia C. E-cigarette awareness, use, and harm perception in Italy: a national representative survey. *Nicotine & tobacco research* 2014;16(12):1541-1548.

Galluzzi L, Vacchelli E, Bravo-San Pedro JM, Buqué A, Senovilla L, Baracco EE, et al, Bracci L. Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget* 2014;5(24):12472-12508.

Galluzzi L, Vacchelli E, Bravo-San Pedro JM, Buqué A, Senovilla L, Baracco EE, et al, Mattei F. Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget* 2014;5(24):12472-12508.

Galluzzo L, Ghirini S, Gandin C, Panza F, Solfrizzi V, Scafato E, ILSA Working Group. Transition in severity of depressive symptoms and mortality: results from the Italian longitudinal study on aging [abstract]. *Journal of frailty & aging* 2014;3(1):48.

Gambardella L, Pasquale L, Pichini S, Pacifici R, Malorni W, Straface E. On the interference of sildenafil on platelet aggregation: an *ex vivo* pilot study [letter]. IJC *Metabolic and endocrine* 2014;4:73-74.

Gargano G, Guidotti I, Balestri E, Vagnarelli F, Rosato S, Comitini G, Wischmeijer A, La Sala GB, Iughetti L, Cordeddu V, Rossi C, Tartaglia M, Garavelli L. Hydrops fetalis in a preterm newborn heterozygous for the c.4A>G SHOC2 mutation. *American journal of medical genetics*. Part A 2014;164(4):1015-1020.

Garulli B, Di Mario G, Stillitano MG, Compagnoni D, Titti F, Cafaro A, Ensoli B, Kawaoka Y, Castrucci MR. Induction of antibodies and T-cell responses by a recombinant influenza virus carrying an HIV-1 Tat?51-59 protein in mice. *BioMed research international* 2014;2014:904038.

Garulli B, Di Mario G, Stillitano MG, Kawaoka Y, Castrucci MR. Exploring mucosal immunization with a recombinant influenza virus carrying an HIV-polyepitope in mice with pre-existing immunity to influenza. *Vaccine* 2014;32(21):2501-2506.

Gattuso A, Gianfranceschi MV, Sonnessa M, Delibato E, Marchesan M, Hernández M, De Medici D, Rodriguez-Lazaro D. Optimization of a Real Time PCR based method for the detection of Listeria monocytogenes in pork meat. *International journal of food microbiology* 2014;184:106-108.

Gaudiano MC, Valvo L, Borioni A. Identification and quantification of the doping agent GHRP-2 in seized not labelled vials by NMR and MS: a case-report [letter]. *Drug testing and analysis* 2014;6(3):295-300.

Gessani S, Conti L, Del Cornò M, Belardelli F. Type I interferons as regulators of human antigen presenting cell functions. *Toxins* 2014;6(6):1696-1723.

Gherardi G, Imperi M, Palmieri C, Magi G, Facinelli B, Baldassarri L, Pataracchia M, Creti R. Genetic diversity and virulence properties of Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis from different sources in Italy. *Journal of medical microbiology* 2014;63(Pt 1):90-98.

Ghodgaonkar MM, Kehl P, Ventura I, Hu L, Bignami M, Jiricny J. Phenotypic characterization of missense polymerase-d mutations using an inducible protein-replacement system. *Nature communications* 2014;5:4990.

Giacomozzi C, Caravaggi P, Berti L, Giannini S, Leardini A. Dynamic angles and footprint indexes for classifying flatfoot severity [abstract]. *Gait and posture* 2014;

Giacomozzi C, Caravaggi P, Berti L, Leardini A, Giannini S. Baropodometry and stereophotogrammetry for classifying flatfoot severity: dynamic angles and footprint indexes [abstract]. *Journal of foot and ankle research* 2014;7(1 suppl):A24.

Giacomozzi C, Leardini A, Caravaggi P. Correlates between kinematics and baropodometric measurements for an integrated in-vivo assessment of the segmental foot function in gait. *Journal of biomechanics* 2014;47(11):2654-2659.

Giacomozzi C, Martelli F, Lillia M, Fadda A. Fourier analysis of vertical forces to integrate balance measurements [abstract]. *Journal of foot and ankle research* 2014;7(1 Suppl):A23.

Giacomozzi C, Stebbins J, Way L. Validation and clinical relevance of footprint anatomical masking in clubfoot [abstract]. *Journal of foot and ankle research* 2014;7(1 Suppl):A25.

Giacomozzi C. Preservation of gait biomechanics during offloading treatment of diabetic foot ulcers [abstract]. *Journal of foot and ankle research* 2014;7(1 Suppl):A26.

Giambi C, D'Ancona F, Del Manso M, De Mei B, Giovannelli I, Cattaneo C, Possenti V, Declich S, Local Representatives for VALORE. Exploring reasons for non-vaccination against Human Papillomavirus in Italy. *BMC infectious diseases* 2014;14:545.

Giammanco GM, Di Bartolo I, Purpari G, Costantino C, Rotolo V, Spoto V, Geraci G, Bosco G, Petralia A, Guercio A, Macaluso G, Calamusa G, De Grazia S, Ruggeri FM, Vitale F, Maida CM, Mammina C. Investigation and control of a Norovirus outbreak of probable waterborne transmission through a municipal groundwater system. *Journal of water and health* 2014;12(3):452-464.

Giampaoli S, Vanuzzo D, ed. La salute cardiovascolare degli italiani. Terzo atlante italiano delle malattie cardiovascolari. Edizione 2014. *Giornale italiano di cardiologia* 2014;15(4, Suppl 1):7S-31S.

Gianfranceschi MV, Rodriguez-Lazaro D, Hernández M, Gonzáles-García P, Comin D, Gattuso A, et al, Delibato E, Sonnessa M, De Medici D. European validation of a real-time PCR-based method for detection of Listeria monocytogenes in soft cheese. *International journal of food microbiology* 2014;184:128-133.

Giangrande P, Calizzani G, Menichini I, Candura F, Mannucci PM, Makris M. The European standards of Haemophilia Centres. *Blood transfusion* 2014;12(3 Suppl):s525-s530.

Giansanti D, Pochini M, Giovagnoli MR. Integration of tablet technologies in the e-laboratory of cytology: a health technology assessment. *Telemedicine and e-health* 2014;20(10):909-915.

Giordani L, Del Pinto T, Vincentini O, Felli C, Silano M, Viora M. Two wheat decapeptides prevent gliadin-dependent maturation of human dendritic cells. *Experimental cell research* 2014;321(2):248-254.

Giufrè M, Accogli M, Farina C, Giammanco A, Pecile P, Cerquetti M. Predominance of the fimH30 subclone among multidrug-resistant Escherichia coli strains belonging to sequence type 131 in Italy [letter]. *Journal of infectious diseases* 2014;209(4):629-630.

Giuliani A, Ferrara F, Scimò M, Olivieri L, Costi U, Basso L. Adipose tissue fatty acid composition and colon cancer. A case-control study. *European journal of nutrition* 2014;53(4):1029-1037.

Giuliani A, Filippi S, Bertolaso M. Why network approach can promote a new way of thinking in biology. *Frontiers in genetics* 2014;5:83.

Giuliani A. Networks as a privileged way to develop mesoscopic level approaches in systems biology. *Systems* 2014;2(2):237-242.

Giuliani M, Vescio MF, Latini A, Palamara G, Pimpinelli F, Donà MG, Stivali F, Carduccelli F, Ensoli F, Di Carlo A, Rezza G. Continuous increase in HIV-1 incidence after the year 2000 among men who have sex with men in Rome. Insights from a 25 -years longitudinal cohort study. *Eurosurveillance* 2014;19(47):20969.

Giuliano M, Guidotti G, Andreotti M, Scarcella P, Amici R, Jere H, Sagno J, Buonomo E, Mancinelli S, Marazzi MC, Vella S, Palombi L. Weight changes during and after 6 months of breastfeeding in HIV-infected mothers

receiving antiretroviral therapy in Malawi [letter]. *AIDS research and human retroviruses* 2014;30(12):1155-1157.

Giussani A, Risica S. Considerations on the ICRP model predictions of the transfer of 137Cs from food to the milk and urine of lactating mothers. *Journal of radiological protection* 2014;34(2):N19-N30.

Giusti A, Bettinelli ME, De Mei B. La formazione a distanza per l'allattamento al seno nel programma "Guadagnare Salute". *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(1):3-7.

Giustini M, Cedri S, Tallon M, Roazzi P, Formisano R, Pitidis A. Use of back protector device on motorcycles and mopeds in Italy. *International journal of epidemiology* 2014;43(6):1921-1928.

Gómez-Morales MA, Ludovisi A, Amati M, Bandino E, Capelli G, Corrias F, Gelmini L, Nardi A, Sacchi C, Cherchi S, Lalle M, Pozio E. Indirect versus direct detection methods of Trichinella spp. infection in wild boar (Sus scrofa). *Parasites & vectors* 2014;7:171.

Gonzalez L, De Santis Puzzonia M, Ricci R, Aureli F, Guarguaglini G, Cubadda F, Leyns L, Cundari E, Kirsch-Volders M. Amorphous silica nanoparticles alter microtubule dynamics and cell migration. *Nanotoxicology* 2014;Epub 2014 Oct 17:http://dx.doi.org/10.3109/17435390.2014.969791.

Granata A, Nicoletti R, Tinaglia V, De Cecco L, Pisanu ME, Ricci A, Podo F, Canevari S, Iorio E, Bagnoli M, Mezzanzanica D. Choline kinase-alpha by regulating cell aggressiveness and drug sensitivity is a potential druggable target for ovarian cancer. *British journal of cancer* 2014;110(2):330-340.

Grande L, Michelacci V, Tozzoli R, Ranieri P, Maugliani A, Caprioli A, Morabito S. Whole genome sequence comparison of vtx2-converting phages from enteroaggregative haemorrhagic Escherichia coli strains. *BMC genomics* 2014;15:574.

Grande S, Palma A, Rosi A, Luciani AM, Biffoni M, Ricci Vitiani L, Runci D, Pallini R, Guidoni L, Viti V. Metabolite profiling of glioblastoma stem-like cells with 1H NMR identifies a-aminoadipic acid, product of the activity of aldehyde dehydrogenase ALDH7A1, as putative biomarker of tumor aggressiveness [abstract]. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2014;22:4051.

Grasso F, Giacomini E, Sanchez M, Degan P, Gismondi V, Mazzei F, Varesco L, Viel A, Bignami M. Genetic instability in lymphoblastoid cell lines expressing biallelic and monoallelic variants in the human MUTYH gene. *Human molecular genetics* 2014;23(14):3843-3852.

Grasso F, Ruggieri V, De Luca G, Leopardi P, Mancuso MT, Casorelli I, Pichierri P, Karran P, Bignami M. MUTYH mediates the toxicity of combined DNA 6-thioguanine and UVA radiation. *Oncotarget* 2014;Epub 2014 Dec 2:

Grasso M, Piscopo P, Confaloni A, Denti MA. Circulating miRNAs as biomarkers for neurodegenerative disorders. *Molecules* 2014;19(5):6891-6910.

Grazzini G, Calizzani G. Le prospettive della plasmaderivazione in Italia [abstract]. *Blood transfusion* 2014;12(4 Suppl):s689-s690.

Greco C, Bovenzi FM, Berti S, Abrignani M, Bedogni F, Ceravolo R, Colivicchi F, De Luca L, Faggiano P, Fattirolli F, Favretto G, Giannuzzi P, Mureddu GF, Musumeci G, Olivari Z, Riccio C, Rossini R, Temporelli PL, Seccareccia F, Rosato S. Documento ANMCO/GICR-IACPR/GISE. L'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acuta delle sindromi coronariche. *Giornale italiano di cardiologia* 2014;15(1 Suppl 1):3S-27S.

Grubb IR, Beckham SW, Kazatchkine M, Thomas RM, Albers ER, Cabral M, Lange JMA, Vella S, Kurian M, Beyrer C, IAS Working Group. Maximizing the benefits of antiretroviral therapy for key affected pupulations. *Journal of international aids society* 2014;v.17(1):19320.

Guerrera D, Barbina D, Mazzaccara A. La formazione a distanza in salute pubblica. Esperienze e prospettive all'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(10):11-14.

Guffanti G, Gaudi S, Fallon JH, Sobell J, Potkin SG, Pato C, Macciardi F. Transposable elements and psychiatric disorders. *American journal of medical genetics*. Part B, neuropsychiatric genetics 2014;165(3):201-216.

Guidoni L, Ricci-Vitiani L, Rosi A, Palma A, Grande S, Luciani AM, Pelacchi F, Di Martino S, Colosimo C, Biffoni M, De Maria R, Pallini R, Viti V. 1H NMR detects different metabolic profiles in glioblastoma stem-like cells. *NMR in biomedicine* 2014;27(2):129-145.

Gupta S, Campa A, Ruffo S. Kuramoto model of synchronization: equilibrium and nonequilibrium aspects. *Journal of statistical mechanics: Theory and experiment* 2014;2014:R08001.

Haik S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welartne A, Giaccone G, Azimi S, Pietrini V, Fabreguettes J-R, Imperiale D, Cesaro P, Buffa C, Aucan C, Lucca U, Peckeu L, Suardi S, Tranchant C, Zerr I, Houillier C,

Redaelli V, Vespignani H, Campanella A, Sellal F, Krasnianski A, Seilhean D, Heinemann U, Sedel F, Canovi M, Gobbi M, Di Fede G, Laplanche J-L, Pocchiari M, Salmona M, Forloni G, Brandel JP, Tagliavini F. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet neurology* 2014;13(2):150-158.

Hammer GP, Auvinen A, De Stavola BL, Grajewski B, Gundestrup M, Haldorsen T, Hammar N, Lagorio S, Linnersjö A, Pinkerton L, Pukkala E, Rafnsson V, dos-Santos-Silva I, Storm H, Strand T, Tzonou A, Zeeb H, Blettner M. Mortality from cancer and other causes in commercial airline crews: a joint analysis of cohorts from 10 countries. *Occupational and environmental medicine* 2014;71(5):313-322.

Hassan HJ, Morfini M, Taruscio D, Abbonizio F, Giampaolo A, Kodra Y, Oliovecchio E, Vittozzi L. Current status of Italian registries on inherited bleeding disorders. *Blood transfusion* 2014;12(3 Suppl):s576-s81.

Hedberg C, Niceta M, Fattori F, Lindvall B, Ciolfi A, D'Amico A, Tasca G, Petrini S, Tulinius M, Tartaglia M, Oldfors A, Bertini E. Childhood onset tubular aggregate myopathy associated with de novo STIM1 mutations. *Journal of neurology* 2014;261(5):870-876.

Houyez F, de Vega RS, Brignol TN, Mazzucato M, Polizzi A. A European network of email and telephone help lines providing information and support on rare diseases: results of a 1-month activity survey. *Interactive journal of medical research* 2014;3(2):c9.

Huang H, Michetti C, Busnelli M, Managò F, Sannino S, Scheggia D, Giancardo L, Sona D, Murino V, Chini B, Scattoni ML, Papaleo F. Chronic and acute intranasal oxytocin produce divergent social effects in mice. *Neuropsychopharmacology* 2014;39(5):1102-1114.

Ianiro G, Delogu R, Bonomo P, Castiglia P, Ruggeri FM, Fiore L. Molecular characterization of human G8P[4] rotavirus strains in Italy: proposal of a more complete subclassification of the G8 genotype in three major lineages. *Infection genetics and evolution* 2014;21:129-133.

Ianiro G, Delogu R, Bonomo P, Fiore L, Ruggeri FM, RotaNet-Italy Study Group. Molecular analysis of group A rotaviruses detected in adults and adolescents with severe acute gastroenteritis in Italy in 2012. *Journal of medical virology* 2014;86(6):1073-1082.

Ianiro G, Delogu R, Graffeo R, Sanguinetti M, Fiore L, Ruggeri FM. Detection of rare G3P[19] group A rotavirus in human patient, Italy. *Emerging infectious diseases* 2014;20(11):1906-1910.

Iavarone I, Biggeri A, Cadum E, Carere M, Conti S, Crocetti E, Martuzzi M, Maule M, Michelozzi P, Pirastu R, Rondelli R, Scondotto S. SENTIERI KIDS: monitorare lo stato di salute infantile nei siti inquinati italiani. *Epidemiologia & prevenzione* 2014;38(2, 1 Suppl):153-157.

Indinnimeo L, Chiarotti F, De Vittori V, Baldini L, De Castro G, Zicari AM, Tancredi G, Leonardi L, Duse M. Risk factors affecting quality of life in a group of Italian children with asthma. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2014;27(2):235-244.

Ingmundson A, Alano P, Matuschewski K, Silvestrini F. Feeling at home from arrival to departure: protein export and host cell remodeling during Plasmodium liver stage and gametocyte maturation. *Cellular microbiology* 2014;16(3):324-333.

Ingrosso L, Vescio MF, Giuliani M, Migliori GB, Fattorini L, Severoni S, Rezza G. Risk factors for tuberculosis in foreign-born people (FBP) in Italy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(4):e94728.

Iozzo P, Holmes M, Schmidt MV, Cirulli F, Guzzardi MA, Berry A, Balsevich G, Andreassi MG, Wesselink J, Liistro T, Gómez-Puertas P, Eriksson JG, Seckl J. Developmental ORIgins of Healthy and Unhealthy AgeiNg: the role of maternal obesity- Introduction to DORIAN. *Obesity facts* 2014;7(2):130-151.

Ishiwatari T, Berucci C, Cargnelli M, Marton J, Shi H, Widmann E, Zmeskal J, Bazzi M, Curceanu C, d'Uffizi A, Guaraldo C, Iliescu MA, Levi Sandri P, Sbardella E, Scordo A, Tatsuno H, Beer G, Fiorini C, Quaglia R, Bragadireanu AM, Pietreanu D, Sirghi DL, Sirghi F, Ghio F, Hayano RS, Iwasaki M, Okada S, Kienle P, Ponta T, Tudorache A, Tudorache V, Romero Vidal A, Vásquez Doce O. Kaonic atoms -- results of the SIDDHARTA experiment. *Acta physica polonica b* 2014;45(3):787-798.

Iuliano MG, Sette A, Nania MA, Carrani E, Costamagna FM, D'Angiolini A, Di Benedetto C, Di Prospero Fanghella P, Draisci R, Roazzi P, Marcello I. La banca dati di modelli di schede di dati di sicurezza di sostanze chimiche. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(12):3-8.

Joice R, Nilsson SK, Montgomery J, Dankwa S, Egan E, Morahan B, Seydel KB, Bertuccini L, Alano P, Williamson KC, Duraisingh MT, Taylor TE, Milner DA, Marti M. Plasmodium falciparum transmission stages accumulate in the human bone marrow. *Science translational medicine* 2014;6(244):244re5.

Jordan K, Dalmasso M, Zentek J, Mader AL, Bruggeman G, Wallace J, De Medici D, Fiore A, Prukner-Radovcic E, Lukac M, Axelsson L, Holck A, Ingmer H, Malakauskas M. Microbes versus microbes: control of pathogens in the food chain. *Journal of the science of food and agriculture* 2014;

Karan LS, Ciccozzi M, Yakimenko VV, Lo Presti A, Cella E, Zehender G, Rezza G, Platonov AE. The deduced evolution history of Omsk hemorrhagic fever virus. *Journal of medical virology* 2014;86(7):1181-1187.

Kärki T, Napoli C, Riccardo F, Fabiani M, Dente MG, Carballo M, Noori T, Declich S. Screening for infectious diseases among newly arrived migrants in EU/EEA countries - varying practices but consensus on the utility of screening. *International journal of environmental research and public health* 2014;11(10):11004-11014.

Kdidi S, Yahyaoui MH, Conte M, Chiappini B, Zaccaria G, Ben SM, Ben Ammar El Gaaied A, Khorchani T, Vaccari G. PRNP polymorphisms in Tunisian sheep breeds. *Livestock science* 2014;167:100-103.

Kepp O, Senovilla L, Vitale I, Vacchelli E, Adjemian S, Agostinis P, et al, Bracci L, Gabriele L, Proietti E. Consensus guidelines for the detection of immunogenic cell death. *Oncoimmunology* 2014;3(9):e955691.

Khim N, Andrianaranjaka V, Popovici J, Kim S, Ratsimbasoa A, Benedet C, Barnadas C, Durand R, Thellier M, Legrand E, Musset L, Menegon M, Severini C, Nour BYM, Tichit M, Bouchier C, Mercereau-Puijalon O, Ménard D. Effects of mefloquine use on Plasmodium vivax multidrug resistance. *Emerging infectious diseases* 2014;20(10):1637-1644.

Khouadja S, Suffredini E, Besma B, Croci L, Bakhrouf A. Occurrence of virulence genes among Vibrio cholerae and Vibrio parahaemolyticus strains from treated wastewaters. *Environmental monitoring and assessment* 2014;186(10):6935-6945.

Kodra Y, Cavazza M, Schieppati A, De Santis M, Armeni P, Arcieri R, Calizzani G, Fattore G, Manzoli L, Mantovani L, Taruscio D. The social burden and quality of life of patients with haemophilia in Italy. *Blood transfusion* 2014;12(Suppl 3):s567-s575.

Kok EJ, Pedersen J, Onori R, Sowa S, Schauzu M, De Schrijver A, Teeri TH. Plants with stacked genetically modified events: to assess or not to assess? *Trends in biotechnology* 2014;32(2):70-73.

Kota M, Bino S, Delogu R, Simaku A, Neza B, Ruggeri FM, Fiore L. Epidemiology of rotavirus diarrhoea in Albania. *Archives of virology* 2014;159(9):2491-2495.

Kuchta T, Knutsson R, Fiore A, Kudirkiene E, Höhl A, Horvatek Tomic D, Gotcheva V, Pöpping B, Scaramagli S, To Kim A, Wagner M, De Medici D. A decade with nucleic acid-based microbiological methods in safety control of foods. *Letters in applied microbiology* 2014;59(3):263-271.

La Rocca C, Tait S, Guerranti C, Busani L, Ciardo F, Bergamasco B, Stecca L, Perra G, Mancini FR, Marci R, Bordi G, Caserta D, Focardi S, Moscarini M, Mantovani A. Exposure to endocrine disrupters and nuclear receptor gene expression in infertile and fertile women from different Italian areas. *International journal of environmental research and public health* 2014;11(10):10146-10164.

La Rosa G, Della Libera S, Iaconelli M, Ciccaglione AR, Bruni R, Taffon S, Equestre M, Alfonsi V, Rizzo C, Tosti ME, Chironna M, Romanò L, Zanetti AR, Muscillo M. Surveillance of hepatitis A virus in urban sewages and comparison with cases notified in the course of an outbreak, Italy 2013. *BMC infectious diseases* 2014;14:419.

La Rosa G, Fratini M, Muscillo M, Iaconelli M, Taffon S, Equestre M, Chionne P, Madonna E, Pisani G, Bruni R, Ciccaglione AR. Molecular characterisation of human hepatitis E virus from Italy: comparative analysis of five reverse transcription-PCR assays. *Virology journal* 2014;11:72.

Laboudi M, Sadak A, Ouahabi S, Boccolini D, Faraj C. Molecular characterization of Anopheles maculipennis complex (Diptera: Culicidae) in Northern Morocco. *Entomologie faunistique-Faunistic entomology* 2014;67:37-42.

Lacorte E, Ferrigno L, Boccia S, Leoncini E, Vanacore N. Physical activity, and physical activity related to sports, leisure and occupational activity as risk factors for ALS: a systematic review [abstract]. *Neuroepidemiology* 2014;43:163.

Ladu F, Butail S, Macrì S, Porfiri M. Sociality modulates the effect of ethanol in zebra fish. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2014;38(7):2096-2104.

Lagi F, Zammarchi L, Strohmeyer M, Bartalesi F, Mantella A, Meli M, Blanc P, Tacconi D, Farese A, Zanelli G, Pippi F, Aquilini D, Tonziello A, Nencioni C, Benvenuti M, Moneta S, Furnari F, Ciufolini MG, Nicoletti L, Bartoloni A. Imported Dengue fever in Tuscany, Italy, in the period 2006 to 2012. *Journal of travel medicine* 2014;21(5):340-343.

Lagorio S, Röösly M. Mobile phone use and risk of intracranial tumors: a consistency analysis. *Bioelectromagnetics* 2014;35(2):79-90.

Lagorio S. Campi elettromagnetici a RF: epidemiologia e significato della classificazione della IARC. *Media duemila* 2014;32(297 Suppl):9-19.

Lanini S, Capobianchi MR, Puro V, Filia A, Del Manso M, Kärki T, Nicoletti L, Magurano F, Derrough T, Severi E, Bonfigli S, Lauria FN, Ippolito G, Vellucci L, Pompa MG, Central task force for the measles outbreak. Measles outbreak on a cruise ship in the western Mediterranean, February 2014, preliminary report. *Eurosurveillance* 2014;19(10):20735.

Lapenta L, Morano A, Casciato S, Fanella M, Fattouch J, Vaudano AE, Gregori B, Vanacore N, Manfredi M, Giallonardo A, Di Bonaventura C. Clinical experience with intravenous valproate as first-line treatment of status epilepticus and seizure clusters in selected populations. *International journal of neuroscience* 2014;124(1):30-36.

Latini G, Gallo F, Dipaola L, De Angelis S, Olivieri A. Pre- plus postnatal exposures to di-(2-ethylhexyl)-phthalate and thyroid dysfunction in prematurely born children [letter]. *Journal of endocrinological investigation* 2014;37(1):97-98.

Lauria L, Donati S, Spinelli A, Bonciani M, Grandolfo M. The effect of contraceptive counselling in the pre and post-natal period on contraceptive use at three months after delivery among Italian and immigrant women. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(1):54-61.

Lavazec C, Alano P. Uncovering the hideout of malaria sexual parasites. *Blood* 2014;123(7):954-955.

Lazzeri G, Giacchi MV, Spinelli A, Pammolli A, Dalmasso P, Nardone P, Lamberti A, Cavallo F. Overweight among students aged 11-15 years and its relationship with breakfast, area of residence and parents' education: results from the Italian HBSC 2010 cross-sectional study. *Nutrition journal* 2014;13(1):69.

Lega I, Del Re D, Mirabella F, Di Fiandra T, Gruppo OPG-ISS. Verso il definitivo superamento degli ospedali psichiatrici giudiziari. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(7-8):i-iii.

Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G, Polak M, Butler G, ESPEPES-SLEP-JSPE-APEG-ISPAE, Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Hormone research in paediatrics* 2014;81(2):80-103.

Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G, Polak M, Butler G, ESPEPES-SLEP-JSPE-APEG-ISPAE, Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014;99(2):363–384.

Leoni C, Stevenson DA, Martini L, De Sanctis R, Mascolo G, Pantaleoni F, De Santis S, La Torraca I, Persichilli S, Caradonna P, Tartaglia M, Zampino G. Decreased bone mineral density in Costello syndrome. *Molecular genetics and metabolism* 2014;111(1):41-45.

Lettini AA, Saccardin C, Ramon E, Longo A, Cortini E, Dalla Pozza MC, Barco L, Guerra B, Luzzi I, Ricci A. Characterization of an unusual Salmonella phage type DT7 and report of a foodborne outbreak of salmonellosis. *International journal of food microbiology* 2014;189:11-17.

Leuzzi V, Mannarelli D, Manti F, Pauletti C, Locuratolo N, Carducci C, Vanacore N, Fattapposta F. Age-related psychophysiological vulnerability to phenylalanine in phenylketonuria. *Frontiers in pediatrics* 2014;2:57.

Levi Setti PE, Porcu E, Patrizio P, Vigiliano V, de Luca R, D'Aloja P, Spoletini R, Scaravelli G. Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus vitrification. Results from the National Italian Registry data, 2007-2011. *Fertility and sterility* 2014;102(1):90-95.e2.

Linzalone N, Assennato G, Ballarini A, Cadum E, Cirillo MC, Cori L, De Maio F, Musmeci L, Natali M, Rieti S, Soggiu ME, Bianchi F. Health impact assessment practice and potential for integration within environmental impact and strategic environmental assessments in Italy. *International journal of environmental research and public health* 2014;11(12):12683-12699.

Lisi O, D'Urso V, Vaccalluzzo V, Bongiorno G, Khoury C, Severini F, Di Muccio T, Gramiccia M, Gradoni L, Maroli M. Persistence of phlebotomine Leishmania vectors in urban sites of Catania (Sicily, Italy). *Parasites & vectors* 2014;7(1):560.

Liumbruno GM, Vaglio S, Facco G, Biancofiore G, Calizzani G, Pupella S, Grazzini G. Transfusion-related acute lung injury incidence in Italy two years after the adoption of a national proactive exclusion policy: under-diagnosing and underreporting [letter]. *Minerva anestesiologica* 2014;80(9):1063-1064.

Liumbruno GM, Vaglio S, Grazzini G, Velati C. Il percorso italiano verso il patient blood management: il progetto Centro Nazionale Sangue-SIMTI [abstract]. *Blood transfusion* 2014;12(4 Suppl):s646-s648.

Lo Sciuto A, Fernández-Piñar R, Bertuccini L, Iosi F, Superti F, Imperi F. The periplasmic protein TolB as a potential drug target in Pseudomonas aeruginosa. *PLoS One* 2014;9(8):e103784.

Locatelli C, Lonati D, Buscaglia E, Papa P, Petrolini VM, Vecchio S, Giampreti A, Seri C, Rimondo C, Roda E, Coccini T, Macchia T, Serpelloni G. Prevalence of analytically confirmed intoxications by new psychotoxic substances in Italy: data from Pavia Poison Centre and National Early Warning System [abstract]. *Clinical toxicology* 2014;52(6):366.

Locatelli SL, Cleris L, Stirparo G, Tartari S, Saba E, Pierdominici M, Malorni W, Carbone A, Anichini A, Carlo-Stella C. BIM upregulation and ROS-dependent necroptosis mediate the antitumor effects of the HDACi Givinostat and Sorafenib in Hodgkin lymphoma cell line xenografts. *Leukemia* 2014;28(9):1861-1871.

Lombardi D, Malaspina S, Strippoli A, Lucarelli C, Luzzi I, Ripabelli G. Salmonella enterica serovar Virchow meningitis in a young man in Italy: a case report. *Journal of medical case reports* 2014;8:139.

Lombardo FL, Maggini M, De Bellis A, Seghieri G, Anichini R. Lower extremity amputations in persons with and without diabetes in Italy: 2001-2010. *PLoS One* 2014;9(1):e86405.

Longhi C, Ammendolia MG, Conte MP, Seganti L, Iosi F, Superti F. Listeria ivanovii ATCC 19119 strain behaviour is modulated by iron and acid stress. *Food microbiology* 2014;42:66-71.

Longo G, Kasas S. Effects of antibacterial agents and drugs monitored by atomic force microscopy. Wiley interdisciplinary reviews. *Nanomedicine and nanobiotechnology* 2014;6(3):230–244.

Lorenzetti S, Mantovani A. Il principio di sostituzione per gli interferenti endocrini: il progetto europeo LIFE-EDESIA. *Il Cesalpino* 2014;37:37-40.

Lorusso ML, Vernice M, Dieterich M, Brizzolara D, Mariani E, De Masi S, D'Angelo F, Lacorte E, Mele A. The process and criteria for diagnosing specific learning disorders: indications from the Consensus Conference promoted by the Italian National Institute of Health. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(1):77-89.

Lucatelli P, Tarnoky AD, Tarnoky DL, Fanelli F, Bérczi V, Medda E. Genetic and Enviromental effects on carotid flow velocities: an international twin study. [abstract]. *Insights into imaging* 2014;5(1 Suppl):S361.

Luoni A, Berry A, Calabrese F, Capoccia S, Bellisario V, Gass P, Cirulli F, Riva MA. Delayed BDNF alterations in the prefrontal cortex of rats exposed to prenatal stress: preventive effect of lurasidone treatment during adolescence. *European neuropsychopharmacology* 2014;24(6):986-995.

Maccarinelli F, Pagani A, Cozzi A, Codazzi F, Di Giacomo G, Capoccia S, Rapino S, Finazzi D, Politi LS, Cirulli F, Giorgio M, Cremona O, Grohovaz F, Levi S. A novel neuroferritinopathy mouse model (FTL 498InsTC) shows progressive brain iron dysregulation, morphological signs of early neurodegeneration and motor coordination deficits. *Neurobiology of disease* 2014;Epub 2014 Nov 4:

Macrì S, Bonsignore LT, Petrini C, Alleva E. Convegno Aspetti clinici ed etici dei gravi disturbi della coscienza. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(12):11-12.

Maffi D, Pasquino MT, Mandarino L, Tortora P, Girelli G, Meo D, Grazzini G, Caprari P. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in healthy Italian blood donors: prevalence and molecular defect characterization. *Vox sanguinis* 2014;106:227-233.

Maggisano V, Chiarotti F, Loizzo A. Body mass index and blood pressure pattern through menarcheal age in an Italian village. *Bristish journal of medicine and medical research* 2014;4(34):5385-5397.

Magini P, Pippucci T, Tsai I, Coppola S, Stellacci E, Bartoletti-Stella A, Turchetti D, Graziano C, Cenacchi G, Neri I, Cordelli DM, Marchiani V, Bergamaschi R, Gasparre G, Neri G, Mazzanti L, Patrizi A, Franzoni E, Romeo G, Bordo D, Tartaglia M, Katsanis N, Seri M. A mutation in PAK3 with a dual molecular effect deregulates the RAS/MAPK pathway and drives an X-linked syndromic phenotype. *Human molecular genetics* 2014;23(13):3607-3617.

Magnani C, Mattioli S, Miligi L, Ranucci A, Rondelli R, Salvan A, Bisanti L, Masera G, Rizzari C, Zambon P, Cannizzaro S, Gafà L, Luzzatto LL, Benvenuti A, Michelozzi P, Kirchmayer U, Cocco P, Biddau P, Galassi C, Celentano E, Guarino E, Assennato G, de Nichilo G, Merlo DF, Bocchini V, Pannelli F, Mosciatti P, Minelli L, Chiavarini M, Cuttini M, Casotto V, Torregrossa MV, Valenti RM, Forastiere F, Haupt R, Lagorio S, Risica S, Polichetti AV. SETIL: Italian multicentric epidemiological case-control study on risk factors for childhood leukaemia, non hodgkin lymphoma and neuroblastoma: study population and prevalence of risk factors in Italy. *Italian journal of pediatrics* 2014;40(1):103.

Magnani C, Mattioli S, Miligi L, Ranucci A, Rondelli R, Salvan A, et al, Lagorio S, Risica S, Polichetti AV. SETIL: Italian multicentric epidemiological case–control study on risk factors for childhood leukaemia, non Hodgkin lymphoma and neuroblastoma: study population and prevalence of risk factors in Italy. *Italian journal of pediatrics* 2014;40:103.

Magnavita N, De Lorenzo G, Gallo M, Garbarino S, Goggiamani A, Janiri L, Messineo A, Miggiano G, Pichini S, Porpora A, Poscia A, Sacco A, Spagnolo AG, Vogel L, Ciprani F, Deidda B, Fenudi L, Magrini A, Morini L, Moscato U, Proietti AR, Ranalletta D, Santoro PE, Soave PM, Stanzani C, Bottaro L, Ricciardi W. Alcol e lavoro. Documento di consenso del gruppo La.R.A.. *Medicina del lavoro* 2014;105(1 Suppl):3-68.

Magnusson B, Ellison SLR, Patriarca M. Impact of Eurachem 25 years of activity. *Accreditation and quality assurance* 2014;19:59-64.

Magurano F, Baggieri M, Gattuso G, Fortuna C, Remoli ME, Vaccari G, Zaccaria G, Marchi A, Bucci P, Benedetti E, Fiorentini C, Nicoletti L. Toscana virus genome stability: data from a meningoencephalitis case in Mantua, Italy. *Vector-borne and zoonotic diseases* 2014;14(12):866-869.

Makris M, Calizzani G, Fischer K, Gatt A, Gilman E, Hollingsworth R, Lambert T, Lassila R, Mannucci PM, Peyvandi F, Windyga J. The European Haemophilia Network (EUHANET). *Blood transfusion* 2014;12(3 Suppl):s515-s518.

Mancinelli R. Donna e alcol: una sfida per il futuro della salute pubblica? *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(1):11-14.

Mancini F, Di Luca M, Toma L, Vescio MF, Bianchi R, Khoury C, Marini L, Rezza G, Ciervo A. Prevalence of tick-borne pathogens in an urban park in Rome, Italy. *Annals of agricultural and environmental medicine* 2014;21(4):723–727.

Mancini FR, Bella A, Graziani C, Marianelli C, Mughini Gras L, Pasquali P, Pompa MG, Rizzo C, Rizzuto E, Busani L. Trends of human brucellosis in Italy, 1998-2010. *Epidemiology and infection* 2014;142(6):1188-1195.

Mancini L, Marcheggiani S, D'Angelo AM, Puccinelli C, Chiudioni F, Rossi F, Delibato E, De Medici D, Dionisi AM, Owczarek S, Luzzi I. First isolation of Salmonella enterica serovar Napoli from wild birds in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(1):96-98.

Mandaglio G, Bellini V, Bocquet JP, Capogni M, Curciarello F, D'Angelo A, De Leo V, Didelez JP, Di Salvo R, Fantini A, Franco D, Gervino G, Ghio F, Giardina G, Girolami B, Lapik A, Levi Sandri P, Lleres A, Mammoliti F, Manganaro M, Moricciani D, Mushkarenkov A, Nedorezov V, Rebreyend D, Rudnev N, Schaerf C, Sperduto ML, Sutera CM, Turinge A, Vegna V, Zonta I. Beam asymmetry S in ?' photoproduction off the proton at the GRAAL experiment. *EPJ web of conferences* 2014;73:04006.

Mandaglio G, Bellini V, Bocquet JP, Capogni M, Curciarello F, D'Angelo A, De Leo V, Didelez JP, Di Salvo R, Fantini A, Franco D, Gervino G, Ghio F, Giardina G, Girolami B, Lapik AM, Levi Sandri P, Lleres A, Mammoliti F, Manganaro M, Moricciani D, Mushkarenkov A, Nedorezov V, Rebreyend D, Rudnev NV, Schaerf C, Sperduto ML, Sutera CM, Turinge A, Vegna V, Zonta I. Analysis of the ?' photoproduction off the proton and preliminary beam asymmetry results at the GRAAL experiment. *EPJ web of conferences* 2014;72:00016.

Mandillo S, Heise I, Garbugino L, Tocchini-Valentini GP, Giuliani A, Wells S, Nolan PM. Early motor deficits in mouse disease models are reliably uncovered using an automated home-cage wheel-running system: a cross-laboratory validation. *Disease models & mechanisms* 2014;7(3):397-407.

Mantovani A. Sicurezza dei mangimi per la sicurezza degli alimenti: l'attività del Panel FEEDAP dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(3):3-7.

Marano G, Lanzoni M, Candura F, Profili S, Calizzani G, Liumbruno GM, Grazzini G. Domanda reale e attesa di immunoglobuline anti-D (RH) in Italia, anno 2012 [abstract]. *Blood transfusion* 2014;12(4 Suppl):s760.

Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Calizzani G, Candura F, Liumbruno GM, Grazzini G. Human parvovirus B19 and blood product safety: a tale of twenty years of improvements. *Blood transfusion* 2014;Epub 2014 Nov 13:http://10.2450/2014.0174-14.

Maras B, Angiolella L, Mignogna G, Vavala E, Macone A, Colone M, Pitari G, Stringaro A, Dupré S, Palamara AT. Glutathione metabolism in Candida albicans resistant strains to fluconazole and micafungin. *PLoS One* 2014;9(6):e98387.

Marchetti E, Ratta S, Mummolo S, Tecco S, Pecci R, Bedini R, marzo G. Evaluation of an endosseous oral implant system according to UNI EN ISO 14801 fatigue test protocol. *Implant dentistry* 2014;23(6):665-671.

Marcoccia D, Georgiev MI, Alipieva KI, Lorenzetti S. Inhibition of the DHT-induced PSA secretion by Verbascum xanthophoeniceum and Serenoa repens extracts in human LNCaP prostate epithelial cells. *Journal of ethnopharmacology* 2014;155(1):616-625.

Marianelli C, Armas F, Boniotti MB, Mazzone P, Pacciarini ML, Di Marco V. Multiple drug-susceptibility screening in Mycobacterium bovis: new nucleotide polymorphisms in the embB gene among ethambutol susceptible strains. *International journal of infectious diseases* 2014;33C:e39-e44.

Marianelli C, Petrucci P, Comelli MC, Calderini G. Silver sucrose octasulfate (IASOS™) as a valid active ingredient into a novel vaginal gel against human vaginal pathogens: *in vitro* antimicrobial activity assessment. *PLoS One* 2014;9(6):e97791.

Marinovich M, Boraso MS, Testai E, Galli CL. Metals in cosmetics: an a posteriori safety evaluation. *Regulatory toxicology and pharmacology* 2014;69(3):416-424.

Marsili D, Comba P, Pasetto R, Terracini B. International scientific cooperation on asbestos-related disease prevention in Latin America. *Annals of global health* 2014;80(4):247-250.

Marsili D, Pilozzi A. Convegno Il trattamento e lo smaltimento dei rifiuti contenenti amianto: situazione italiana. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 12 dicembre 2013. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(1):8-10.

Martínez-Sánchez JM, Gallus S, Lugo A, Fernández E, Invernizzi G, Colombo P, Pacifici R, La Vecchia C. Smoking while driving and public support for car smoking bans in Italy. *Tobacco control* 2014;23:238-243.

Marti-Soler H, Gubelmann C, Aeschbacher S, Alves L, Bobak M, Bongard V, et al, Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart* 2014;100(19):1517-1523.

Martuzzi M, Pasetto R, Martin-Olmedo P. Industrially contaminated sites and health [editorial]. *Journal of environmental and public health* 2014;2014:198574.

Masiello F, Tirelli V, Sanchez M, van den Akker E, Girelli G, Marconi M, Villa MA, Rebulla P, Hashmi G, Whitsett C, Migliaccio AR. Mononuclear cells from a rare blood donor, after freezing under good manufacturing practice conditions, generate red blood cells that recapitulate the rare blood phenotype. *Transfusion* 2014;54(4):1059-1070.

Masocco M, Quarchioni E, Minardi V, Ferrante G, Possenti V, Salmaso S, Gruppo tecnico PASSI. Ancora troppo diffusi gli stili di vita non salutari fra persone con comorbidità. *Epidemiologia & prevenzione* 2014;38(6):403.

Massimi I, Guerriero R, Lotti LV, Lulli V, Borgognone A, Romani F, Barillà F, Gaudio C, Gabbianelli M, Frati L, Pulcinelli FM. Aspirin influences megakaryocytic gene expression leading to up-regulation of multidrug resistance protein-4 in human platelets. *British journal of clinical pharmacology* 2014;78(6):1343-1353.

Matarrese P, Garofalo T, Manganelli V, Gambardella L, Marconi M, Grasso M, Tinari A, Misasi R, Malorni W, Sorice M. Evidence for the involvement of GD3 ganglioside in autophagosome formation and maturation. *Autophagy* 2014;10(5):750-765.

Materazzo S, Carradori S, Ferretti R, Gallinella B, Secci D, Cirilli R. Effect of the water content on the retention and enantioselectivity of albendazole and fenbendazole sulfoxides using amylose-based chiral stationary phases in organic-aqueous conditions. *Journal of chromatography* A 2014;1327:73-79.

Mattei F, Schiavoni G, De Ninno A, Lucarini V, Sestili P, Sistigu A, Fragale A, Sanchez M, Spada M, Gerardino A, Belardelli F, Businaro L, Gabriele L. A multidisciplinary study using *in vivo* tumor models and microfluidic cell-on-chip approach to explore the cross-talk between cancer and immune cells [proceedings]. *Journal of immunotoxicology* 2014;11(4):337-346.

Mattei F, Schiavoni G, De Ninno A, Lucarini V, Sestili P, Sistigu A, Fragale A, Sanchez M, Spada M, Gerardino A, Belardelli F, Businaro L. A multidisciplinary study using *in vivo* tumor models and microfluidic cell-on-chip approach to explore the cross-talk between cancer and immune cells. *Journal of immunotoxicology* 2014;11(4):337-346.

Matteucci A, Ceci C, Mallozzi C, Macrì S, Malchiodi Albedi F, Laviola G. Effects of neonatal corticosterone and environmental enrichment on retinal ERK1/2 and CREB phosphorylation in adult mice. *Experimental eye research* 2014;128:109-113.

Matteucci A, Gaddini L, Villa M, Varano M, Parravano M, Monteleone V, Cavallo F, Leo L, Mallozzi C, Malchiodi Albedi F, Pricci F. Neuroprotection by rat Müller glia against high glucose-induced neurodegeneration through a mechanism involving ERK1/2 activation. *Experimental eye research* 2014;125:20-29.

Matteucci A, Varano M, Gaddini L, Mallozzi C, Villa M, Pricci F, Malchiodi Albedi F. Neuroprotective effects of citicoline in *in vitro* models of retinal neurodegeneration. *International journal of molecular sciences* 2014;15(4):6286-6297.

Mauro D, Ciardullo S, Civitareale C, Fiori M, Pastorelli A, Stacchini P, Palleschi G. Development and validation of a multi-residue method for determination of 18 ß-agonists in bovine urine by UPLC-MS/MS. *Microchemical journal* 2014;115:70-77.

Mays CE, Kim C, Haldiman T, van der Merwe J, Lau A, Yang J, Grams J, Di Bari MA, Nonno R, Telling GC, Kong Q, Langeveld JPM, McKenzie D, Westaway D, Safar JG. Prion disease tempo determined by host-dependent substrate reduction. *Journal of clinical investigation* 2014;124(2):847-858.

Mazzoni E, Gerosa M, Lupidi F, Corallini A, Taronna A, D'Agostino A, Bovenzi M, Ruggeri G, Casali F, Rotondo JC, Rezza G, Barbanti-Brodano G, Tognon M, Martini F. Significant prevalence of antibodies reacting with simian virus 40 mimotopes in sera from patients affected by glioblastoma multiforme. *Neuro-oncology* 2014;16(4):513-519.

Medda E, Delfino D, Fagnani C, Alessandri G, Salemi M, Arnofi A, Violani C, Stazi MA. A large survey on behavior, lifestyle and sleep habits among Italian adolescent twins [abstract]. *Twin research and human genetics* 2014;17(5):462.

Medda E, Fagnani C, Schillaci G, Tarnoky AD, Tarnoky DL, Baracchini C, Meneghetti G, Fanelli F, Abdalkader A, Pucci G, Alviti S, Cotichini R, Brescianini S, Boatta E, Lucatelli P, Nisticò L, Penna L, Salemi M, Toccaceli V, Zini C, Garami Z, Stazi MA. Heritability of arterial stiffness and carotid intima-media thickness: an Italian twin study. *Nutrition, metabolism & cardiovascular diseases* 2014;24(5):511-517.

Medda E, Fagnani C, Schillaci G, Tarnoky AD, Tarnoky DL, Baracchini C, Meneghetti G, Fanelli F, Alaeddin A, Pucci G, Alviti S, Cotichini R, Brescianini S, Boatta E, Lucatelli P, Nisticò L, Penna L, Salemi M, Toccaceli V, Zini C, Garami Z, Stazi MA. Heritability of arterial stiffness and carotid intima-media thickness: an Italian twin study. *Nutrition, metabolism & cardiovascular diseases* 2014;24(5):511-517.

Mele A, D'Angelo F, Della Seta M, Lacorte E, Laricchiuta P, Morciano C, De Masi S. Il Sistema nazionale linee guida italiano. *Epidemiologia & prevenzione* 2014;38(1):53-58.

Meletti S, Picardi A, De Risi M, Monti G, Esposito V, Grammaldo LG, Di Gennaro G. The affective value of faces in patients achieving long-term seizure freedom after temporal lobectomy. *Epilepsy & behavior* 2014;36:97-101.

Melina G, Angeloni E, Refice S, Benegiamo CV, Lechiancole A, Roscitano A, Bianchini R, Spitaleri P, Capuano F, Comito C, Goracci M, Rosato S, Seccareccia F, Monti F, Serdoz R, Colivicchi F, Paneni F, Sinatra R. Residual SYNTAX score and survival following coronary artery bypass grafting: analysis of 1608 patients [abstract]. *Circulation* 2014;130:A16388.

Menegon M, Durand P, Menard D, Legrand E, Picot S, Nour BYM, Davidyants V, Santi F, Severini C. Genetic diversity and population structure of Plasmodium vivax isolates from Sudan, Madagascar, French Guiana and Armenia. *Infection genetics and evolution* 2014;27:244-249.

Menniti Ippolito F, Da Cas R, Traversa G, Santuccio C, Trotta F, Italian Multicentre Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children, et al. Vaccine effectiveness against severe laboratory-confirmed influenza in children: results of two consecutive seasons in Italy. *Vaccine* 2014;32(35):4466-4470.

Mennuni G, Petraccia L, Fontana M, Nocchi S, Stortini E, Romoli M, Esposito E, Priori F, Grassi M, Geraci A, Serio A, Fraioli A. The therapeutic activity of sulphate-bicarbonate-calciummagnesiac mineral water in the functional disorders of the biliary tract. *Clinica terapeutica* 2014;165(5):e346-e352.

Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, Lopalco L, Noori T, Weber JT, D'Ancona F, Lévy-Bruhl D, Demattè L, Giambi C, Valentiner-Branth P, Stankiewicz I, Appelgren EC, O'Flanagan D, VENICE Project Gatekeepers Group. Seasonal influenza immunisation in Europe. Overview of recommendations and vaccination coverage for three seasons: pre-pandemic (2008/09), pandemic (2009/10) and post-pandemic (2010/11). *Eurosurveillance* 2014;19(16):20780.

Merola G, Fu H, Tagliaro F, Macchia T, Merola G, McCord BR. Chiral separation of 12 cathinone analogs by cyclodextrin-assisted capillary electrophoresis with UV and mass spectrometry detection. *Electrophoresis* 2014;35(21-22):3231-3241.

Metere A, Iorio E, Scorza G, Camerini S, Casella M, Crescenzi M, Minetti M, Pietraforte D. Carbon monoxide signaling in human red blood cells: evidence for pentose phosphate pathway activation and protein deglutathionylation. *Antioxidants & redox signaling* 2014;20(3):403-416.

Michelacci V, Grande L, Tozzoli R, Maugliani A, Caprioli A, Morabito S. Identification of two allelic variants of toxB gene and investigation of their distribution among Verocytotoxin-producing Escherichia coli. *International journal of medical microbiology* 2014;304(5-6):730-734.

Michelini Z, Negri DRM, Biava M, Baroncelli S, Spada M, Leone P, Bona R, Blasi M, Nègre D, Klotman ME, Cara A. Murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expressed from a bicistronic simian immunodeficiency virus-based integrase-defective lentiviral vector does not enhance T-cell responses in mice. *Viral immunology* 2014;27(10):512-520.

Michetti C, Romano E, Altabella L, Caruso A, Castelluccio P, Bedse G, Gaetani S, Canese R, Laviola G, Scattoni ML. Mapping pathological phenotypes in reelin mutant mice. *Frontiers in pediatrics* 2014;2:95.

Milardi GL, Stringaro A, Colone M, Bonincontro A, Risuleo G. The cell membrane is the main target of resveratrol as shown by interdisciplinary biomolecular/cellular and biophysical approaches. *Journal of membrane biology* 2014;247(1):1-8.

Milazzo L, Vulcano F, Barca A, Macioce G, Paldino E, Rossi S, Ciccarelli C, Hassan HJ, Giampaolo A. Cord blood CD34+ cells expanded on Wharton's jelly multipotent mesenchymal stromal cells improve the hematopoietic engraftment in NOD/SCID mice. *European journal of haematology* 2014;93(5):384-391.

Minardi V, Gorini G, Carreras G, Masocco M, Ferrante G, Possenti V, Quarchioni E, Spizzichino L, Galeone D, Vasselli S, Salmaso S, PASSI Coordinating Group. Compliance with the smoking ban in Italy 8 years after its application. *International journal of public health* 2014;59(3):549-554.

Minghetti L, Salvi R, Salvatori ML, Ajmone-Cat MA, De Nuccio C, Visentin S, Bultel-Poncé V, Oger C, Guy A, Galano J, Greco A, Bernardo A, Durand T. Non-enzymatic oxygenated metabolites of alpha-linolenic acid B1- and L1-phytoprostanes protect immature neurons from oxidant injury and promote differentiation of oligodendrocyte progenitors through PPAR-? activation. *Free radical biology and medicine* 2014;73:41-50.

Mingoia M, Morici E, Morroni G, Giovanetti E, Del Grosso M, Pantosti A, Varaldo PE. Tn5253 family integrative and conjugative elements carrying mef(I) and catQ determinants in Streptocuccus pneumoniae and Streptococcus pyogenes. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014;58(10):5886-5893.

Miniero R, Abate V, Brambilla G, Davoli E, De Felip E, De Filippis SP, Dellatte E, De Luca S, Fanelli R, Fattore E, Ferri F, Fochi I, Fulgenzi AR, Iacovella N, Iamiceli AL, Lucchetti D, Melotti P, Moret I, Piazza R, Roncarati A, Ubaldi A, Zambon S, di Domenico A. Persistent toxic substances in Mediterranean aquatic species. *Science of the total environment* 2014;494-495:18-27.

Minutoli D, Fehily D, Chatzixiros E, Petrisli E, Nanni Costa A. NOTIFY Library: la condivisione globale della conoscenza sui rischi in donazione, trapianto, trasfusione e procreazione medicalmente assistita. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(3):16-19.

Mirabella F, Michielin P, Piacentini D, Barbano G, Cattaneo M, Carniato L, Regonesi M, Pecis D, Palumbo G, Gigantesco A. Depressione post partum: prevalenza e fattori associati in donne che hanno partecipato a corsi preparto. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(3):i-ii.

Mirabella F, Michielin P, Piacentini D, Veltro F, Barbano G, Cattaneo M, Cascavilla I, Palumbo G, Gigantesco A. Positività allo screening e fattori di rischio della depressione post partum in donne che hanno partecipato a corsi preparto. *Rivista di psichiatria* 2014;49(6):253-264.

Mishra R, Zunic ZS, Venoso G, Bochicchio F, Stojanovska ZA, Carpentieri C, Prajith R, Sapra BK, Mayya YS, Ishikawa T, Omori Y, Veselinovic N, Tollefsen T, Ujic P, Bossew P. An evaluation of thoron (and radon) equilibrium factor close to walls based on long-term measurements in dwellings. *Radiation protection dosimetry* 2014;160(1-3):164-168.

Mladenova Z, Buttinelli G, Dikova A, Stoyanova A, Troyancheva M, Komitova R, Stoycheva M, Pekova L, Parmakova k, Fiore L. Aseptic meningitis outbreak caused by echovirus 30 in two regions in Bulgaria, May-August 2012. *Epidemiology and infection* 2014;142(10):2159-2165.

Mohandas N, Pozio E, La Rosa G, Korhonen PK, Young ND, Koehler AV, Hall RS, Sternberg PW, Boag PR, Aaron RJ, Chang BCH, Gasser RB. Mitochondrial genomes of Trichinella species and genotypes – a basis for diagnosis, and systematic and epidemiological explorations. *International journal for parasitology* 2014;44(14):1073-1080.

Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, García Fernández A, Pollini S, Network EuSCAPE Italy, Grundmann H, Pantosti A, Rossolini GM. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Eurosurveillance* 2014;19(42):20939.

Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, García-Fernández A, Pollini S, Network EuSCAPE Italy, Grundmann H, Pantosti A, Rossolini GM. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resitant Klebsiella pneumoniae: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Eurosurveillance* 2014;19(42):20939.

Mondello F, Di Vito M, Girolamo A, Salvatore G, Campagna P. 1. Congresso nazionale della Società italiana per la ricerca sugli oli essenziali (SIROE). Istituto Superiore di Sanità. Roma 15-17 novembre 2013. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(2):17-19.

Mondello F, Monaco M, Girolamo A, Di Vito M, Pantosti A. Oli essenziali e MRSA: attualità e prospettive [proceedings]. *Piante medicinali* 2014;13(1):55-56.

Monini M, Zaccaria G, Ianiro G, Lavazza A, Vaccari G, Ruggeri FM. Full-length genomic analysis of porcine rotavirus strains isolated from pigs with diarrhea in northern Italy. *Infection genetics and evolution* 2014;25:4-13.

Montaño-Remacha C, Ricotta L, Alfonsi V, Bella A, Tosti ME, Ciccaglione AR, Bruni R, Taffon S, Equestre M, Losio MN, Carraro V, Franchini S, Natter B, Augschiller M, Foppa A, Gualanduzzi C, Massimiliani E, Finarelli AC, Borrini BM, Gallo T, Cozza V, Chironna M, Prato R, Rizzo C, Central Task Force on Hepatitis. Hepatitis A outbreak in Italy, 2013: a matched case-control study. *Eurosurveillance* 2014;19(37):20906.

Moraca F, De Vita D, Pandolfi F, Di Santo R, Costi R, Cirilli R, D'Auria FD, Panella S, Palamara AT, Simonetti G, Botta M, Scipione L. Synthesis, biological evaluation and structure-activity correlation study of a series of imidazol-based compounds as Candida albicans inhibitors. *European journal of medicinal chemistry* 2014;83:665-673.

Moretti S, Bozza S, Oikonomou V, Renga G, Casagrande A, Iannitti RG, Puccetti M, Garlanda C, Kim S, Li S, van de Veerdonk FL, Dinarello CA, Romani L. IL-37 inhibits inflammasome activation and disease severity in murine aspergillosis. *PLoS pathogens* 2014;10(11):e1004462.

Morrissey I, Oggioni MR, Knight D, Curiao T, Coque TM, Kalkanci A, Martinez JL, Baldassarri L, BIOHYPO Consortium. Evaluation of epidemiological cut-off values indicates that biocide resistant subpopulations are uncommon in natural isolates of clinically-resistant microorganisms. *PLoS One* 2014;9(1):e86669.

Mosbah R, Yousef MI, Maranghi F, Mantovani A. Protective role of Nigella sativa oil against reproductive toxicity, hormonal alterations and oxidative damage induced by chlorpyrifos in male rats. *Toxicology and industrial health* 2014;Epub 2014 Nov 25:http://dx.doi.org/10.1177/0748233714554675.

Motta M, Camerini S, Tatti M, Casella M, Torreri P, Crescenzi M, Tartaglia M, Salvioli R. Gaucher disease due to saposin C deficiency is an inherited lysosomal disease caused by rapidly degraded mutant proteins. *Human molecular genetics* 2014;23(21):5814-5826.

Moura I, Monot M, Tani C, Spigaglia P, Barbanti F, Norais N, Dupuy B, Bouza E, Mastrantonio P. A multi-disciplinary analysis of a nontoxigenic Clostridium difficile strain stable resistant to metronidazole. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014;58(8):4957-4960.

Mueller SO, Dekant W, Jennings P, Testai E, Bois FY. Comprehensive summary - Predict-IV: a systems toxicology approach to improve pharmaceutical drug safety testing. *Toxicology in vitro* 2014;Epub 2014 2014 Oct 29:http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2014.09.016.

Mughini Gras L, Barrucci F, Smid JH, Graziani C, Luzzi I, Ricci A, Barco L, Rosmini R, Havelaar AH, van Pelt W, Busani L. Attribution of human Salmonella infections to animal and food sources in Italy (2002-2010): adaptations of the Dutch and modified Hald source attribution models. *Epidemiology and infection* 2014;142(5):1070-1082.

Mughini Gras L, Smid JH, Wagenaar JA, De Boer AG, Havelaar AH, Friesema IH, French NP, Graziani C, Busani L, van Pelt W. Campylobacteriosis in returning travellers and potential secondary transmission of exotic strains. *Epidemiology and infection* 2014;142(6):1277-1288.

Mulieri I, Santi F, Colucci A, Fanales BE, Gallo P, Luzi AM. Sex workers clients in Italy: results of a phone survey on HIV risk behaviour and perception. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(4):363-368.

Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Liumbruno GM, Grazzini G. Intravenous iron and safety: is the end of the debate on the horizon? [editorial]. *Blood transfusion* 2014;12(3):287-289.

Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Liumbruno GM, Grazzini G. Intravenous iron and safety: is the end of the debate on the horizon? [editorial]. *Blood transfusion* 2014;12:287-289.

Mustazza C, Borioni A, Rodomonte A, Bartolomei M, Antoniella E, Di Martino P, Valvo L, Sestili I, Costantini E, Gaudiano MC. Characterization of Sildenafil analogs by MS/MS and NMR: a guidance for detection and

structure elucidation of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2014;96:170-186.

Napoli C, Riccardo F, Declich S, Dente MG, Pompa MG, Rizzo C, Rota MC, Bella A, National Working Group. An early warning system based on syndromic surveillance to detect potential health emergencies among migrants: results of a two-year experience in Italy. *International journal of environmental research and public health* 2014;11(8):8529-8541.

Napolitani F. United we inform(ed)...in Rome [editorial]. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2014;10(3):2-3.

Napolitano M, Santoro F, Puopolo M, Donfrancesco C, Galluzzo L, De Grandi A, Cevenini E, De Curtis A, Sevini F, Palmieri L, Mascalzoni D, Roazzi P, Scafato E, Pramstaller P, Iacoviello L, Donati MB, Giampaoli S, Franceschi C, Belardelli F. Development of a pilot project on data sharing among partners of the Italian Hub of Population Biobanks (HIBP): association between lipid profile and socio-demographic variables. *Biopreservation and biobanking* 2014;12(4):225-233.

Narayanan G, Cossu G, Galli MC, Flory E, Ovelgonne H, Salmikangas P, Schneider CK, Trouvin J. Clinical development of gene therapy needs a tailored approach: a regulatory perspective from the European Union. Human gene therapy. *Clinical development* 2014;25(1):1-6.

Neri A, Fazio C, Ciammaruconi A, Anselmo AP, Fortunato A, Palozzi A, Vacca P, Fillo S, Lista F, Stefanelli P. Draft genome sequence of Neisseria meningitidis C:P1.5-1, 10-8:F3-6:ST-11 clinical isolate belonging to a cluster of invasive meningococcal disease on a cruise ship. *Genome announcements* 2014;2(6):e01263-14.

Neville AJ, Curran RM, Taruscio D, EUROCAT Working Group, Dolk H. EUROCAT surveillance: making congenital anomalies preventable rare diseases [abstract]. *Rare diseases and orphan drugs* 2014;1(4 Suppl 4):31.

Nicot S, Bencsik A, Migliore S, Canal D, Leboidre M, Agrimi U, Nonno R, Baron T. L-type bovine spongiform encephalopathy in genetically susceptible and resistant sheep: changes in prion strain or phenotypic plasticity of the disease-associated prion protein? *Journal of infectious diseases* 2014;209(6):950-959.

Nieddu M, Baralla E, Burrai L, Demontis MP, Fiori M, Brambilla G, Boatto G. Investigation on gabapentin residues in eggs from free-ramge hens exposed to saline slags from pharmaceutical industry. *Bulletin of environmental contamination and toxicology* 2014;92(6):662-666.

Nieratschker V, Massart R, Gilles M, Luoni A, Suderman MJ, Krumm B, Meier S, Witt SH, Nöthen MM, Suomi SJ, Peus V, Scharnholz B, Dukal H, Hohmeyer C, Wolf IA, Cirulli F, Gass P, Sütterlin MW, Filsinger B, Laucht M, Riva MA, Rietschel M, Deuschle M, Szyf M. MORC1 exhibits cross-species differential methylation in association with early life stress as well as genome-wide association with MDD. *Translational psychiatry* 2014;4:e429.

Nisticò L, Mazzei F, Medda E, Minoprio A, Simonelli V, Toccaceli V, Mattei D, Alimonti A, Stazi MA, Dogliotti E. Contribution of genetics and of environmental exposures to the activity of the DNA repair enzyme OGG1 in twins [abstract]. *Twin research and human genetics* 2014;17(5):467.

Noël H, Rizzo C. Spread of chikungunya from the Caribbean to mainland Central and South America: a greater risk of spillover in Europe? *Eurosurveillance* 2014;19(28):20855.

Norelli S. Could DNA-reactive B lymphocytes be activated through HIV-1 DNA-stimulation, involving BCR/TLR-9 pathway, to yield antibodies targeting viral DNA? *Medical hypotheses* 2014;83(6):659-663.

Novak A, Spigaglia P, Barbanti F, Goic-Barisic I, Tonkic M. First clinical and microbiological characterization of Clostridium difficile infection in a Croatian university hospital. *Anaerobe* 2014;30:18-23.

Obakan P, Arisan ED, Calcabrini A, Agostinelli E, Bolkent S, Palavan-Unsal N. Activation of polyamine catabolic enzymes involved in diverse responses against epibrassinolide-induced apoptosis in LNCaP and DU145 prostate cancer cell lines. *Amino acids* 2014;46(3):553-564.

Odone A, Gallus S, Lugo A, Zuccaro P, Colombo P, Bosetti C, La Vecchia C, Galeone C. Weight perception among Italian adults, 2006-2010. *European journal of cancer prevention* 2014;23(2):141-146.

Olivetta E, Tirelli V, Chiozzini C, Scazzocchio B, Romano I, Arenaccio C, Sanchez M. HIV-1 Nef impairs key functional activities in human macrophages through CD36 downregulation. *PLoS One* 2014;9(4):e93699.

Olivieri A, Bertuccini L, Deligianni E, Franke-Fayard B, Currà C, Siden-Kiamos I, Hanssen E, Grasso F, Superti F, Pace T, Fratini F, Janse CJ, Ponzi M. Distinct properties of the egress-related osmiophilic bodies in male and female gametocytes of the rodent malaria parasite Plasmodium berghei. *Cellular microbiology* 2014;Epub 2014 Sep 29:http://dx.doi.org/10.1111/cmi.12370.

Olivieri A, Radetti G, Medda E, Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Incidence of congenital hypothyroidism in the Autonomous Province of Bolzano: benefit of increased iodine intake. *Journal of endocrinological investigation* 2014;Epub 2014 Nov 18:http://dx.doi.org/10.1007/s40618-014-0206-2.

Orru C, Bongianni M, Tonoli G, Ferrari S, Hughson A, Groveman B, Fiorini M, Pocchiari M, Monaco S, Caughey B, Zanusso G. A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. *New England journal of medicine* 2014;371(6):519-525.

Ortona E, Maselli A, Delunardo F, Colasanti T, Giovannetti A, Pierdominici M. Relationship between redox status and cell fate in immunity and autoimmunity. *Antioxidants & redox signaling* 2014;21(1):103-122.

Ortona E, Matarrese P, Malorni W. Taking into account the gender issue in cell death studies. *Cell death and disease* 2014;5:e1121.

Ortona E, Pierdominici M, Berstein L. Autoantibodies to estrogen receptors and their involvement in autoimmune diseases and cancer. *Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2014;144(Part B):260–267.

Ortuso F, Alcaro S, Menta S, Fioravanti R, Cirilli R. A chromatographic and computational study on the driving force operating in the exceptionally large enantioseparation of N-thiocarbamoyl-3-(4'-biphenyl)-5-phenyl-4,5-dihydro-(1H) pyrazole on a 4-methylbenzoate cellulose-based chiral stationary phase. *Journal of chromatography A* 2014;1324:71-77.

Orzella L, Chini F, Pezzotti P, Nardelli M. Antibiotic prescriptions in the paediatric population in the Lazio Region of Italy: association with children's and physician's characteristics. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità* 2014;26(5):507-517.

Paciaroni K, Lucarelli G, Martelli F, Migliaccio AR, von Lindern M, Borg J, Gillemans N, van Dijk TB, Philipsen S. Transfusion-independent ß°-thalassemia after bone marrow transplantation failure: proposed involvement of high parental HbF and an epigenetic mechanism. *American journal of blood research* 2014;4(1):27-32.

Pacifici R, Gori P, Martucci L, Pichini S. Considerazioni sulle matrici biologiche idonee alla valutazione dell' "attualità d'uso di sostanze illecite" ai fini degli articoli 186 e 187 del nuovo Codice della Strada. *Biochimica clinica* 2014;38(1):27-31.

Pacifici R. Gli aspetti farmacotossicologici del doping. *Rivista italiana di medicina legale e del diritto in campo sanitario* 2014;361(1):159-165.

Paglieri F, Addessi E, De Petrillo F, Laviola G, Mirolli M, Parisi D, Petrosino G, Ventricelli M, Zoratto F, Ventricelli M, Adriani W. Nonhuman gamblers: lessons from rodents, primates, and robots. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2014;8:33.

Pallagrosi M, Fonzi L, Picardi A, Biondi M. Assessing clinician's subjective experience during interaction with patients. *Psychopathology* 2014;47(2):111-118.

Palma A, Grande S, Luciani AM, Rosi A, Biffoni M, Ricci Vitiani L, Runci D, Pallini R, Viti V, Guidoni L. NMR spectroscopy identifies two subtypes with different metabolic profiles in stem-like cells from Glioblastoma multiforme [abstract]. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2014;22:1081.

Palombi L, Galluzzo MC, Pirillo MF, Liotta G, Andreotti M, Jere H, Sagno J, Luhanga R, Mancinelli S, Ceffa S, Amici R, Marazzi MC, Vella S, Giuliano M. Viro-immunological response and emergence of resistance in HIV-infected women receiving combination antiretroviral regimens for the prevention of mother-to-child transmission in Malawi. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2014;69(3):749–752.

Pantchev N, Broglia A, Paoletti B, Vrhovec GM, Bertram A, Nöckler K, Cacciò SM. Occurrence and molecular typing of Giardia isolates in pet rabbits, chinchillas, guinea pigs and ferrets collected in Europe during 2006–2012. *Veterinary record* 2014;175(1):18.

Parisi P, Vanacore N, Belcastro V, Carotenuto M, Del Giudice E, Marianni R, Papetti L, Pavone P, Savasta S, Striano P, Toldo I, Tozzi E, Verrotti A, Raucci U, Pediatric Headache Commission of Società Italiana di Neurologia Pediatrica (SINP).. Clinical guidelines in pediatric headache: evaluation of quality using the AGREE II instrument. *Journal of headache and pain* 2014;15:57.

Pasetto R, Comba P, Marsili D, Terracini B. Asbestos-related burden of disease in Latin American countries [abstract]. *Environmental health perspectives* 2014;(Abstract No. 2348):ID:P3-737.

Pasetto R, Terracini B, Marsili D, Comba P. Occupational burden of asbestos-related cancer in Argentina, Brazil, Colombia, and Mexico. *Annals of global health* 2014;80(4):263-268.

Passeri D, Dong C, Reggente M, Barteri M, Scaramuzzo F, De Angelis F, Marinelli F, Antonelli F, Rinaldi F, Marianecci C, Carafa M, Sorbo A, Sordi D, Arends I, Rossi M. Magnetic force microscopy: quantitative issues in biomaterials. *Biomatter* 2014;4:e29507.

Passoni S, Moroni L, Toraldo A, Mazzà MT, Bertolotti G, Vanacore N, Bottini G. Cognitive behavioral group intervention for Alzheimer caregivers. *Alzheimer disease and associated disorders* 2014;28(3):275-282.

Pastorelli AA, Campanella L, Coppa A, Stacchini P. Exposure to cadmium and lead in an agropastoral Iron Age population. *International journal of osteoarchaeology* 2014;Epub 2014 Apr 11:http://dx.doi.org/10.1002/oa.2403.

Pastorelli AA, Stacchini P, Olivieri A. Daily iodine intake and the impact of salt reduction on iodine prophylaxis in the Italian population. *European journal of clinical nutrition* 2014;Epub 2014 Oct 8:http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2014.206.

Paton NI, Kityo C, Hoppe A, Reid A, Kambugu A, Lugemwa A, et al, Giuliano M, Floridia M, EARNEST Trial Team. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *New England journal of medicine* 2014;371(3):234-247.

Patriarca M. TrainMiC. La formazione in metrologia in chimica. *Alimenti & bevande: igiene, sicurezza, controlli* 2014;16(2):56-59.

Pauletti C, Mannarelli D, Locuratolo N, Vanacore N, De Lucia MC, Fattapposta F. Mismatch negativity in essential tremor: role of age at onset in pre-attentive auditory discrimination. *Clinical neurophysiology* 2014;125(4):708-714.

Pegna ZA, Francescangeli F, Contavalli P, Zapparelli G, Apuzzo T, Eramo A, Baiocchi M, De Angelis ML, Biffoni M, Sette G, Todaro M, Stassi G, De Maria R. Elimination of quiescent/slow-proliferating cancer stem cells by Bcl-XL inhibition in non-small cell lung cancer. *Cell death and differentiation* 2014;21(12):1877-1888.

Pellegrinelli L, Primache V, Fiore L, Amato C, Fiore S, Bubba L, Pariani E, Amendola A, Barbi M, Binda S. Surveillance of acute flaccid paralysis (AFP) in Lombardy, Northern Italy, from 1997 to 2011 in the context of the national AFP surveillance system. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2014;11(1):e36164.

Pellegrini M, De Orsi D, Guarino C, Rotolo MC, Di Giovannandrea R, Pacifici R, Pichini S. Ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry measurement of caffeine in caffeine-laced pants and in urine and skin of a pants user. *Cosmetics* 2014;1(2):82-93.

Pendolino V, Bagetta V, Ghiglieri V, Del Papa G, Sgobio C, Morelli E, Poggini S, Branchi I, Latagliata EC, Pascucci T, Puglisi Allegra S, Calabresi P, Picconi B. l-DOPA reverses the impairment of Dentate Gyrus LTD in experimental parkinsonism via ß-adrenergic receptors. *Experimental neurology* 2014;261:377-385.

Pérez-Sancho M, Adone R, García-Seco T, Tarantino M, Diez-Guerrier A, Drumo R, Francia M, Domínguez L, Pasquali P, Álvarez J. Evaluation of the immunogenicity and safety of Brucella melitensis B115 vaccination in pregnant sheep. *Vaccine* 2014;32(16):1887-1881.

Perra A. L'epidemiologia applicata: passato e futuro. Nota editoriale [editorial]. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(12):iv.

Perseghin P, Marchetti M, Pierelli L, Olivieri A, Introna M, Lombardini L, Accorsi P, Petrini C, Risso M, Bosi A, Società italiana di emaferesi e manipolazione cellulare (SIDEM), Gruppo italiano trapianti midollo osseo (GITMO), Centro nazionale trapianti (CNT). A policy for the disposal of autologous hematopoietic progenitor cells: report form an Italian consensus panel. *Transfusion* 2014;54:2353-2360.

Pesciaroli M, Álvarez J, Boniotti MB, Cagiola M, Di Marco V, Marianelli C, Pacciarini ML. Tuberculosis in domestic animal species. *Research in veterinary science* 2014;

Petrini C, Alleva E. Incidental findings, genetic screening and the challenge of personalisation. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(4):312-316.

Petrini C. Blood and blood-associated symbols: some ethical and legal considerations [editorial]. *Blood transfusion* 2014;12(1):10-13.

Petrini C. Confini sfumati. Per un ritorno all'etica clinica. *L'Osservatore romano* 2014;28 ago,154(194):5.

Petrini C. Dal laboratorio alla corsia (e ritorno). Percorsi e cautele della ricerca in medicina. *L'Osservatore romano* 2014;26 Lug,154(169):5.

Petrini C. Donate e moltiplicatevi. Per una storia medica e sociale del sangue. *L'Osservatore romano* 2014;29 Ott,154(247):4.

Petrini C. Ethical and legal aspects of refusal of blood transfusions by Jehovah's Witnesses, with particular reference to Italy. *Blood transfusion* 2014;12(1 Suppl):s395-s401.

Petrini C. Etica trasversale. Ricerca biomedica e interdisciplinarità. *L'Osservatore romano* 2014;7 Ott,154(228):4.

Petrini C. From bench to bedside and to health policies (and back): ethics in translational research. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(1):62-66.

Petrini C. From the law of European Delegation to the legislative decree on experiments with animals: consequences for biomedical research. *Clinica terapeutica* 2014;165(5):e373-375.

Petrini C. Giusto equilibrio. La delicata gestione delle priorità nel trattare i pazienti. *L'Osservatore romano* 2014;27 nov,154(271):4.

Petrini C. Helsinki 50 years on [editorial]. *Clinica terapeutica* 2014;165(4):123-125.

Petrini C. On the minimal risk threshold in research with children: "substantive goods" and other criteria. *American journal of bioethics* 2014;14(9):23-24.

Petrini C. Per non soffrire come un cane. Etica e sperimentazione sugli animali. *L'Osservatore romano* 2014;17 Dic,154(287):4.

Petrini C. Procedures for the ethical review of public health surveillance protocols. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(1):1-3.

Petrini C. Production of plasma-derived medicinal products: ethical implications for blood donation and donors. *Blood transfusion* 2014;12(1 Suppl):s389-s394.

Petrini C. Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use: an overview. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(4):317-321.

Petrini C. Regulatory policies in paediatric research: how armonized are the ethical principles? *Clinica terapeutica* 2014;165(1):e64-e69.

Petrini C. Salutari ramificazioni. Un documento dell'Unesco sui temi bioetici. *L'Osservatore romano* 2014;5 Giu,154(126):5.

Petrini C. Screening neonatali e "diritto di sapere": alcuni spunti di etica. *Igiene e sanità pubblica* 2014;70(4):399-407.

Petrini C. Se si altera l'alfabeto della vita. *L'Osservatore romano* 2014;9 Mag,154(104):5.

Petrini C. Some comments on the new regulations governing Ethics Committees in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(2):160-162.

Petrini C. Some considerations on integrity in scientific research. *Clinica terapeutica* 2014;165(2):e186-e190.

Petrini C. Strategia globale contro il traffico di organi. La convenzione adottata dal Consiglio d'Europa. *L'Osservatore romano* 2014;19 Lug,154(163):2.

Petrini C. Sul pendolo della bioetica. Oscillazioni emotive nelle leggi sulla medicina. *L'Osservatore romano* 2014;15 nov,154(261):5.

Petrini C. Sulla sperimentazione pediatrica. I bambini non sono piccoli adulti. *L'Osservatore romano* 2014;6 Set,154(202):5.

Petrini C. Umbilical cord blood banking: from personal donation, to international public registries to global bioeconomy. Journal of blood medicine 2014;5:87-97.

Petrini C. Una strada per la medicina. Mezzo secolo dopo la Dichiarazione di Helsinki. *L'Osservatore romano* 2014;28 Giu,154(145):5.

Petrone L, Vanini V, Petruccioli E, Ettorre GM, Busi Rizzi E, Schininà V, Girardi E, Ludovisi A, Gómez-Morales MA, Pozio E, Teggi A, Goletti D. IL-4 specific-response in whole blood associates with human Cystic Echinococcosis and cyst activity. *Journal of infection* 2014;Epub 2014 Oct 22:http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2014.10.009.

Petrucci F, Tromba L, Majorani C, D'Ilio S, Violante N, Blasi S, Russo G, Berni A, Senofonte O. Blood trace elements in abdominal aortic aneurysm (AAA): a pilot study on pre and post variation after endovascular aortic repair (EVAR). *Trace elements and electrolytes* 2014;31(4):160-165.

Picardi A, Gaetano P. Psychotherapy of mood disorders. *Clinical practice and epidemiology in mental health* 2014;10:140-158.

Picardi A, Lega I, Candini V, Dagani J, Iozzino L, de Girolamo G. Monitoring and evaluating the Italian mental health system. The Progetto Residenze study and beyond. *Journal of nervous and mental disease* 2014;202(6):451-459.

Picardi A, Tarolla E, de Girolamo G, Gigantesco A, Neri G, Rossi E, Biondi M, Gruppo di Lavoro PRISM. Valutare l'attività delle strutture ospedaliere e residenziali dei DSM: gli indicatori PRISM (Process Indicator System for Mental Health). *Rivista di psichiatria* 2014;49(6):265-272.

Picardi A. Teoria dell'attaccamento e medicina psicosomatica. *Attaccamento e sistemi complessi* 2014;1(1):65-76.

Piccaro G, Pietraforte D, Giannoni F, Mustazzolu A, Fattorini L. Rifampin induces formation of hydroxyl radical in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014;58(12):7527-7533.

Piccinini V, Facco G, Catalano L, Pupella S, Grazzini G. Donatori first time e repeat tested in Italia. Anni 2009-2012 [abstract]. *Blood transfusion* 2014;12(4 Suppl):s796.

Pichini S, Garcia-Algar O, Alvarez A, Gottardi M, Marchei E, Svaizer F, Pellegrini M, Rotolo MC, Pacifici R. Assessment of unsuspected exposure to drugs of abuse in children from a Mediterranean city by hair testing. *International journal of environmental research and public health* 2014;11(2):2288-2298.

Pichini S, García-Algar O, Alvarez A, Mercadal M, Mortali C, Gottardi M, Svaizer F, Pacifici R. Pediatric exposure to drugs of abuse by hair testing: monitoring 15 years of evolution in Spain. *International journal of environmental research and public health* 2014;11(8):8267-8275.

Pichini S, García-Algar O. Consumo de tabaco durante la gestación [editorial]. *Medicina clinica* 2014;143(2):70-71.

Pichini S, Gottardi M, Marchei E, Svaizer F, Pellegrini M, Rotolo MC, Algar OG, Pacifici R. Rapid extraction, identification and quantification of drugs of abuse in hair by immunoassay and ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2014;52(5):679-686.

Pichini S, Marchei E, García-Algar O, Gomez A, Di Giovannandrea R, Pacifici R. Ultra-high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of hallucinogenic drugs in hair of psychedelic plants and mushrooms consumers. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2014;100:284-289.

Pichini S, Morini L, Pacifici R, Tuyay J, Rodrigues W, Solimini R, Garcia-Algar O, Ramis J, Moore C. Development of a new immunoassay for the detection of ethyl glucuronide (EtG) in meconium: validation with authentic specimens analyzed using LC-MS/MS. Preliminary results. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2014;52(8):1179-1185.

Pichini S, Rotolo MC, García J, Girona N, Leal L, García-Algar O, Pacifici R. Neonatal withdrawal syndrome after chronic maternal consumption of 4-methylethcathinone. *Forensic science international* 2014;245:e33-e35.

Piconese S, Timperi E, Pacella I, Schinzari V, Tripodo C, Rossi M, Guglielmo N, Mennini G, Grazi GL, Di Filippo S, Brozzetti S, Fazzi K, Antonelli G, Lozzi MA, Sanchez M, Barnaba V. Human OX40 tunes the function of regulatory T cells in tumor and non-tumor areas of HCV-infected liver tissue. *Hepatology* 2014;60(5):1494-1507.

Pierdominici M, Barbati C, Vomero M, Locatelli SL, Carlo-Stella C, Ortona E, Malorni W. Autophagy as pathogenic mechanism and drug target in lymphoproliferative disorders. *FASEB journal* 2014;28(2):524-535.

Pierdominici M, Maselli A, Cecchetti S, Tinari A, Mastrofrancesco A, Alfè M, Gargiulo V, Beatrice C, Di Blasio G, Carpinelli G, Ortona E, Giovannetti A, Fiorito S. Diesel exhaust particle exposure *in vitro* impacts T lymphocyte phenotype and function. *Particle and fibre toxicology* 2014;11(1):74.

Pietraforte D, Gambardella L, Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Villani A, Del Principe D, Malorni W, Straface E. Platelets in Kawasaki patients: two different populations with different mitochondrial functions [letter]. *International journal of cardiology* 2014;172(2):526-528.

Pietraforte D, Gambardella L, Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Viora M, Villani A, Del Principe D, Malorni W, Straface E. Red blood cells as bioindicators of cardiovascular risk in Kawasaki disease: a case report [letter]. *International journal of cardiology* 2014;181C:311-313.

Pietraforte D, Malorni W. Focusing at the double edged sword of redox imbalance: signals for cell survival or signals for cell death? *Antioxidants & redox signaling* 2014;21(1):52-55.

Pietraforte D, Vona R, Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Villani A, Del Principe D, Straface E. Redox control of platelet functions in physiology and pathophysiology. *Antioxidants & redox signaling* 2014;21(1):177-193.

Pimentel de Araujo F, D'Ambrosio F, Camilli R, Fiscarelli E, Di Bonaventura G, Baldassarri L, Visca P, Pantosti A, Gherardi G. Characterization of Streptococcus pneumoniae clones from paediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of medical microbiology* 2014;63(Pt 12):1704-1715.

Pinti M, Cevenini E, Nasi M, De Biasi S, Salvioli S, Monti D, Benatti S, Gibellini L, Cotichini R, Stazi MA, Trenti T, Franceschi C, Cossarizza A. Circulating mitochondrial DNA increases with age and is a familiar trait: implications for "inflamm-aging". *European journal of immunology* 2014;44(5):1552-1562.

Pirastu R, Comba P, Conti S, Iavarone I, Fazzo L, Pasetto R, Zona A, Crocetti E, Ricci P, Gruppo di lavoro SENTIERI, ed. SENTIERI - mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri nei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche. *Epidemiologia & prevenzione* 2014;38(2, 1 Suppl):1-170.

Pirastu R, Ricci P, Comba P, Bianchi F, Biggeri A, Conti S, Fazzo L, Forastiere F, Iavarone I, Martuzzi M, Musmeci L, Pasetto R, Zona A, Crocetti E. SENTIERI - mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri nei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche: discussione e conclusioni. *Epidemiologia & prevenzione* 2014;38(2, 1 Suppl):125-133.

Pisanu ME, Ricci A, Paris L, Surrentino E, Liliac L, Bagnoli M, Canevari S, Mezzanzanica D, Podo F, Iorio E, Canese R. Monitoring response to cytostatic cisplatin in a HER2(+) ovary cancer model by MRI and *in vitro* and *in vivo* MR spectroscopy. *British journal of cancer* 2014;110(3):625-635.

Pitidis A, Fondi G, Giustini M, Longo E, Balducci G, Gruppo di lavoro SINIACA. Il sistema SINIACA-IDB per la sorveglianza degli incidenti. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(2):11-16.

Platonov AE, Tolpin VA, Gridneva KA, Titkov AV, Platonova OV, Kolyashnikova NM, Busani L, Rezza G. The incidence of West Nile disease in Russia in relation to climatic and environmental factors. *International journal of environmental research and public health* 2014;11(2):1211-1232.

Pluchino V, Rosi L. Laboratorio congiunto PENTA: cooperazione scientifica e tecnologica tra Italia e Israele. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(3):8-10.

Poltronieri E, De Castro P. Gli open data della ricerca in biomedicina: accesso, barriere e condivisione. *Bibliotime* 2014;17(3):1-10.

Pompili M, Vichi M, Innamorati M, Lester D, Yang B, De Leo D, Girardi P. Suicide in Italy during a time of economic recession: some recent data related to age and gender based on a nationwide register study. *Health and social care in the community* 2014;22(4):361-367.

Pomponi M, Loria G, Salvati S, Di Biase A, Conte GL, Villella C, Righino E, Ciciarelli C, Bria P, La Torre G, Janiri L, Pomponi MFL, Bentivoglio AR. DHA effects in Parkinson disease depression. *Basal ganglia* 2014;4:61-66.

Pomponio G, Savary CC, Parmentier C, Bois FY, Guillouzo A, Romanelli L, Richert L, Di Consiglio E, Testai E. *In vitro* kinetics of amiodarone and its major metabolite in two human liver cell models after acute and repeated treatments. *Toxicology in vitro* 2014;Epub 2014 Dec 26:http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2014.12.012.

Ponterio E, Di Bartolo I, Orrù G, Liciardi M, Ostanello F, Ruggeri FM. Detection of serum antibodies to hepatitis E virus in domestic pigs in Italy using a recombinant swine HEV capsid protein. *BMC Veterinary research* 2014;10:33.

Ponticelli GS, Colone M, Rago I, Calcabrini A, Sarto MS, Stringaro A. Nel mondo delle nanoparticelle: la tossicità delle nanostrutture di grafene. *Biologi italiani* 2014;44(7-8):41-47.

Pouokam GB, Ajaezi GC, Mantovani A, Orisakwe OE, Frazzoli C. Use of Bisphenol A-containing baby bottles in Cameroon and Nigeria and possible risk management and mitigation measures: community as milestone for prevention. *Science of the total environment* 2014;481:296-302.

Pouokam GB, Ajaezi GC, Proietti I, Mantovani A, Orisakwe OE, Frazzoli C. Lo smercio in Africa di prodotti vietati: una recente inchiesta pilota sui biberon. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(9):11-13.

Principe R, Paone G, Damante S, Fuselli S, Palermo P, De Marchis L, Massafra S, Zuccaro P. Implementation of smoking ban: a survey in a public hospital setting. *European journal of public health* 2014;24(3):469-471.

Profumo E, Buttari B, Saso L, Riganò R. Pleiotropic effects of statins in atherosclerotic disease: focus on the antioxidant activity of atorvastatin. *Current topics in medicinal chemistry* 2014;14(22):2542-2551.

Proietti I, Frazzoli C, Mantovani A. Identification and management of toxicological hazards of street foods in developing countries. *Food and chemical toxicology* 2014;63:143-152.

Proietti OM, Ceci C, Laviola G, Macrì S. A behavioural test battery to investigate tic-like symptoms, stereotypies, attentional capabilities, and spontaneous locomotion in different mouse strains. *Behavioural brain research* 2014;267:95-105.

Punzi P, De Santis S, Giordano C, Diociaiuti M, Novelli F, Masci G, Scipioni A. Bioinspired nanotubes from self-assembly of a linear L,D -oligopeptide-poly(ethylene glycol) conjugate. *Macromolecular chemistry and physics* 2014;http://dx.doi.org/10.1002/macp.201400471.

Pupella S, Pisani G, Cristiano KV, Catalano L, Grazzini G. Update on West Nile virus in Italy [letter]. *Blood transfusion* 2014;12(4):626-627.

Pupella S, Vaglio S, Bianchi M, Rebulla P, Grazzini G. Produzione di un nuovo emocomponente per uso non trasfusionale: il gel piastrinico da sangue di cordone ombelicale (CBPG) [abstract]. *Blood transfusion* 2014;12(4 Suppl):s830-s831.

Pupella S. I dati SISTRA [abstract]. *Blood transfusion* 2014;12(4 Suppl):s700-s701.

Puzelli S, Rossini G, Facchini M, Vaccari G, Di Trani L, Di Martino A, Gaibani P, Vocale C, Cattoli G, Bennett M, McCauley JW, Rezza G, Moro ML, Rangoni R, Finarelli AC, Landini MP, Castrucci MR, Donatelli I, Influenza Task Force. Human infection with highly pathogenic A(H7N7) avian influenza virus, Italy, 2013. *Emerging infectious diseases* 2014;20(10):1741-1745.

Quadrini F, Bellisario D, Ferrari D, Santo L, Santarsiero A. Numerical simulation of laser forming of aluminum sponges: effect of temperature and heat treatments. *Key engineering materials* 2014;611-612:731-738.

Quarchioni E, Ferrante G, Minardi V, Possenti V, Masocco M, Salmaso S, Gigantesco A, Gruppo tecnico PASSI. Forte associazione fra depressione e svantaggio socioeconomico negli italiani. *Epidemiologia & prevenzione* 2014;38(1):62.

Rafaniello C, Lombardo FL, Ferrajolo C, Sportiello L, Parretta E, Formica R, Potenza S, Rinaldi B, Irpino A, Raschetti R, Vanacore N, Rossi F, Capuano A. Predictors of mortality in atypical antipsychotics-treated community dwelling elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: a prospective population-based cohort study fron Italy. *European journal of clinical pharmacology* 2014;70(2):187-195.

Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina J, George EC, Antinori A, Arribas JR, Grarup J, Hudson F, Schwimmer C, Saillard J, Wallet C, Jansson PO, Allavena C, Van Leeuwen R, Delfraissy J, Vella S, Chêne G, Pozniak A, NEAT001/ANRS143 Study Group. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 weeks results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2014;S0140-6736(14)61170-3.

Raucci U, Vanacore N, Cecchetti C, Russo MS, Rossi R, Pirozzi N. Transient cardiac effect in a child with acute cholinergic syndrome due to rivastigmine poisoning. *Journal of emergency medicine* 2014;47(1):21-25.

Raule N, Sevini F, Li S, Barbieri A, Tallaro F, Lomartire L, Vianello D, Montesanto A, Moilanen JS, Bezrukov V, Blanché H, Hervonen A, Christensen K, Deiana L, Gonos ES, Kirkwood TBL, Kristensen P, Leon A, Pelicci PG, Poulain M, Rea IM, Remacle J, Robine JM, Schreiber S, Sikora E, Slagboom PE, Spazzafumo L, Stazi MA, Toussaint O, Vaupel JW, Rose G, Majamaa K, Perola M, Johnson TE, Bolund L, Yang H, Passarino G, Franceschi C. The co-occurrence of mtDNA mutations on different oxidative phosphorylation subunits, not detected by haplogroup analysis, affects human longevity and is population specific. *Aging cell* 2014;13(3):401-407.

Reale L, Clavenna A, Panei P, Bonati M. More and better should be done to guarantee evidence-based management of ADHD in children across Europe [letter]. *European journal of pediatrics* 2014;173(4):549.

Reboredo-Fernández A, Gómez-Couso H, Martínez-Cedeira JA, Cacciò SM, Ares-Mazás E. Detection and molecular characterization of Giardia and Cryptosporidium in common dolphins (Delphinus delphis) stranded along the Galician coast (Northwest Spain). *Veterinary parasitology* 2014;202(3-4):132-137.

Rehm J, Anderson P, Gual A, Kraus L, Marmet S, Nutt DJ, Room R, Samokhvalov AV, Scafato E, Shield KD, Trapencieris M, Wiers RW, Gmel G. The tangible common denominator of substance use disorders. A reply to commentaries to Rehm et al. (2013a) [letter]. *Alcohol and alcoholism* 2014;49(1):118-122.

Remoli ME, Fortuna C, Marchi A, Bucci P, Argentini C, Bongiorno G, Maroli M, Gradoni L, Gramiccia M, Ciufolini MG. Viral isolates of a novel putative Phlebovirus in Marche region of Italy. *American journal of tropical medicine and hygiene* 2014;90(4):760–763.

Renna G, Carannante A, Stefanelli P, Gruppo di studio per l'antibiotico-resistenza in gonococco. Neisseria gonorrhoeae antibiotico-resistente: risultati del biennio 2012-2013. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(3):11-15.

Rezza G, El-Sawaf G, Faggioni G, Vescio MF, Al Ameri R, De Santis R, Helaly G, Pomponi A, Metwally D, Fantini M, Qadi H, Ciccozzi M, Lista F. Co-circulation of Dengue and Chikungunya viruses, Al Hudaydah, Yemen, 2012. *Emerging infectious diseases* 2014;20(8):1343-1346.

Rezza G. Dengue and chikungunya: long-distance spread and outbreaks in naïve areas. *Pathogens and global health* 2014;108(8):349-355.

Rezza G. Ebola: when a nightmare becomes reality [editorial]. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(4):307-308.

Riccardo F, Shigematsu M, Chow C, McKnight CJ, Linge J, Doherty B, Dente MG, Declich S, Barker M, Barboza P, Vaillant L, Donachie A, Mawudeku A, Blench M, Ray A. Interfacing a biosurveillance portal and an international network of institutional analysts to detect biological threats. *Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice and science* 2014;12(6):325-336.

Ricceri L, Catania MV, Bardoni B. Neural and behavioral biology of intellectual disability (ID) [editorial]. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2014;46(Pt 2):159-160.

Rinaldi S, Zangari P, Cotugno N, Manno EC, Brolatti N, Castrucci MR, Donatelli I, Rossi P, Palma P, Cagigi A. Antibody but not memory B-cell responses are tuned-down in vertically HIV-1 infected children and young individuals being vaccinated yearly against influenza. *Vaccine* 2014;32(6):657-663.

Ristori G, Romano S, Cannoni S, Tinelli E, Visconti A, Mendozzi L, Cecconi P, Lanzillo R, Quarantelli M, Buttinelli C, Gasperini C, Frontoni M, Coarelli G, Caputo D, Bresciamorra V, Vanacore N, Pozzilli C, Salvetti M. Effects of bacille Calmette-Guérin after the first demyelinating event in the CNS. *Neurology* 2014;82(1):41-48.

Rivabene R, Visentin S, Piscopo P, De Nuccio C, Crestini A, Svetoni F, Rosa P, Confaloni A. Thapsigargin affects presenilin-2 but not presenilin-1 regulation in SK-N-BE cells. *Experimental biology and medicine* 2014;239(2):213-224.

Rizzo S, Cirilli R, Pierini M. Chirality in the absence of rigid stereogenic elements: steric and electronic effects on the configurational stability of C3 symmetric residual tris-aryl phosphanes. *Chirality* 2014;26(10):601-606.

Rizzo S, Menta S, Faggi C, Pierini M, Cirilli R. Influence of the nature of alkyl substituents on the high-performance liquid chromatography enantioseparation and retention of new atropisomeric 1,1'-bibenzimidazole derivatives on amylose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) chiral stationary phase. *Journal of chromatography A* 2014;1363:128–136.

Rodriguez-Lazaro D, Gonzáles-García P, Delibato E, De Medici D, García-Gimeno RM, Valero A, Hernández M. Next day Salmonella spp. detection method based on real-time PCR for meat, dairy and vegetables food products. *International journal of food microbiology* 2014;184:113-120.

Rodriguez-Lazaro D, Gonzáles-García P, Gattuso A, Gianfranceschi MV, Hernández M. Reducing time in the analysis of Listeria monocytogenes in meat, dairy and vegetable products. *International journal of food microbiology* 2014;184:98-105.

Romano E, De Angelis F, Ulbrich L, De Jaco A, Fuso A, Laviola G. Nicotine exposure during adolescence: cognitive performance and brain gene expression in adult heterozygous reeler mice. *Psychopharmacology* 2014;231(8):1775-1787.

Romano E, De Angelis F, Ulbrich L, De Jaco A, Fuso A, Laviola G. Nicotine exposure during adolescence: cognitive performance and brain gene expression in adult heterozygous reeler mice. *Psychopharmacology* 2014;231(8):1775-1787.

Romano E, Ruocco LA, Nativio P, Lacivita E, Ajmone-Cat MA, Boatto G, Nieddu M, Tino A, Sadile AG, Minghetti L, Passarelli F, Leopoldo M, Laviola G, Adriani W. Modulatory effects following subchronic stimulation of brain 5-HT7-R system in mice and rats. *Reviews in the neurosciences* 2014;25(3):383-400.

Rosmini F. Attualità sul conflitto d'interesse nella ricerca sanitaria. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(7-8):11-13.

Rossi A, Michelini Z, Leone P, Borghi M, Blasi M, Bona R, Spada M, Grasso F, Gugliotta A, Klotman ME, Cara A, Negri DRM. Optimization of mucosal responses after intramuscular immunization with integrase defective lentiviral vector. *PLoS One* 2014;9(9):e107377.

Rossi AM, De Castro P. The publication metrics session at the EASE conference. *European science editing* 2014;40(3):74-75.

Rossi M, Cubadda F, Dini L, Terranova ML, Aureli F, Sorbo A, Passeri D. Scientific basis of nanotechnology, implications for the food sector and future trends. *Trends in food science and technology* 2014;40(2):127-148.

Rota MC, Caporali MG, Napoli C, Bella A, Giannitelli S, Scaturro M, Fontana S, Ricci ML. Rapporto annuale sulla legionellosi in Italia nel 2013. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(10):3-9.

Rota MC, Fontana S, Montaño-Remacha C, Scaturro M, Caporali MG, Vullo V, Scorzolini L, Ercole A, Ricci ML. Legionnaires' disease pseudoepidemic due to falsely positive urine antigen test results [letter]. *Journal of clinical microbiology* 2014;52(6):2279-2280.

Rotili D, Tarantino D, Nawrozkij MB, Babushkin AS, Botta G, Marrocco B, Cirilli R, Menta S, Badia R, Crespan E, Ballante F, Ragno R, Esté JA, Maga G, Mai A. Exploring the role of 2-Chloro-6-fluoro substitution in 2-alkylthio-6-benzyl-5-alkylpyrimidin-4(3H)-ones: effects in HIV-1-infected cells and in HIV1 reverse transcriptase enzymes. *Journal of medicinal chemistry* 2014;57(12):5212-5225.

Rotolo MC, Pellegrini M, Solimini R, Pichini S, Pacifici R. Smart drugs, le nuove droghe sul web: due casi di intossicazione acuta. *Biochimica clinica* 2014;38(3):268-271.

Ruggeri J, Pesciaroli M, Gaetarelli B, Scaglione Frine E, Pregel P, Ammendola S, Battistoni A, Bollo E, Alborali L, Pasquali P. Parenteral administration of attenuated Salmonella Typhimurium ?znuABC is protective against salmonellosis in piglets. *Vaccine* 2014;32(32):4032-4038.

Ruggieri A, Gambardella L, Maselli A, Vona R, Anticoli S, Panusa A, Malorni W, Matarrese P. Statin-induced impairment of monocyte migration is gender-related. *Journal of cellular physiology* 2014;229(12):1990-1998.

Ruocco LA, Romano E, Treno C, Lacivita E, Arra C, Gironi Carnevale UA, Travaglini D, Leopoldo M, Laviola G, Sadile AG, Adriani W. Emotional and risk seeking behavior after prepuberal subchronic or adult acute stimulation of 5-HT7-Rs in Naples High Excitability rats. *Synapse* 2014;68(4):159-167.

Ruocco LA, Treno C, Gironi Carnevale UA, Arra C, Boatto G, Nieddu M, Pagano C, Illiano P, Barbato F, Tino A, Carboni E, Laviola G, Lacivita E, Leopoldo M, Adriani W, Sadile AG. Prepuberal stimulation of 5-HT7-R by LP-211 in a rat model of hyper-activity and attention-deficit: permanent effects on attention, brain amino acids and synaptic markers in the fronto-striatal interface. *PLoS One* 2014;9(4):e83003.

Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A, Mastropasqua A, Merlo D, Bonini S. Systematic review of randomized clinical trials on topical cyclosporine A for the treatment of dry eye disease. *British journal of ophthalmology* 2014;98(8):1016-1022.

Salfa MC, Regine V, Ferri M, Suligoi B, Rete sentinella dei centri clinici e dei laboratori di microbiologia clinica per le infezioni sessualmente trasmesse. Le infezioni sessualmente trasmesse: i dati dei due sistemi di sorveglianza sentinella attivi in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(4):3-39.

Salvati S, Di Biase A. ?-3 polyunsaturated fatty acids on the prognosis of multiple sclerosis: the effect of eicosapentaenoic acid. *Journal of neurology & neurophysiology* 2014;S12:009.

Salvatore M, Amato A, Ferrari G, Ferrigno L, Toccaceli V, Cirilli N, Quattrucci S, Colombo C, Lucidi V, Stazi MA, Taruscio D. Italian cystic fibrosis patient registry: 2010 data [abstract]. *Rare diseases and orphan drugs* 2014;1(4 Suppl 4):55.

Sanchini A, Del Grosso M, Villa L, Ammendolia MG, Superti F, Monaco M, Pantosti A. Typing of Panton-Valentine leukocidin-encoding phages carried by methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus from Italy. *Clinical microbiology and infection* 2014;20(11):O840-O846.

Sannicolò F, Arnaboldi S, Benincori T, Bonometti V, Cirilli R, Dunsch L, Kutner W, Longhi G, Mussini PR, Panigati M, Pierini M, Rizzo S. Potential-driven chirality manifestations and impressive enantioselectivity by inherently chiral electroactive organic films. *Angewandte Chemie-international edition* 2014;53(10):2623-2627.

Sannicolò F, Mussini PR, Benincori T, Cirilli R, Abbate S, Arnaboldi S, Casolo S, Castiglioni E, Longhi G, Martinazzo R, Panigati M, Pappini M, Quartapelle Procopio E, Rizzo S. Inherently chiral macrocyclic oligothiophenes: easily accessible electrosensitive cavities with outstanding enantioselection performances. Chemistry - A *European journal* 2014;20(47):15261.

Sannicolò F, Mussini PR, Benincori T, Cirilli R, Abbate S, Arnaboldi S, Casolo S, Castiglioni E, Longhi G, Martinazzo R, Panigati M, Pappini M, Quartapelle Procopio E, Rizzo S. Inherently chiral macrocyclic oligothiophenes: easily accessible electrosensitive cavities with outstanding enantioselection performances. Chemistry - A *European journal* 2014;20(47):15298–15302.

Sanseverino I, Purificato C, Varano B, Conti L, Gessani S, Gauzzi MC. STAT3-silenced human dendritic cells have an enhanced ability to prime IFN? production by both aß and ?d T lymphocytes. *Immunobiology* 2014;219(7):503-511.

Sanseverino I, Rinaldi AO, Purificato C, Cortese A, Millefiorini E, Gessani S, Gauzzi MC. CCL2 induction by 1,25(OH)2D3 in dendritic cells from healthy donors and multiple sclerosis patients. *Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2014;144(Pt A):102-105.

Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleczek B, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Monnereau A, Osca-Gelis G, Visser O, De Angelis R, EUROCARE-5 Working Group. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EUROCARE-5, a population-based study. *Lancet oncology* 2014;15:931-942.

Santangelo C, Morano S, Varì R, Scazzocchio B, Filardi T, Fallarino M, Masella R. I polifenoli contenuti nell'olio di oliva determinano effetti positivi sul controllo metabolico e sull'infiammazione in soggetti con diabete di tipo 2 [abstract]. *Il Diabete* 2014;1(1 Suppl):42.

Santangelo C, Varì R, Scazzocchio B, Filesi C, Masella R. Management of reproduction and pregnancy complications in maternal obesity: Which role for dietary polyphenols? *BioFactors* 2014;40(1):79-102.

Santangelo C, Varì R, Scazzocchio B, Filesi C, Masella R. Management of reproduction and pregnancy complications in maternal obesity: which role for dietary polyphenols? *BioFactors* 2014;40(1):79-102.

Santilio A, Girolimetti S, Attard Barbini D. Estimation of the validation parameters for a fast analysis of herbicide residues by LC-MS/MS. Food additives & contaminants. Part A, *Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment* 2014;31(5):845-851.

Santilio A. Nicotine in wild mushrooms. Rapid determination by QuEChERS and LC/MS/MS technique [abstract]. *Pagine di micologia* 2014;37:157-162.

Santoro F, Podo F, Sardanelli F. MRI screening of women with hereditary predisposition to breast cancer: diagnostic performance and survival analysis. *Breast cancer research and treatment* 2014;147(3):685-687.

Sartor CD, Hause RH, Cacciari LP, Butugan MK, Watari R, Pássaro AC, Giacomozzi C, Sacco ICN. Effects of strengthening, stretching and functional training on foot function in patients with diabetic neuropathy: results of a randomized controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 2014;15:137.

Sawicka M, Bedini R, Wierzbicki PM, Pameijer CH. Interrupted orthodontic force results in less root resorption than continuous force in human premolars as measured by microcomputed tomography. *Folia histochemica et cytobiologica* 2014;52(4):289-296.

Sbrenni S, Chiapparelli A. Quality of service, safety and protection of privacy in hospital: a method for impact assessment of RFId technology in healthcare. *Working paper of public health* 2014;(14):1-23.

Sbrenni S, Chiapparelli A. Tecnologia RFId e sicurezza alimentare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(11):3-8.

Scafato E, Schulte B, Segura L, Anderson P. Developing evidence-based recommendations for practice: methodological considerations from BISTAIRS Project [abstract]. *Alcoholism and drug addiction* 2014;27(1 Suppl):60.

Scafato EP. L'alcoldipendenza in Italia: un peso sociale [editorial]. Alcologia 2014;18(Apr):8-12.

Scaravelli G, D'Aloja P, De Luca R, Spoletini R, Bolli S, Fiaccavento S, Speziale L, Vigiliano V. Analysis of ART procedures before (2007-2008) and after (2010-2011) the constitutional court change of Italian law on ART: records from the Italian assisted reproductive technologies register [abstract]. *Human reproduction* 2014;29(1 Suppl):i216-i217.

Scaravelli G, Vigiliano V, De Luca R, Spoletini R, Speziale L, Bolli S, Fiaccavento S, D'Aloja P. Low efficacy of H-IUI treatment cycles in women over forty years old: data from national Italian ART register 2005-2012 [abstract]. *Fertility and sterility* 2014;102(3, Suppl):e303.

Scavia G, Edefonti A, Vidal E, Emma F, Pecoraro C, Peruzzi L, Brigotti M, DePalo T, Caprioli A, Italian HUS Registry. Activities of the national registry of Hemolityc Uremic Syndrome (HUS) in Italy, 1988-2014 [abstract]. *Rare diseases and orphan drugs* 2014;1(4 Suppl 4):28.

Schaevits L, Berger-Sweeney J, Ricceri L. One-carbon metabolism in neurodevelopmental disorders: using broad-based nutraceutics to treat cognitive deficits in complex spectrum disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2014;46(Pt 2):270-284.

Schiavoni I, Fedele G, Quattrini A, Bianco M, Schnoeller C, Openshaw PJ, Locht C, Ausiello CM. Live attenuated B. pertussis BPZE1 rescues the immune functions of respiratory syncytial virus infected human dendritic cells by promoting Th1/Th17 responses. *PLoS One* 2014;9(6):e100166.

Schilter B, Benigni R, Boobis AR, Chiodini A, Cockburn A, Cronin MTD, Lo Piparo E, Modi S, Thiel A, Worth AP. Establishing the level of safety concern for chemicals in food without the need for toxicity testing. *Regulatory toxicology and pharmacology* 2014;68(2):275-296.

Sciahbasi A, Rizzello V, Gonzini L, Giampaoli S, Greco C, Di Pasquale G, Mureddu GF, Di Chiara A, Lioy E, Boccanelli A. Chronic aspirin and statin therapy in patients with impaired renal function and acute coronary syndromes: results from the IN-ACS outcome registry. *European journal of preventive cardiology* 2014;21(2):214-221.

Sciaraffia E, Riccomi A, Lindstedt R, Gesa V, Cirelli E, Patrizio M, De Magistris MT, Vendetti S. Human monocytes respond to extracellular cAMP through A2A and A2B adenosine receptors. *Journal of leukocyte biology* 2014;96(1):113-122.

Seccareccia F, D'Errigo P, Tamburino C, Santoro G, Santini F, Covello DR, OBSERVANT Research Group. Short and mid term comparative effectiveness of TAVR *vs* SAVR in a real world setting: results from the Italian OBSERVANT Study [abstract]. *European heart journal* 2014;35(1 Suppl):890.

Semproni M, Briancesco R, Gianfranceschi G, Giampaoli S, Paradiso R, Romano Spica V, Valeriani F, Bonadonna L. Confronto di metodi colturali per il rilevamento di Pseudomonas aeruginosa: il metodo di riferimento UNI EN ISO 16266 e il metodo alternativo Pseudalert®. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità* 2014;26(1):110-118.

Serafini B, Stigliano E, Rosicarelli B, Aloisi F. Epstein-Barr virus in central nervous system and cervical lymph node of a case with primary progressive multiple sclerosis. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2014;73(7):729-731.

Settimi L, Davanzo F, Cossa L, Urbani E, Giordano F, Milanesi G. Surveillance of biocide-related toxic exposures in Italy [abstract]. *Clinical toxicology* 2014;52(4 Suppl 1):335-336.

Settimo G, D'Alessandro D. Orientamenti normativi comunitari sulla qualità dell'aria indoor: quali proposte per l'Italia. *Epidemiologia & prevenzione* 2014;38(6, 2 Suppl):36-41.

Sforza F, Nicoli F, Gallerani E, Finessi V, Reali E, Cafaro A, Caputo A, Ensoli B, Gavioli R. HIV-1 Tat affects the programming and functionality of human CD8+ T cells by modulating the expression of T-box transcription factors. *AIDS* 2014;28(12):1728-1738.

Sgarbanti M, Marsili G, Remoli AL, Stellacci E, Mai A, Rotili D, Perrotti E, Acchioni C, Orsatti R, Iraci N, Ferrari M, Borsetti A, Hiscott J, Battistini A. I?B Kinase {varepsilon} Targets Interferon Regulatory Factor 1 in Activated T Lymphocytes. *Molecular and cellular biology* 2014;34(6):1054-1065.

Sgarbi G, Matarrese P, Pinti M, Lanzarini C, Ascione B, Gibellini L, Dika E, Patrizi A, Tommasino C, Capri M, Cossarizza A, Baracca A, Lenaz G, Solaini G, Franceschi C, Malorni W, Salvioli S. Mitochondria hyperfusion and elevated autophagic activity are key mechanisms for cellular bioenergetic preservation in centenarians. *Aging* 2014;6(4):296-310.

Shi H, Bazzi M, Beer G, Berucci C, Bragadireanu AM, Cargnelli M, Curceanu C, d'Uffizi A, Fiorini C, Ghio F, Guaraldo C, Hayano RS, Iliescu MA, Ishiwatari T, Iwasaki M, Kienle P, Levi Sandri P, Marton J, Okada S, Pietreanu D, Piscicchia K, Ponta T, Quaglia R, Romero Vidal A, Sbardella E, Scordo A, Sirghi DL, Sirghi F, Tatsuno H, Vásquez Doce O, Widmann E, Zmeskal J. The yield of kaonic hydrogen X-rays in the SIDDHARTA experiment. *EPJ web of conferences* 2014;66:09016.

Sicurella M, Nicoli F, Gallerani E, Volpi I, Berto E, Finessi V, Destro F, Manservigi R, Cafaro A, Ensoli B, Caputo A, Gavioli R, Marconi P. An attenuated Herpes Simplex virus type 1 (HSV1) encoding the HIV-1 Tat protein protects mice from a deadly mucosal HSV1 challenge. *PLoS One* 2014;9(7):e10084.

SIDDHARTA Collaboration, Bazzi M, Beer G, Berucci C, Bragadireanu AM, Cargnelli M, Curceanu C, d'Uffizi A, Fiorini C, Ghio F, Guaraldo C, Hayano RS, Iliescu MA, Ishiwatari T, Iwasaki M, Levi Sandri P, Marton J, Okada S, Pietreanu D, Ponta T, Quaglia R, Romero Vidal A, Sbardella E, Scordo A, Shi H, Sirghi DL, Sirghi F, Tatsuno H, Vásquez Doce O, Wünschek B, Widmann E, Zmeskal J. L-series X-ray yields of kaonic 3He and 4He atoms in gaseous targets. *European physical journal* A 2014;50:91.

Signore M, Pelacchi F, Di Martino S, Runci D, Biffoni M, Giannetti S, Morgante L, De Majo M, Petricoin EF, Stancato L, Larocca LM, De Maria R, Pallini R, Vitiani LR. Combined PDK1 and CHK1 inhibition is required to kill glioblastoma stem-like cells *in vitro* and *in vivo*. *Cell death and disease* 2014;5:e1223.

Sinagra JLM, Kanitz EE, Cerocchi C, Cota C, Fantetti O, Prignano G, Donati P, Tortoli E, D'Ancona F, Capitanio B. Mycobacterium abscessus hand-and-foot disease in children: rare or emerging disease? *Pediatric dermatology* 2014;31(3):292-297.

Sistigu A, Yamazaki T, Vacchelli E, Chaba K, Enot DP, Adam J, et al, Belardelli F, Bracci L, La Sorsa V, Sestili P, Urbani F, Proietti E. Cancer cell–autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy. *Nature medicine* 2014;20(11):1301-1309.

Smeriglio A, Trombetta D, Marcoccia D, Narciso L, Mantovani A, Lorenzetti S. Intracellular distribution and biological effects of phytochemicals in a sex steroid-sensitive model of human prostate adenocarcinoma. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* 2014;14(10):1386-1396.

Smits K, Pottier G, Smet J, Dirix V, Vermeulen F, De Schutter I, Carollo M, Locht C, Ausiello CM, Mascart F. Different T cell memory in preadolescents after whole-cell or acellular pertussis vaccination. *Vaccine* 2014;32(1):111-118.

Sorbo A, Turco AC, Di Gregorio M, Ciaralli L. Development and validation of an analytical method for the determination of arsenic, cadmium and lead in powdered infant formula by means of quadrupole Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Food control* 2014;44:159-165.

Spada E, Romanò L, Tosti ME, Zuccaro O, Paladini S, Chironna M, Coppola RC, Cuccia M, Mangione R, Marrone F, Negrone FS, Parlato A, Zamparo E, Zotti C, Mele A, Zanetti AR. Hepatitis B immunity in teenagers vaccinated as infants: an Italian 17-year follow-up study. *Clinical microbiology and infection* 2014;20(10):O680-O686.

Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P. Linee di indirizzo per la diagnosi microbiologica delle infezioni da Clostridium difficile. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(6):11-16.

Spigaglia P, Barbanti F, Morandi M, Moro ML, Mastrantonio P. Aspetti microbiologici delle infezioni da Clostridium difficile in Italia: risultati di uno studio condotto negli anni 2012-2013. *Microbiologia medica* 2014;29(1):4722.

Spigaglia P, Drigo I, Barbanti F, Mastrantonio P, Bano L, Bacchin C, Puiatti C, Tonon E, Agnoletti F. Antibiotic resistance patterns and PCR-ribotyping of Clostridium difficile strains isolated from swine and dogs in Italy. *Anaerobe* 2014;Epub 2014 Oct 12:http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.10.003.

Springuel L, Hornakova T, Losdyck E, Lambert F, Leroy E, Constantinescu SN, Flex E, Tartaglia M, Knoops L, Renauld J. Cooperating JAK1 and JAK3 mutants increase resistance to JAK inhibitors. *Blood* 2014;124(26):3924-3931.

Squillace M, Dodero L, Federici M, Migliarini S, Errico F, Napolitano F, Krashia P, Di Maio A, Galbusera A, Bifone A, Scattoni ML, Pasqualetti M, Mercuri NB, Usiello A, Gozzi A. Dysfunctional dopaminergic neurotransmission in asocial BTBR mice. *Translational psychiatry* 2014;4:e427.

Stazi MA, Nisticò L, Fagnani C. La verità sull'uovo e la gallina: randomizziamo con Mendel. *Epidemiologia & prevenzione* 2014;38(2):144-145.

Stazi MA, Salvatore M, Toccaceli V, Taruscio D. Registro Italiano Fibrosi Cistica: una gestione complessa [editorial]. *Orizzonti FC* 2014;11(3):2-3.

Stazi MA, Toccaceli V. Genoma e microbioma: ologenoma. È l'epigenetica che li unisce? *Epidemiologia & prevenzione* 2014;38(1):67-68.

Stebbins J, Way L, Giacomozzi C. Measurement of plantar pressure data in children with clubfoot [abstract]. *Journal of foot and ankle research* 2014;7(1 Suppl):A79.

Stefanelli M, Vichi S, Stipa G, Funari E, Testai E, Scardala S, Manganelli M. Survival, growth and toxicity of Microcystis aeruginosa PCC 7806 in experimental conditions mimicking some features of the human gastro-intestinal environment. *Chemico-biological interactions* 2014;215:54-61.

Stefanelli P, Rezza G. Contrasting the anti-vaccine prejudice:a pubblic health perspective. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(1):6-9.

Stringaro A, Vavala E, Colone M, Pepi F, Mignogna G, Garzoli S, Cecchetti S, Ragno R, Angiolella L. Effects of mentha suaveolens essential oil alone or in combination with other drugs in Candida albicans. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM* 2014;2014:125904.

Struzzo P, Colin A, Scafato E, Ghirini S, Torbica A, Ferre F, Scafuri F, Purshouse R, Brennan A. Lo screening e l'intervento breve in medicina generale: un modello di analisi economica sui bevitori a rischio. *Politiche sanitarie* 2014;15(2):77-83.

Suaréz-Cortés P, Silvestrini F, Alano P. A fast, non-invasive, quantitative staining protocol provides insights in Plasmodium falciparum gamete egress and in the role of osmiophilic bodies. *Malaria journal* 2014;13:389.

Suffredini E, Cozzi L, Ciccaglioni G, Croci L. Development of a colony hybridizaton method for the enumeration of total and potentially enteropathogenic Vibrio parahaemolyticus in shellfish. *International journal of food microbiology* 2014;186:22-31.

Suffredini E, Lanni L, Arcangeli G, Pepe T, Croci L, Mazzette R, Ciccaglioni G, Croci L. Qualitative and quantitative assessment of viral contamination in bivalve molluscs harvested in Italy. *International journal of food microbiology* 2014;184:21-26.

Suffredini E, Mioni R, Mazzette R, Bordin P, Serratore P, Fois F, Piano A, Cozzi L, Croci L. Detection and quantification of Vibrio parahaemolyticus in shellfish from Italian production areas. *International journal of food microbiology* 2014;184:14-20.

Taffon S, Genovese D, Blasi M, Pierotti F, Degli Esposti A, Catone S, Chionne P, Pulimanti B, Candido A, Dettori S, Tosti ME, Argentini C, Mazzotta F, Rapicetta M. HBV whole-genome mutation profile in HIV-1/HBV coinfected patients in a long-term follow-up study. *Infection* 2014;42(4):675-687.

Talarico G, Canevelli M, Tosto G, Piscopo P, Confaloni A, Galimberti D, Fenoglio C, Scarpini E, Gasparini M, Bruno G. Binge eating and fast cognitive worsening in an early-onset bvFTD patient carrying C9ORF72 expansion. *Neurocase* 2014;Epub 2014 Aug 26:http://dx.doi.org/10.1080/13554794.2014.951056.

Tarnoky AD, Tarnoky DL, Giannoni MF, Baracchini C, Meneghetti G, Cardaioli G, Medda E, Stazi MA, Cotichini R, Fagnani C, Nisticò L, Lucatelli P, Fanelli F, Berczi V, Garami Z, Littvay L, Schillaci G. Heritability of cerebral arterial velocity and resistance. *Giornale italiano di cardiologia* 2014;

Tarnoky AD, Tarnoky DL, Medda E, Cotichini R, Stazi MA, Fagnani C, Nisticò L, Lucatelli P, Boatta E, Zini C, Fanelli F, Baracchini C, Meneghetti G, Schillaci G, Osztovits J, Jermendy G, Kiss RG, Préda I, Karlinger K, Lannert A, Metneki J, Molnar AA, Garami Z, Berczi V, Halasz I, Baffy G. Bioimpedance analysis of body composition in an international twin cohort. *Obesity research & clinical practice* 2014;8(3):e291-e297.

Tarnoky DL, Medda E, Tarnoky AD, Lazar Z, Fagnani C, Stazi MA, Karlinger K, Torzsa P, Kalabay L, Garami Z, Berczi V, Horvath I. Genetic influence on capillary oxygen saturation: a twin study. *Lung* 2014;192(3):429-434.

Taroni M, Zagà V, Bartolomei P, Gattavecchia E, Pacifici R, Zuccaro P, Esposito M. 210Pb and 210Po concentrations in Italian cigarettes and effective dose evaluation. *Health physics* 2014;107(3):195-199.

Tartaglia F, Blasi S, Giuliani A, Sgueglia M, Tromba L, Carbotta S, Carbotta G, Tortorelli G. Central neck dissection in papillary thyroid carcinoma: results of a retrospective study. *International journal of surgery* 2014;12(1 Suppl):57-62.

Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Patrizi G, Di Rocco G, Blasi S, Russo G, Tortorelli G, Giannotti D, Redler A. Is ionized calcium a reliable predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy? A before and after study. *Giornale di chirurgia* 2014;35(1-2):27-35.

Taruscio D, Kodra Y, Ferrari G, Vittozzi L, National Rare Diseases Registry Collaborating Group. The Italian National Rare Diseases Registry [abstract]. *Rare diseases and orphan drugs* 2014;1(4 Suppl 4):35.

Taruscio D, Mollo E, Posada M, Bianchi F, Vittozzi L. The EPIRARE data set for the registration of patients in Europe [abstract]. *Rare diseases and orphan drugs* 2014;1(4 Suppl 4):33.

Taruscio D, Razeto S, De Santis M, ed. Il volo di Pègaso. Settimo concorso artistico-letterario. Raccontare le malattie rare: parole e immagini. Vivere per raccontare. Raccontare per vivere. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(12 Suppl 1):1-145.

Tasdighian S, Di Paola L, De Ruvo M, Paci P, Santoni D, Palumbo P, Mei G, Di Venere A, Giuliani A. Modules identification in protein structures: the topological and geometrical solution. *Journal of chemical information and modeling* 2014;54(1):159-168.

Tassinari R, Cubadda F, Moracci G, Aureli F, D'Amato M, Valeri M, De Berardis B, Raggi A, Mantovani A, Passeri D, Rossi M,,Maranghi F. Oral, short-term exposure to titanium dioxide nanoparticles in Sprague-Dawley rat: focus on reproductive and endocrine systems and spleen. *Nanotoxicology* 2014;8(6):654-662.

Taylor A, Day MP, Hill S, Marshall J, Patriarca M, White M. Atomic spectrometry update: review of advances in the analysis of clinical and biological materials, foods and beverages. *Journal of analytical atomic spectrometry* 2014;29(3):386-426.

Taylor SM, Mayor A, Mombo-Ngoma G, Kenguele HM, Ouédraogo S, Tuikue NN, Mkali H, Mwangoka G, Valecha N, Singh JPN, Clark MA, Verweij JJ, Adegnika AA, Severini C, Menegon M, Macete E, Menendez C, Cisteró P, Njie F, Affara M, Otieno K, Kariuki S, ter Kuile FO, Meshnick SR. A quality control program within a clinical trial consortium for PCR protocols to detect Plasmodium species. *Journal of clinical microbiology* 2014;52(6):2144-2149.

Tedesco S, D'Avenio G, Daniele C, Grigioni M. Towards a correct risk assessment of medical devices containing nanomaterials [abstract]. *International journal of artificial organs* 2014;37(8):629-630.

Tenni D, Miniotti E, Beltarre G, Romani M, Cubadda F, D'Amato M, Beone GM, Cattani I, Fontanella MC, Martin M, Barberis E. Influenza della scelta varietale sui contenuti di arsenico nel riso. *L'Informatore agrario* 2014;7:52-54.

Tentori L, Ricci Vitiani L, Muzi A, Ciccarone F, Pelacchi F, Calabrese R, Runci D, Pallini R, Caiafa P, Graziani G. Pharmacological inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase-1 modulates resistance of human glioblastoma stem cells to temozolomide. *BMC cancer* 2014;14:151.

Testa U, Pelosi E, Frankel A. CD 123 is a membrane biomarker and a therapeutic target in hematologic malignancies. *Biomarker research* 2014;2(1):4.

Testino G, Burra P, Bonino F, Piani F, Sumberaz A, Peressutti R, Giannelli Castiglione A, Patussi V, Fanucchi T, Ancarani AO, De Cerce G, Iannini AT, Greco G, Mosti A, Durante M, Babocci P, Quartini M, Mioni D, Aricò S, Baselice A, Leone S, Lorez F, Scafato E, Borro P. Acute alcoholic hepatitis, end stage alcoholic liver disease and liver transplantation: an Italian position statement. *World journal of gastroenterology* 2014;20(40):14642-14651.

Testino G, Gagliano C, Ruggiero S, Ancarani AO, Balbinot P, Rodrighez R, Barra G, Patussi V, Scafato EP, Lai R. Violenza sulle donne: il ruolo delle bevande alcoliche. *Alcologia* 2014;18(Apr):13-17.

Testino G, Leone S, Patussi V, Scafato E. Alcol, prevenzione cardiovascolare e cancro. *Recenti progressi in medicina* 2014;105(4):144-146.

Testino G, Patussi V, Leone S, Scafato E, Borro P. Moderate alcohol use and health: a nonsense [letter]. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases* 2014;24(1):e4-e5.

Tinelli M, Monaco M, Mazzefini E, Cerri MC, Piazza M, Minoli L, Anesi A, Pantosti A. Staphylococcus aureus toxic shock syndrome toxin-1 endocarditis with muscular metastatic abscesses. *New microbiologica* 2014;37(1):113-118.

Titti F, maggiorella MT, Ferrantelli F, Sernicola L, Bellino S, Collacchi B, Fanales BE, Moretti S, Pavone Cossut MR, Belli R, Olivieri E, Farcomeni S, Compagnoni D, Michelini Z, Sabbatucci M, Sparnacci K, Tondelli L, Laus M, Cafaro A, Caputo A, Ensoli B. Biocompatible anionic polymeric microspheres as priming delivery system for effective HIV/AIDS Tat-based vaccines. *PLoS One* 2014;9(10):e111360.

Toccaceli V, Casteleyn L. The complexity of HEALS from an ethical and legal perspective. *HEALS Newsletter* 2014;(2):2.

Toccaceli V, Fagnani C, Gigantesco A, Brescianini S, D'Ippolito C, Stazi MA. Attitudes and willingness to donate biological samples for research among potential donors in the Italian Twin Register. *Journal of empirical research on human research ethics* 2014;9(3):39-47.

Tolnay Z, Széll Z, Marucci G, Pozio E, Sréter T. Environmental determinants of the spatial distribution of Trichinella britovi and Trichinella spiralis in Hungary. *Veterinary parasitology* 2014;204(3-4):426-429.

Tolonen H, Koponen P, Mindell JS, Männistö S, Giampaoli S, Dias CM, Tuovinen T, Gößwald A, Kuulasmaa K, The European Health Examination Survery Pilot Project. Under-estimation of obesity, hypertension and high cholesterol by self-reported data: comparison of self-reported information and objective measures from health examination surveys. *European journal of public health* 2014;24(6):941-948.

Toma L, Mancini F, Di Luca M, Cecere JG, Bianchi R, Khoury C, Quarchioni E, Manzia F, Rezza G, Ciervo A. Detection of microbial agents in ticks collected from migratory birds in central Italy. *Vector-borne and zoonotic diseases* 2014;14(3):199-205.

Torre M, Luzi I, Sette A, Di Benedetto C, Del Manso M, Carrani E, Leone L. The Italian arthroplasty registry (RIAP) [abstract]. *Journal of orthopaedics and traumatology* 2014;15(1 Suppl):S54-S55.

Tozzoli R, Grande L, Michelacci V, Fioravanti R, Gally D, Xu X, La Ragione R, Anjum MF, Wu G, Caprioli A, Morabito S. Identification and characterization of a peculiar vtx-2 converting phage frequently present in verocytotoxin-producing Escherichia coli O157 isolated from human infections. *Infection and immunity* 2014;82(7):3023-3032.

Tozzoli R, Grande L, Michelacci V, Ranieri P, Maugliani A, Caprioli A, Morabito S. Shiga toxin-converting phages and the emergence of new pathogenic Escherichia coli: a world in motion. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2014;4:80.

Travaglione S, Loizzo S, Ballan G, Fiorentini C, Fabbri A. The E. coli CNF1 as a pioneering therapy for the central nervous system diseases. *Toxins* 2014;6(1):270-282.

Travaglione S, Loizzo S, Rizza T, Del Brocco A, Ballan G, Guidotti M, Vona R, Di Nottia M, Torraco A, Carrozzo R, Fiorentini C, Fabbri A. Enhancement of mitochondrial ATP production by the Escherichia coli cytotoxic necrotizing factor 1. *FEBS journal* 2014;281(15):3473-3488.

Traversa G. I ritardi della ricerca indipendente AIFA. *Ricerca & pratica* 2014;30(6):270-272.

Traversa G. Perché fa bene la randomizzazione. *Ricerca & pratica* 2014;30(1):16-19.

Traversa G. Spesa farmaceutica e farmaci davvero innovativi. *Ricerca & pratica* 2014;30(4):156-157.

Traversa G. Terapeuticamente equivalenti: i biosimilari. *Ricerca & pratica* 2014;30(5):216-217.

Trotta F, Da Cas R, Maggini M, Rossi M, Traversa G. Generic substitution of antidiabetic drugs in the elderly does not affect adherence. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(4):333-340.

Trotta F, Da Cas R, Spila Alegiani S, Gramegna M, Venegoni M, Zocchetti C, Traversa G. Evaluation of safety of A/H1N1 pandemic vaccination during pregnancy: cohort study. *British medical journal* 2014;348:g3361.

Vaianella L, Puopolo M, Ladogana A, Borroni B, Bruni AC, Bruno G, Castellano AE, Clerici F, Colaizzo E, Confaloni A, Gerace C, Iapaolo D, Iazeolla M, Mariotto S, Mecocci P, Monaco S, Padovani A, Renna A, Ruggeri S, Sinforiani E, Talarico G, Tiple D, Zanusso G, Vanacore N, Pocchiari M. Early onset dementia in Italy: a multicenter preliminary study [abstract]. *Journal of Alzheimer's disease* 2014;41(2 Suppl):S57.

Valenti D, de Bari L, De Filippis B, Henrion-Caude A, Vacca RA. Mitochondrial dysfunction as a central actor in intellectual disability-related diseases: an overview of Down syndrome, autism, Fragile X and Rett syndrome. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2014;46(Pt 2):202-217.

Valenti D, de Bari L, De Filippis B, Ricceri L, Vacca RA. Preservation of mitochondrial functional integrity in mitochondria isolated from small cryopreserved mouse brain areas. *Analytical biochemistry* 2014;444:25-31.

van den Bos R, Davies W, Dellu-Hagedorn F, Goudriaan AE, Granon S, Homberg JR, Rivalan M, Swendsen J, Adriani W. Cross-species approaches to pathological gambling: a review targeting sex differences, adolescent vulnerability and ecological validity of research tools. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2014;37(10, Pt 2):2454-2471.

van Kesteren PCE, Cubadda F, Bouwmeester H, van Eijkeren JCH, Dekkers S, de Jong WH, Oomen AG. Novel insights into the risk assessment of the nanomaterial synthetic amorphous silica, additive E551, in food. *Nanotoxicology* 2014;Epub 2014 Jul 18:http://dx.doi.org/10.3109/17435390.2014.940408.

Vanacore N, Lacorte E, Ferrigno L, Di Pucchio A. Questioning the clinical utility of amyloid PET in the diagnostic management of subjects with cognitive impairment [abstract]. *Neuroepidemiology* 2014;43:174.

Vanacore N. L'impatto della demenza per la sanità pubblica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(2):3-6.

Vanni I, Di Bari MA, Pirisinu L, D'Agostino C, Agrimi U, Nonno R. *In vitro* replication highlights the mutability of prions. *Prion* 2014;8(1):153-159.

Vannini E, Panighini A, Cerri C, Fabbri A, Lisi S, Pracucci E, Benedetto N, Vannozzi R, Fiorentini C, Caleo M, Costa M. The bacterial protein toxin, cytotoxic necrotizing factor 1 (CNF1) provides long-term survival in a murine glioma model. *BMC cancer* 2014;14:449.

Vari R, Scazzocchio B, Santangelo C, Filesi C, Galvano F, D'Archivio M, Masella R, Giovannini C. Protocatechuic acid prevents oxLDL-induced apoptosis by activating JNK/Nrf2 survival signals in macrophages. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2014;article ID 351827.

Varricchio L, Dell'Aversana C, Nebbioso A, Migliaccio G, Altucci L, Mai A, Gazzini G, Bieker JJ, Migliaccio AR. Identification of NuRSERY, a new functional HDAC complex composed by HDAC5, GATA1, EKLF and pERK present in human erythroid cells. *International journal of biochemistry & cell biology* 2014;50:112-122.

Vaselli GM, Littera AM, Tamburrini MR, Marano G, Pupella S. Epatite C nosocomiale: evoluzione clinica legata al genere [abstract]. *Blood transfusion* 2014;12(4 Suppl):s788.

Vaselli GM, Rosini R, Di Minco L, Pupella S. Comunità virtuale dei valutatori nazionali del sistema trasfusionale (VSTI) [abstract]. *Blood transfusion* 2014;12(4 Suppl):s822.

Venturelli F, Carrozzi G, Sampaolo L, Bolognesi L, Baldissera S, Bertozzi N, Campostrini S, Contoli B, Ferrante G, Masocco M, Minardi V, D'Argenzio A, Moghadam PF, Penna L, Perra A, Quarchioni E, Ramigni M, Trinito MO, Salmaso S, PASSI regional and corporate coordinators. Self-reported influenza vaccination uptake in people with chronic diseases: data from Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia (PASSI) [abstract]. *Lancet* 2014;384(2 Suppl):S84.

Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, Chambless LE, Grassi G, Cesana G, Ferrario M. Validity of a long-term cardiovascular disease risk prediction equation for low-incidence populations: The CAMUNI-MATISS Cohorts Collaboration Study. *European journal of preventive cardiology* 2014;Epub 2014 Dec 11:http://dx.doi.org/10.1177/2047487314563709.

Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, Chambless LE, Mancia G, Cesana G, Ferrario M. Improving long-term prediction of first cardiovascular event: the contribution of family history of coronary heart disease and social status. *Preventive medicine* 2014;64:75-80.

Vescio MF, Busani L, Mughini Gras L, Fazio C, Neri A, Avellis L, Rezza G, Stefanelli P. Climate, demographic factors and geographical variations in the incidence of invasive meningococcal disease in Italy. *Epidemiology and infection* 2014;Epub 2014 Oct 13:http://dx.doi.org/10.1017/S0950268814002659.

Vicentini O, Maialetti F, Gonnelli E, Silano M. Gliadin-dependent cytokine production in a bidimensional cellular model of celiac intestinal mucosa. *Clinical and experimental medicine* 2014;Epub 2014 Dec 2:http://dx.doi.org/10.1007/s10238-014-0325-2.

Vichi M, Iafusco D, Galderisi A, Stazi MA, Nisticò L. An easy, fast, effective tool to monitor the incidence of type 1 diabetes among children aged 0-4 years in Italy: the Italian Hospital Discharge Registry (IHDR). *Acta diabetologica* 2014;51(2):287-294.

Vichi M, Iafusco D, Galderisi A, Stazi MA, Nisticò L. Il database delle schede di dimissione ospedaliera per la stima dell'incidenza del diabete mellito di tipo 1 tra i bambini di 0-4 anni in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(6):iii-iv.

Villa L, Feudi C, Fortini D, García-Fernández A, Carattoli A. Genomics of KPC-producing Klebsiella pneumoniae sequence type 512 clone highlights the role of RamR and Ribosomal S10 protein mutations in conferring tigecycline resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014;58(3):1707-1712.

Villa M, Amatore D, Sgarbanti R, Palmara AT, Nencioni L, Pricci F. Messa a punto di un modello sperimentale *in vitro* per lo studio dell'effetto dell'alto glucosio sullo stress ossidativo retinico [abstract]. *Il Diabete* 2014;1(1 Suppl):62.

Villa M, Matteucci A, Gaddini L, Mallozzi C, Malchiodi Albedi F, Pricci F. Neuroprotezione retinica precoce in modelli sperimentali di retinopatia diabetica: ruolo dell'attivazione gliale indotta dal milieu diabetico [abstract]. *Il Diabete* 2014;1(1 Suppl):3.

Vin K, Papadopoulos A, Cubadda F, Aureli F, Oktay Basegmez HI, D'Amato M, De Coster S, D'Evoli L, López Esteban MTT, Jurkovic M, Lucarini M, Ozer H, Fernández San Juan PM, Sioen I, Sokolic-Mihalak D, Turrini A, Sirot V. TDS exposure project: relevance of the Total Diet Study approach for different groups of substances. *Food and chemical toxicology* 2014;73:21-34.

Vishram JKK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, et al, Palmieri L, Giampaoli S, Donfrancesco C, MORGAM Project. Do other cardiovascular risk factors influence the impact of age on the association between blood pressure and mortality? The MORGAM Project. *Journal of hypertension* 2014;32(5):1025-1032.

Vissers LE, Bonetti M, Paardekooper Overman J, Nillesen WM, Frintz SG, de Ligt J, Zampino G, Justino A, Machado JC, Schepens M, Brunner HG, Veltman JA, Scheffer H, Gros P, Costa JL, Tartaglia M, van der Burgt I, Yntema HG, den Hertog J. Heterozygous germline mutations in A2ML1 are associated with a disorder clinically related to Noonan syndrome. *European journal of human genetics* 2014;Epub 2014 Jun 18:http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2014.115.

Vittozzi L, Salvatore M, Taruscio D. Preface. *Rare diseases and orphan drugs* 2014;1(4 Suppl 4):7.

Volta U, Vincentini O, Quintarelli F, Felli C, Silano M, Collaborating Centers of the Italian Registry of the Complications of Coeliac Disease. Low risk of colon cancer in patients with celiac disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2014;49(5):564-568.

Von Hunolstein C, Ralli L, Pinto A, Stickings P, Efstratiou A, Czumbel I, EDSN EQA Participants, Gaggioli A. Relevance and criticality in an external quality assessement for the determination of diphtheria antitoxin. *Journal of immunology and clinical research* 2014;2(2):1022.

Vu Thi N, Pozio E, Van De N, Praet N, Pezzotti P, Gabriel S, Claes M, Thuy NT, Dorny P. Anti-Trichinella IgG in ethnic minorities living in Trichinella-endemic areas in northwest Vietnam: study of the predictive value of selected clinical signs and symptoms for the diagnosis of trichinellosis. *Acta tropica* 2014;139:93-98.

Vuotto C, Barbanti F, Mastrantonio P, Donelli G. Lactobacillus brevis CD2 inhibits Prevotella melaninogenica biofilm. *Oral diseases* 2014;20(7):668-674.

Wasels F, Monot M, Spigaglia P, Barbanti F, Ma L, Bouchier C, Dupuy B, Mastrantonio P. Inter- and intraspecies transfer of a Clostridium difficile conjugative transposon conferring resistance to MLSB. *Microbial drug resistance* 2014;20(6):555-560.

Wijnhoven TMA, van Raaij JMA, Spinelli A, Starc G, Hassapidou M, Spiroski I, Rutter H, Martos E, Rito AI, Hovengen R, Pérez-Farinós N, Petrauskiene A, Eldin N, Braeckevelt L, Pudule I, Kunesová M, Breda J. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6-9-year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009/2010. *BMC public health* 2014;14:806.

Yu XQ, De Angelis R, Luo Q, Kahn C, Houssami N, O'Connell DL. A population-based study of breast cancer prevalence in Australia: predicting the future health care needs of women living with breast cancer. *BMC cancer* 2014;14:936.

Zaffiri L, D'Ettorre G, Ceccarelli G, Andreotti M, Marcellini S, Giustini N, Ascoli-Bartoli T, Mastroianni CM, Vella S, Vullo V. Recovery of interleukin-17 production from interleukin-15-stimulated CD4+ mononuclear cells in HIV-1-infected patients with sustained viral suppression. *Journal of interferon and cytokine research* 2014;34(1):35-40.

Zenker A, Cicero MR, Prestinaci F, Bottoni P, Carere M. Bioaccumulation and biomagnification potential of pharmaceuticals with a focus to the aquatic environment. *Journal of environmental management* 2014;133:378-387.

Zetterberg E, Verrucci M, Martelli F, Zingariello M, Sancillo L, D'Amore E, Rana RA, Migliaccio AR. Abnormal P-selectin localization during megakaryocyte development determines thrombosis in the gata1low model of myelofibrosis. *Platelets* 2014;25(7):539-547.

Zeuner A, Todaro M, Stassi G, De Maria R. Colorectal cancer stem cells: from the crypt to the clinic. *Cell stem cell* 2014;15(6):692-705.

Ziemacki G, Busca G, Riani P, Gambino L, Montanari E, Millini R. Determinazione della natura chimica del nichel nei catalizzatori di cracking catalitico fluido esausti e loro classificazione come rifiuti. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;27(9):7-10.

Zocco D, Ferruzzi P, Cappello F, Kuo WP, Fais S. Extracellular vesicles as shuttles of tumor biomarkers and anti-tumor drugs. *Frontiers in oncology* 2014;4:267.

Zona A, Marcello I, Carere M, Soggiu ME, Falleni F, Beccaloni E, Comba P. SENTIERI - mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri nei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche: Inquinanti indice e organi bersaglio. *Epidemiologia & prevenzione* 2014;38(2, Suppl 1):144-152.

Zoratto F, Laviola G, Adriani W. A rodent analogue of slot-machines: no reaction to probabilistic reward omission in developing animals [abstract]. European neuropsychopharmacology 2014;24(2 Suppl):S280.

Zoratto F, Manzari L, Oddi L, Pinxten R, Eens M, Santucci D, Alleva E, Carere C. Behavioural response of European starlings exposed to video playback of conspecific flocks: effect of social context and predator threat. *Behavioural processes* 2014;103:269–277.

Zoratto F, Sinclair E, Manciocco A, Vitale A, Laviola G, Adriani W. Individual differences in gambling proneness among rats and common marmosets: an automated choice task. *BioMed research international* 2014;2014:927685.

MONOGRAFIE E CONTRIBUTI IN MONOGRAFIE

Anniballi F, Auricchio B, Calvetti F, Chaves LC, Curianò CM, Ianniello M, De Medici D, Fiore A, Guizzardi S, Lena R, Locatelli C, Lonati D, Morini G, Paparella A, Pompa MG, Serio A, ed. *Linee guida per la corretta preparazione delle conserve alimentari in ambito domestico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014.

Bravo E. L'attività dell'Istituto Superiore di Sanità per l'integrazione della rete italiana delle biobanche di ricerca nei network europei e internazionali. In: Eusebi L, ed. *Biobanche. Aspetti scientifici ed etico-giuridici*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2014. p.119-124.

Capocaccia R, Bolli M, Caldora M, Martelli G, Berrino F. Prevenzione e promozione della salute nella lungovivenza oncologica. In: Annunziata MA, Muzzatti B, ed. *La qualità di vita dopo il cancro. Aggiornamenti teorici e strumenti di intervento nella lungosopravvivenza oncologica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2014. p.167-177.

Cedri S, Pitidis A, Balducci G, ed. *Progetto PR.I.U.S. Il rischio e la prevenzione delle ustioni in età pediatrica*. Roma: Ministero della Salute; 2014.

Conti S, Minelli G, Vichi M. Cause di morte. In: *Relazione sullo stato sanitario del* Paese *2012-2013* Roma: Ministero della Salute.Dir. Gen. del sistema informativo e statistico sanitario; 2014. p.58-66.

Declich S, Giambi C. Il punto sulle vaccinazioni in Italia. In: *Vaccini salvavita. Le campagne dell'UNICEF per la salute dei bambini* Roma: Comitato Italiano per l'UNICEF Onlus; 2014. p.21-24.

Di Fiandra T, Mirandola M, Pani L, Romano G, Settimi L, Vichi M. Suicidi. In: *Relazione sullo stato sanitario del* Paese *2012-2013* Roma: Ministero della Salute.Dir. Gen. del sistema informativo e statistico sanitario; 2014. p.154-158.

Draisci R, Ferranti C, Palleschi L, Famele M, Abenavoli C. Le sostanze chimiche: gli anabolizzanti nella filiera alimentare. In: Schirano M, Viscione P, ed. *Igiene degli alimenti. Aspetti igienico-sanitari degli alimenti di origine animale* Bologna: Edagricole; 2014. p.237-246.

Ferrante G. Impatto della crisi economica sull'attenzione alla propria salute. In: *Impatto della crisi economica sulla prevenzione cardiovascolare* Roma: Società italiana per la prevenzione cardiovascolare (Siprec); 2014. p.28-30.

Franciosa G, Iacobino A, Scalfaro C. The novel plasmids of botulinum neurotoxigenic clostridia. In: Nisnevitch M, *ed. Prokaryotes: physiology, biochemistry and cell behavior* New York: Nova Science Publishers; 2014. p.163-196.

Ghiselli A, Casini A, Ceccanti M, La Vecchia C, Patussi V, Scafato E, Violi F. Etanolo. In: *LARN - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV revisione* Firenze: Società italiana di nutrizione umana (SINU); 2014. p.620-632.

Giampaoli S, Palmieri L, Vanuzzo D. Monitoraggio della salute cardiovascolare e livelli socio-economici. In: *Impatto della crisi economica sulla prevenzione cardiovascolare* Roma: Società italiana per la prevenzione cardiovascolare (Siprec); 2014. p.16-18.

Giampaoli S, Stamler J, Bevilacqua F. Per mantenersi in buona salute basta poco. Roma: *Il Pensiero Scientifico Editore*; 2014.

Gruppo di lavoro ACCREDIA - ISS, Bianco P, De Martin S, Ferranti C, Guzzi S, Palleschi L, Draisci R, Tramontin S. *Guida ACCREDIA - ISS per i laboratori di prova. Il controllo ufficiale e l'autocontrollo dei prodotti alimentari: la scelta dei metodi di prova chimici*. Roma: Ente italiano di accreditamento (ACCREDIA); 2014.

Lagorio S. Confounding, reverse causation and ecological fallacy. In: Roosli M, ed. *Epidemiology of electromagnetic fields* Boca Raton: CRC Press; 2014. p.67-90.

Luzi I, Del Manso M, Carrani E, Romanini E, Zanoli G, Torre M. Interventi di artroprotesi: analisi dati RIAP. In: Torre M, Luzi I, Carrani E, Leone L, Romanini E, Zanoli G, ed. RIAP. *Progetto Registro Italiano ArtroProtesi. Idea, sviluppo e avvio. Primo Report* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2014. p.119-146.

Luzi I, Del Manso M, Romanini E, Zanoli G, Torre M. Interventi di artroprotesi: analisi dati SDO. In: Torre M, Luzi I, Carrani E, Leone L, Romanini E, Zanoli G, ed. *RIAP. Progetto Registro Italiano ArtroProtesi. Idea, sviluppo e avvio. Primo Report* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2014. p.89-118.

Mancini L, Puccinelli C, Marcheggiani S. Multicriteria assessment of human activity effects on water ecosystems: the case study of Tiber River basin. In: *Technical report on aquatic effect-based monitoring tools.* Annex Luxembourg: European Union, Publications Office; 2014. p.42-43.

Morabito S, ed. *Pathogenic Escherichia coli. Molecular and cellular microbiology.* Norfolk: Caister Academic Press; 2014.

Napolitani F, Mochi P, Colletta E, De Castro P, ed. *14th Conference of the European Association for Health Information and Libraries (EAHIL).* Divided we fall, united we inform. Building alliances for a new European cooperation. Rome, Italy 11-13 June, 2014. Conference programme & book of abstracts. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014.

Oliva G, Di Paola L, Giuliani A, Pascucci F, Setola R. Assessing protein resilience via a complex network approach. In: *Network Science Workshop (NSW)* 2013 New York: IEEE; 2014. p.131-137.

Pacifici R, Pichini S, Bacosi A, Di Carlo S, Martucci L, Mortali C, Minutillo A, Riva B, Solimini R, *Gruppo di lavoro dell'Osservatorio Fumo Alcol e Droga.* I giovani e la guida: studio dei nuovi fattori distrattivi. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga; 2014.

Pacifici R, Pichini S, Bacosi A, Martucci L, Mastrobattista L, Minutillo A, Mortali C, *Gruppo di lavoro dell'Osservatorio Fumo Alcol e Droga.* Studio dei nuovi consumi giovanili e dei comportamenti indotti dall'assunzione di integratori, alcol, energy drink, smart drugs e sostanze psicotrope. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga; 2014.

Pacifici R, Pichini S, Di Carlo S, Minutillo A, Mastrobattista L, Solimini R, Mortali C, Principe R, Clementi F, Dragani L, *Gruppo di lavoro dell'Osservatorio Fumo Alcol e Droga.* I giovani e il fumo di tabacco. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga; 2014.

Pacifici R, Pichini S, Martucci L, Mastrobattista L, Mortali C, Solimini R, Toth G, *Gruppo di lavoro dell'Osservatorio Fumo Alcol e Droga.* Droga e doping. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga; 2014.

Pacifici R, Pichini S, Mortali C, Minutillo A, ed. *Terapie educative dell'obesità e del sovrappeso in età evolutiva.* Roma: Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga; 2014.

Pacifici R, Pizzi E, Di Pucchio A, Pichini S, Mortali C, Palmi I, Di Carlo S, Bacosi A, Di Giovannandrea R, Martucci L, Gori P, Solimini R, Mastrobattista L, Toth G, Minutillo A, Scaravelli G. Smettere di fumare. Una questione che mi sta a cuore. *Guida pratica da leggere, compilare e personalizzare.* Roma: Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga; 2014.

Paton AW, Wang H, Michelacci V, Morabito S, Paton JC. Escherichia coli subtilase cytotoxin: structure, function and role in disease. In: Morabito S, ed. *Pathogenic Escherichia coli. Molecular and cellular microbiology* Norfolk: Caister Academic Press; 2014. p.103-116.

Petrini C. Alcuni aspetti di etica nella pratica della contenzione. In: Saltarelli S, Vicchi S, ed. *Contenzione o protezione? Aspetti assistenziali, sanitari, sociali e legali nell'uso delle contenzioni* Santarcangelo di Romagna: maggioli; 2014. p.15-27.

Petrini C. European regulations and ethical issues on cord blood banking. In: Ilic D, ed. *Stem cell banking* New York: Springer Science + Business Media; 2014. p.51-63.

Pichini S, Pacifici R, Marchei E, Palmi I, Pellegrini M, Rotolo MC, Piccinno C, Della Porta P, Saggio F, Praturlon D, *Gruppo di lavoro dell'Osservatorio Fumo Alcol e Droga.* Smart drugs. Terza edizione. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga; 2014.

Pietrangeli B, Fattori E, Biava M, Cara A, Michelini Z. *La biosicurezza connessa all'uso di vettori lentivirali nella sperimentazione biotecnologica.* Roma: INAIL; 2014.

Ricceri L, De Filippis B, Laviola G. Rett syndrome. In: Pietropaolo S, Sluyter F, Crusio WE, ed. *Behavioral genetics of the mouse.* Vol.2. Genetic mouse models of neurobehavioral disorders Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p.134-145.

Salmaso S, Conti S, Vichi M. Impatto delle malattie. In: *Relazione sullo stato sanitario del* Paese *2012-2013* Roma: Ministero della Salute.Dir. Gen. del sistema informativo e statistico sanitario; 2014. p.66-71.

Salmaso S, Pacifici R, Taranto M, De Castro P, ed. *Lifestyles and cancer prevention. Facts and figures.* Meeting of the European Ministers of Health. Milan, Italy, 22-23 September 2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014.

Scafato E. Health impact assessment. In: Garbarino S, Nobili L, Costa G, ed. *Sleepiness and human impact assessment* Springer-Verlag Italia; 2014. p.1-6.

Scaravelli G, D'Aloja P. Individuazione dei percorsi dedicati alla preservazione della fertilità dei pazienti oncologici. In: *6. Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici* Roma: Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia; 2014. p.54-56.

Spinelli A, Galeone D. Italy. In: Wijnhoven T, van Raaij J, Breda J, ed. *WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative.* Implementation of round 1 (2007/2008) and round 2 (2009/2010) Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014. p.41-43.

Tarazona JV, Versonnen B, Janssen C, De Laender F, Vangheluwe M, Knight D, Carere M, et al, ed. *Principles for environmental risk assessment of the sediment compartment.* Proceedings of the topical scientific workshop. Helsinki, 07.05 - 08.05. 2013. Helsinki: European Chemicals Agency; 2014.

Taruscio D, Taranto M, De Castro P, Vittozzi L, Gentile AE, De Santis M, Scapinelli F, ed. *Rare diseases. Three benefits from international cooperation.* International Conference "Rare Diseases: a Challenge for Europe". Rome, Italy, 31 October 2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014.

Torre M, Carrani E, Asaro M, Luzi I. Il RIAP e il "sistema dispositivi medici" in Italia. In: Torre M, Luzi I, Carrani E, Leone L, Romanini E, Zanoli G, ed. *RIAP. Progetto Registro Italiano ArtroProtesi. Idea, sviluppo e avvio. Primo Report* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2014. p.31-52.

Torre M, Luzi I, Carrani E, Leone L, Romanini E, Zanoli G, ed. *RIAP. Progetto Registro Italiano ArtroProtesi. Idea, sviluppo e avvio. Primo Report.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2014.

Torre M, Luzi I, Leone L, Romanini E, Toccaceli V, Carrani E. Il progetto RIAP: avvio, organizzazione, sostenibilità. In: Torre M, Luzi I, Carrani E, Leone L, Romanini E, Zanoli G, ed. *RIAP. Progetto Registro Italiano ArtroProtesi. Idea, sviluppo e avvio. Primo Report* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2014. p.1-30.

Torre M, Luzi I, Sette A, Di Benedetto C, Del Manso M, Carrani E, Leone L. Progetto Registro Italiano Artroprotesi (RIAP): obiettivi, organizzazione, attività. In: Lopresti S, De Biase GA, ed. *Il Registro Implantologia Protesica della Calabria (RIPOC)* Cosenza: Pellegrini Editore; 2014. p.15-17.

Torre M, Luzi I. Le istituzioni partecipanti al RIAP. In: Torre M, Luzi I, Carrani E, Leone L, Romanini E, Zanoli G, ed. *RIAP. Progetto Registro Italiano ArtroProtesi. Idea, sviluppo e avvio. Primo Report* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2014. p.53-88.

Tozzoli R, Scheutz F. Diarrhoeagenic Escherichia coli infections in humans. In: Morabito S, ed. *Pathogenic Escherichia coli.* Molecular and cellular microbiology Norfolk: Caister Academic Press; 2014. p.1-18.

Wernersson A, Carere M, Maggi C, Tusil P, Soldan P, Clayton H, Lacchetti I, Mancini L, et al. *Technical report on aquatic effect-based monitoring tools.* Annex. Luxembourg: European Union, Publications Office; 2014.

RAPPORTI TECNICI

Abbonizio F, Giampaolo A, Chelucci C, Arcieri R, Hassan HJ, Associazione italiana centri emofilia (AICE). Registro nazionale delle coagulopatie congenite. Rapporto 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/12).

Alessandrelli M, Angelone S, Barone F, Cubadda F, Di Felice G, Fais S, Maranghi F, Molinari A. Nanomateriali. *Relazione sullo stato sanitario del Paese* 2012-2013 2014;630-632.

Ausiello CM, Stefanelli P, Carollo M, Fazio C, Marella AM, Iannazzo S, Pompa MG. Pertosse in Italia: ricognizione dei laboratori di diagnosi del Servizio Sanitario Nazionale e valutazione delle tecniche utilizzate. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/3).

Baldini M, Durando P, Sosa S, Testai E, Tubaro A. A6. Effetti osservati sulla salute umana. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Ostreopsis cf. ovata: linee guida per la gestione delle fioriture negli ambienti marino-costieri in relazione a balneazione e altre attività ricreative. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/19). p.45-56.

Barbaro MC, Salinetti S, ed. La salute nell'astuccio: dall'ISS spunti per un'azione didattica. II edizione. Roma, 15 ottobre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Dispense per la scuola* 14/1).

Barbaro MC, Salinetti S. Scienza e salute: un ponte tra ricerca e scuola. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. La salute nell'astuccio: dall'ISS spunti per un'azione didattica. II edizione. Roma, 15 ottobre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Dispense per la scuola* 14/1). p.v-vi.

Barone R, Ciminiello P, Magaletti E, Manganelli M, Penna A, Pistocchi R, Testai E, Totti C, Tubaro A, Zingone A. Carenze conoscitive, spunti per la ricerca, priorità. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Ostreopsis cf. ovata: linee guida per la gestione delle fioriture negli ambienti marino-costieri in relazione a balneazione e altre attività ricreative. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/19). p.62-64.

Barone R, Congestri R, Manganelli M, Viaggiu E. Analisi tassonomiche e conteggio. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Cianobatteri: linee guida per la gestione delle fioriture nelle acque di balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/20). p.181-200.

Benedettini G, Borrello P, Ciminiello P, Funari E, Magaletti E, Manganelli M, Penna A, Spada E, Totti C, Ungaro N. Campionamento e analisi della densità cellulare di Ostreopsis cf. ovata. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Ostreopsis cf. ovata: linee guida per la gestione delle fioriture negli ambienti marino-costieri in relazione a balneazione e altre attività ricreative. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/19). p.91-97.

Bertiglia G, Toccaceli V. Registri e sorveglianze a confronto con le esigenze di tutela della privacy. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Aspetti generali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 1). p.96-112.

Bertolotto R, Borrello P, Di Girolamo I, Ercolessi M, Magaletti E, Milandri A, Penna A, Pompei M, Scanu G, Spada E, Totti C, Ungaro N, Zingone A. Presenza di Ostreopsis cf. ovata e altre microalghe bentoniche potenzialmente tossiche nelle acque costiere italiane. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Ostreopsis cf. ovata: linee guida per la gestione delle fioriture negli ambienti marino-costieri in relazione a balneazione e altre attività ricreative. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/19). p.13-20.

Bocca B, Briancesco R, De Angelis I, Porrà R, ed. Giornata informativa sui prodotti cosmetici. Aspetti regolatori e problematiche emergenti. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 20 giugno 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/14).

Bocca B, Pino A, Alimonti A. Metalli pesanti e cosmetici. In: Bocca B, Briancesco R, De Angelis I, Porrà R, ed. Giornata informativa sui prodotti cosmetici. Aspetti regolatori e problematiche emergenti. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 20 giugno 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/14). p.36-47.

Bonadonna L, Musmeci L, ed. Metodi analitici di riferimento per la valutazione microbiologica dei fanghi di depurazione e di matrici ad essi assimilabili. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/18).

Bonadonna L. Controlli microbiologici nei prodotti cosmetici. In: Bocca B, Briancesco R, De Angelis I, Porrà R, ed. Giornata informativa sui prodotti cosmetici. Aspetti regolatori e problematiche emergenti. Istituto Superiore di

Sanità, Roma, 20 giugno 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/14). p.48-51.

Borrello P, Gramaccioni L, Manganelli M. Conferimento dei dati e reportistica. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Ostreopsis cf. ovata: linee guida per la gestione delle fioriture negli ambienti marino-costieri in relazione a balneazione e altre attività ricreative. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/19). p.79-83.

Brescianini S, Alviti S, Arnofi A, D'Ippolito C. Gemelli nella ricerca pediatrica: l'esperienza del registro nazionale gemelli. In: Penna L, Salemi M, Alviti S, Arnofi A, ed. Convegno I gemelli in età pediatrica: epigenetica, epidemiologia e clinica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4 e 5 ottobre 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/22). p.10-14.

Buoncristiano M, Bucciarelli M, Nardone P, Spinelli A, Lamberti A, Lauria L, Rubimarca S. Caratteristiche della popolazione. In: Spinelli A, Nardone P, Buoncristiano M, Lauria L, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: dai risultati 2012 alle azioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/11). p.9-14.

Buoncristiano M, Nardone P, Lamberti A, Lauria L, Bucciarelli M, Spinelli A. Attività fisica e comportamenti sedentari nei bambini. In: Spinelli A, Nardone P, Buoncristiano M, Lauria L, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: dai risultati 2012 alle azioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/11). p.39-48.

Buzzi F, Mancini L, Vendetti C, Puccinelli C, Marcheggiani S, Marchetto A. Metodi biologici per le acque superficiali interne. Protocollo di campionamento e analisi delle diatomee bentoniche dei laghi e degli invasi. ISPRA, *Manuali e linee guida* 2014;111:1-19.

Caccia B, Esposito A. Radiazioni per guarire dal cancro, ovvero cosa può fare la fisica per la ricerca in campo medico. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. La salute nell'astuccio: dall'ISS spunti per un'azione didattica. II edizione. Roma, 15 ottobre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Dispense per la scuola* 14/1). p.10-15.

Capocaccia R, De Angelis R. Tumori: verso un sistema di sorveglianza. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Situazione attuale e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 2). p.18-21.

Caprari P, Pini C, ed. EU batch release procedure. Blood products. Annual report 2013. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti interni ISS - contenuti riservati* - 14/1).

Carbone P, Loghi M, Bianchi F, Calzolari A, Taruscio D. Malformazioni congenite. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Situazione attuale e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 2). p.126-137.

Catalano L, Piccinini V, Facco G, Pupella S, Liumbruno GM, Grazzini G. Attività del sistema trasfusionale italiano (2009-2011). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/25).

Censi F, Donati G, Calcagnini G, Mattei E, Gargaro A, Biancalana G, Capucci A, Puglisi A. Fibrillazione atriale: tecnologie a supporto della strategia pill-in-the-pocket. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/15).

Cerasino L, Bogialli S, Guzzella L, Scardala S. Metodi chimici per l'analisi delle cianotossine nelle acque di balneazione. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Cianobatteri: linee guida per la gestione delle fioriture nelle acque di balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/20). p.201-223.

Ciminiello P, Manganelli M, Penna A, Totti C, Zingone A. Alghe tossiche e Ostreopsis cf. ovata nelle acque di balneazione. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Ostreopsis cf. ovata: linee guida per la gestione delle fioriture negli ambienti marino-costieri in relazione a balneazione e altre attività ricreative. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/19). p.5-12.

Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Aspetti generali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 1).

Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Situazione attuale e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 2).

Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, Federici A. Ruolo della conoscenza nella governance della prevenzione: concetti e definizioni operative utili a delimitare il campo del lavoro su registri e sorveglianze. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Aspetti generali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 1). p.6-22.

Costa G, Salmaso S, Cislaghi C. Indicazioni *in sintesi* per l'intesa Stato-Regioni e il futuro DPCM. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Aspetti generali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt1). p.47-51.

Costa G, Salmaso S, Cislaghi C. Presentazione. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Aspetti generali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 1). p.iii-v.

Costa G, Salmaso S, Cislaghi C. Presentazione. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Situazione attuale e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 2). p.iii-v.

Costa G, Salmaso S, Cislaghi C. Quadro di riferimento per una strategia nazionale di sviluppo della sorveglianza e dei registri in Italia a scopi di prevenzione. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Aspetti generali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 1). p.23-46.

Costa G, Salmaso S, Versino E, Gnavi R, Cislaghi C. Esperienze e sviluppi dei registri e sorveglianze in Italia: un progetto *ad hoc*. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Aspetti generali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 1). p.3-5.

Cristaudo A, Francesconi L, De Rocco M, Cavallotti C, Morrone A, Petrucci F. Reazioni allergiche e prodotti cosmetici contraffatti: gli sbiancanti. In: Bocca B, Briancesco R, De Angelis I, Porrà R, ed. Giornata informativa sui prodotti cosmetici. Aspetti regolatori e problematiche emergenti. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 20 giugno 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/14). p.57-61.

D'Argenio P, Masocco M, Salmaso S, Gruppo tecnico PASSI. Sorveglianza sui rischi comportamentali. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Aspetti generali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 1). p.115-140.

De Angelis I. Valutazione dei dossier tecnici di prodotti cosmetici e segnalazione di eventi avversi. In: Bocca B, Briancesco R, De Angelis I, Porrà R, ed. Giornata informativa sui prodotti cosmetici. Aspetti regolatori e problematiche emergenti. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 20 giugno 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/14). p.30-35.

De Castro P. Premessa. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. La salute nell'astuccio: dall'ISS spunti per un'azione didattica. II edizione. Roma, 15 ottobre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Dispense per la scuola* 14/1). p.iii-iv.

De Mei B, Lamberti A, Spinelli A, Giovannelli I, Cattaneo C, Nardone P, Buoncristiano M, Gruppo HBSC-Italia 2010. Il mio stile di vita: una scelta consapevole. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. La salute nell'astuccio: dall'ISS spunti per un'azione didattica. II edizione. Roma, 15 ottobre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Dispense per la scuola* 14/1). p.16-27.

De Meo S, Grassi F, Marcheggiani S, Puccinelli C, Vendetti C, Martone C, Balzamo S, Belli M, Mancini L. Atlante delle diatomee bentoniche dei corsi d'acqua italiani. ISPRA, *Manuali e linee guida* 2014;110:

De Virgilio G, Coclite D, Napoletano A, Ferrelli RM, Barbina D, Scotti L, Bertini A. Proposte di percorsi formativi dell'Istituto Superiore di Sanità in risposta al fabbisogno generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/16).

Declich S, Rota MC. Malattie infettive. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Situazione attuale e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 2). p.3-7.

Del Re D, Calevro V, Ciraolo A, Liardo R, Pennino M, Rivellini G, Scarpa F, Lega I. Scheda per la raccolta dei dati sociodemografici, anamnestici e giudiziari dei pazienti psichiatrici autori di reato. In: Lega I, Del Re D, Picardi A, Cascavilla I, Gigantesco A, Di Cesare A, Ditta G, Di Fiandra T, ed. Valutazione diagnostica dei pazienti psichiatrici autori di reato: messa a punto di una metodologia standardizzata e riproducibile. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/10). p.55-61.

Durando P, Testai E. Metodologia per la sorveglianza sanitaria. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Ostreopsis cf. ovata: linee guida per la gestione delle fioriture negli ambienti marino-costieri in relazione a balneazione e altre attività ricreative. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/19). p.98-103.

Facco G, Piccinini V, Catalano L, Pupella S, Grazzini G. Attività di emovigilanza in Italia. Rapporto 2013. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/27).

Facco G, Piccinini V, Catalano L, Pupella S, Grazzini G. Malattie trasmissibili con la trasfusione in Italia: sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue. Rapporto 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/4).

Funari E, Giustini M, Pezzini DG. Prevenzione degli incidenti di annegamento. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. La salute nell'astuccio: dall'ISS spunti per un'azione didattica. II edizione. Roma, 15 ottobre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Dispense per la scuola* 14/1). p.39-46.

Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Cianobatteri: linee guida per la gestione delle fioriture nelle acque di balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/20).

Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Ostreopsis cf. ovata: linee guida per la gestione delle fioriture negli ambienti marino-costieri in relazione a balneazione e altre attività ricreative. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/19).

Funari E, Manganelli M, Testai E. Carenze conoscitive in ambito sanitario, spunti per la ricerca, priorità. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Cianobatteri: linee guida per la gestione delle fioriture nelle acque di balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/20). p.144-145.

Funari E, Manganelli M, Testai E. Conclusioni e raccomandazioni. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Ostreopsis cf. ovata: linee guida per la gestione delle fioriture negli ambienti marino-costieri in relazione a balneazione e altre attività ricreative. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/19). p.87-88.

Funari E, Manganelli M, Testai E. Introduzione. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Cianobatteri: linee guida per la gestione delle fioriture nelle acque di balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/20). p.1-2.

Funari E, Manganelli M, Testai E. Introduzione. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Ostreopsis cf. ovata: linee guida per la gestione delle fioriture negli ambienti marino-costieri in relazione a balneazione e altre attività ricreative. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/19). p.1-2.

Funari E, Manganelli M, Testai E. Piano di sorveglianza. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Cianobatteri: linee guida per la gestione delle fioriture nelle acque di balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/20). p.158-166.

Funari E, Manganelli M, Testai E. Piano di sorveglianza. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Ostreopsis cf. ovata: linee guida per la gestione delle fioriture negli ambienti marino-costieri in relazione a balneazione e altre attività ricreative. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/19). p.72-78.

Funari E, Manganelli M, Testai E. Razionale per la definizione delle linee guida e contesto internazionale. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Cianobatteri: linee guida per la gestione delle fioriture nelle acque di balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/20). p.149-157.

Funari E, Manganelli M, Testai E. Razionale per la definizione delle linee guida e contesto internazionale. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Ostreopsis cf. ovata: linee guida per la gestione delle fioriture negli ambienti marino-costieri in relazione a balneazione e altre attività ricreative. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/19). p.67-71.

Funari E. B4. Informazione al pubblico. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Cianobatteri: linee guida per la gestione delle fioriture nelle acque di balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/20). p.171-173.

Funari E. Informazione al pubblico. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Ostreopsis cf. ovata: linee guida per la gestione delle fioriture negli ambienti marino-costieri in relazione a balneazione e altre attività ricreative. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/19). p.84-86.

Gallo FR, Multari G. Tecnica high performance thin layer chromatography per un rapido screening qualitativo di prodotti cosmetici a base vegetale. In: Bocca B, Briancesco R, De Angelis I, Porrà R, ed. Giornata informativa sui prodotti cosmetici. Aspetti regolatori e problematiche emergenti. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 20 giugno 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/14). p.52-56.

Gaudi S. Il genoma, questo sconosciuto: potenzialità del nostro codice. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. La salute nell'astuccio: dall'ISS spunti per un'azione didattica. II edizione. Roma, 15 ottobre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Dispense per la scuola* 14/1). p.1-9.

Giampaoli S, Palmieri L. Malattie cardiocerebrovascolari. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Situazione attuale e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 2). p.57-68.

Gigantesco A, Picardi A. Disturbi psichici. *Relazione sullo stato sanitario del* Paese 2012-2013 2014;106-109.

Gigantesco A, Picardi A. La salute mentale. *Relazione sullo stato sanitario del* Paese 2012-2013 2014;379-384.

Gigantesco A, Picardi A. Servizi di salute mentale in Italia: dalla ricerca nuovi approcci di valutazione. In: Lega I, Del Re D, Picardi A, Cascavilla I, Gigantesco A, Di Cesare A, Ditta G, Di Fiandra T, ed. Valutazione diagnostica dei pazienti psichiatrici autori di reato: messa a punto di una metodologia standardizzata e riproducibile. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/10). p.23-31.

Gnavi R, Maggini M. Diabete. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Situazione attuale e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 pt 2). p.22-32.

Grazzini G. Presentazione. In: Facco G, Piccinini V, Catalano L, Pupella S, Grazzini G. Attività di emovigilanza in Italia. Rapporto 2013. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/27). p.iii.

Grazzini G. Presentazione. In: Facco G, Piccinini V, Catalano L, Pupella S, Grazzini G. Malattie trasmissibili con la trasfusione in Italia: sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue. Rapporto 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/4). p.iii.

Grazzini G. Presentazione. In: Piccinini V, Facco G, Catalano L, Pupella S, Grazzini G. Malattie trasmissibili con la trasfusione in Italia: sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue. Rapporto 2013. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/26). p.iii.

Lacalamita R, Paradiso A, Belardelli F. Applicabilità del modello di accreditamento OECI al network degli IRCCS oncologici di Alleanza Contro il Cancro. In: Paradiso A, Lacalamita R, Moretti F, Belardelli F, ed. Accreditamento all'eccellenza degli IRCCS oncologici italiani: attualità e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/7). p.7-10.

Lauria L, Buoncristiano M, Nardone P, Lamberti A, Bucciarelli M, Rubimarca S, Spinelli A. Abitudini alimentari dei bambini. In: Spinelli A, Nardone P, Buoncristiano M, Lauria L, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: dai risultati 2012 alle azioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/11). p.23-38.

Lauria L, Lamberti A, Buoncristiano M, Nardone P, Bucciarelli M. Ambiente scolastico. In: Spinelli A, Nardone P, Buoncristiano M, Lauria L, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: dai risultati 2012 alle azioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/11). p.53-66.

Lega I, Del Re D, Picardi A, Cascavilla I, Gigantesco A, Di Cesare A, Ditta G, Di Fiandra T, ed. Valutazione diagnostica dei pazienti psichiatrici autori di reato: messa a punto di una metodologia standardizzata e riproducibile. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/10).

Lega I, Del Re D. Introduzione. In: Lega I, Del Re D, Picardi A, Cascavilla I, Gigantesco A, Di Cesare A, Ditta G, Di Fiandra T, ed. Valutazione diagnostica dei pazienti psichiatrici autori di reato: messa a punto di una metodologia standardizzata e riproducibile. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/10). p.1.

Lega I, Di Cesare A, Del Re D. Breve storia degli ospedali psichiatrici giudiziari italiani. In: Lega I, Del Re D, Picardi A, Cascavilla I, Gigantesco A, Di Cesare A, Ditta G, Di Fiandra T, ed. Valutazione diagnostica dei pazienti psichiatrici autori di reato: messa a punto di una metodologia standardizzata e riproducibile. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/10). p.9-16.

Lega I, Gigantesco A, Picardi A, Del Re D, Tarolla E, Di Cesare A, Mazzi F, Cobianchi F. Diagnosi psichiatrica strutturata: nuovo protocollo per la SCID-I research version. In: Lega I, Del Re D, Picardi A, Cascavilla I, Gigantesco A, Di Cesare A, Ditta G, Di Fiandra T, ed. Valutazione diagnostica dei pazienti psichiatrici autori di reato: messa a punto di una metodologia standardizzata e riproducibile. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/10). p.62-66.

Lega I, Gruppo di lavoro Progetto OPG-ISS. Valutazione psichiatrica dei pazienti ricoverati negli ospedali psichiatrici giudiziari: uno studio *ad hoc*. In: Lega I, Del Re D, Picardi A, Cascavilla I, Gigantesco A, Di Cesare A, Ditta G, Di Fiandra T, ed. Valutazione diagnostica dei pazienti psichiatrici autori di reato: messa a punto di una metodologia standardizzata e riproducibile. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/10). p.32-52.

Lucentini L, Achene L, Fuscoletti V, Nigro di Gregorio F, Pettine P, ed. Linee guida per la valutazione e gestione del rischio nella filiera delle acque destinate al consumo umano secondo il modello dei Water Safety Plan. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/21).

Maggini M, Raschetti R. Sorveglianza epidemiologica e registri. In: Pricci F, Agazio E, Villa M, ed. V Convegno nazionale Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/24). p.3-4.

Mancini L, Puccinelli C, Marcheggiani S, Martone C, Balzamo S. Metodi biologici per le acque superficiali interne. Protocollo di campionamento e analisi delle diatomee bentoniche dei corsi d'acqua. ISPRA, *Manuali e linee guida* 2014;111:1-25.

Manganelli M, Funari E, Gramaccioni L. Conferimento dati e reportistica. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Cianobatteri: linee guida per la gestione delle fioriture nelle acque di balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/20). p.167-170.

Manganelli M, Masala E, Barberis D, Mattiolo G, Mosconi C, Salmaso N. Campionamento. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Cianobatteri: linee guida per la gestione delle fioriture nelle acque di balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/20). p.177-180.

Manganelli M, Viaggiu E, Barone R, Buzzi F, Caviglia F, Congestri R, Copetti D, De Angelis R, Godeas F, Guzzella L, Masala E, Naselli-Flores L, Salmaso N, Scardala S. Situazione nazionale: corpi idrici interessati da cianobatteri tossici. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Cianobatteri: linee guida per la gestione delle fioriture nelle acque di balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/20). p.116-143.

Marchini S. Test richiesti per la classificazione ecotossicologica. In: Turco L, Marchini S, ed. La classificazione dei rifiuti: test richiesti dalla normativa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/28). p.39-50.

Minelli G, Demaria M, Vichi M, D'Ottavi SM, Loreto G, Manno V, Rago G, Crialesi R, Frova L, Marchetti S, Galati F, Conti S. La mortalità in Italia nell'anno 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/2).

Musmeci L, Vella S. Presentazione. In: Bocca B, Briancesco R, De Angelis I, Porrà R, ed. Giornata informativa sui prodotti cosmetici. Aspetti regolatori e problematiche emergenti. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 20 giugno 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/14). p.iii-iv.

Musmeci L. Introduzione alla problematica della classificazione dei rifiuti. In: Turco L, Marchini S, ed. La classificazione dei rifiuti: test richiesti dalla normativa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/28). p.1-5.

Musmeci L. Premessa. In: Bonadonna L, Musmeci L, ed. Metodi analitici di riferimento per la valutazione microbiologica dei fanghi di depurazione e di matrici ad essi assimilabili. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/18). p.vii.

Nardone P, Buoncristiano M, Lamberti A, Bucciarelli M, Lauria L, Spinelli A, Gruppo OKkio alla SALUTE 2012. Percezione materna dello stato di salute dei propri figli. In: Spinelli A, Nardone P, Buoncristiano M, Lauria L, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: dai risultati 2012 alle azioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/11). p.49-52.

Nardone P, Buoncristiano M, Lamberti A, Lauria L, Bucciarelli M, Andreozzi S, Spinelli A, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008-2009, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010, Gruppo OKkio alla SALUTE 2012. Stato ponderale dei bambini. In: Spinelli A, Nardone P, Buoncristiano M, Lauria L, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: dai risultati 2012 alle azioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/11). p.15-22.

Oleari F. Presentazione. In: Spinelli A, Nardone P, Buoncristiano M, Lauria L, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza Okkio alla SALUTE: dai risultati 2012 alle azioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/11). p.v.

Olivieri A, Stacchini P, Pastorelli AA, Da Cas R, Rotondi D, Corbetta C, Parlato G, Stoppioni V, Osservatori Regionali per la Prevenzione del Gozzo. Dati dell'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia. In: Olivieri A, Vitti P, ed. Attività di monitoraggio del programma nazionale per la prevenzione dei disordini da carenza iodica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/6). p.13-18.

Olivieri A, Vitti P, ed. Attività di monitoraggio del programma nazionale per la prevenzione dei disordini da carenza iodica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/6).

Olivieri A, Vitti P. Premessa. In: Olivieri A, Vitti P, ed. Attività di monitoraggio del programma nazionale per la prevenzione dei disordini da carenza iodica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/6). p.iii.

Olivieri A. Conclusioni e prospettive future. In: Olivieri A, Vitti P, ed. Attività di monitoraggio del programma nazionale per la prevenzione dei disordini da carenza iodica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/6). p.113.

Olivieri A. Osservatorio nazionale per il monitoraggio della iodoprofilassi in Italia. In: Olivieri A, Vitti P, ed. Attività di monitoraggio del programma nazionale per la prevenzione dei disordini da carenza iodica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/6). p.7-9.

Paradiso A, Belardelli F. Introduzione. In: Paradiso A, Lacalamita R, Moretti F, Belardelli F, ed. Accreditamento all'eccellenza degli IRCCS oncologici italiani: attualità e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/7). p.1-3.

Paradiso A, Lacalamita R, Moretti F, Belardelli F, ed. Accreditamento all'eccellenza degli IRCCS oncologici italiani: attualità e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/7).

Pastorelli AA, Cerron M, Morelli S, Sagratella E, Olivieri A, Stacchini P. Assunzione di iodio a livello di popolazione. In: Olivieri A, Vitti P, ed. Attività di monitoraggio del programma nazionale per la prevenzione dei disordini da carenza iodica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/06). p.19-23.

Pelin M, Sosa S, Testai E, Tubaro A. Profilo tossicologico delle palitossine. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Ostreopsis cf. ovata: linee guida per la gestione delle fioriture negli ambienti marino-costieri in relazione a balneazione e altre attività ricreative. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/19). p.32-44.

Penna L, Salemi M, Alviti S, Arnofi A, ed. Convegno I gemelli in età pediatrica: epigenetica, epidemiologia e clinica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4 e 5 ottobre 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/22).

Picardi A, Di Cesare A, Lega I. Diagnosi dei disturbi della personalità: versione italiana dell'intervista SIDP-IV. In: Lega I, Del Re D, Picardi A, Cascavilla I, Gigantesco A, Di Cesare A, Ditta G, Di Fiandra T, ed. Valutazione diagnostica dei pazienti psichiatrici autori di reato: messa a punto di una metodologia standardizzata e riproducibile. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/10). p.67-70.

Piccinini V, Facco G, Catalano L, Pupella S, Grazzini G. Attività di emovigilanza in Italia. Rapporto 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/5).

Piccinini V, Facco G, Catalano L, Pupella S, Grazzini G. Malattie trasmissibili con la trasfusione in Italia: sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue. Rapporto 2013. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/26).

Pitidis A. Sorveglianza degli incidenti e della violenza. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Situazione attuale e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 2). p.138-158.

Pizzi E, Nardone P, Lauria L, Buoncristiano M, Andreozzi S, Spinelli A, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008-2009, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010, Gruppo OKkio alla SALUTE 2012. Attività di prevenzione dell'obesità infantile realizzate a livello regionale. In: Spinelli A, Nardone P, Buoncristiano M, Lauria L, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: dai risultati 2012 alle azioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/11). p.67-104.

Popoli P. Bio-equivalenti: aspetti legislativi e farmacovalutazione. In: Pricci F, Agazio E, Villa M, ed. V Convegno nazionale Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/24). p.41-43.

Porrà R, Panusa A. Sicurezza dei prodotti cosmetici: competenze dell'Istituto Superiore di Sanità. In: Bocca B, Briancesco R, De Angelis I, Porrà R, ed. Giornata informativa sui prodotti cosmetici. Aspetti regolatori e problematiche emergenti. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 20 giugno 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/14). p.19-29.

Pricci F, Agazio E, Fazzini C, Rotondi D. Aggiornamenti, criticità ed elaborazioni dati delle segnalazioni di terapia con growth hormone al registro web. In: Pricci F, Agazio E, Villa M, ed. V Convegno nazionale Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/24). p.5-16.

Pricci F, Agazio E, Villa M, ed. V Convegno nazionale Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/24).

Pricci F, ed. Premessa. In: Pricci F, Agazio E, Villa M, ed. V Convegno nazionale Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/24). p.v-vi.

Renzoni A, Pirrera A, Novello F. Tatuaggi e piercing: istruzioni per l'uso. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. La salute nell'astuccio: dall'ISS spunti per un'azione didattica. II edizione. Roma, 15 ottobre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Dispense per la scuola* 14/1). p.28-38.

Salmaso N, Copetti D, Guzzella L, Manganelli M, Masala E, Naselli-Flores L. Fattori inerenti allo sviluppo di fioriture di cianobatteri tossici con particolare riferimento a eutrofizzazione e cambiamenti climatici. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Cianobatteri: linee guida per la gestione delle fioriture nelle acque di balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/20). p.5-36.

Salmaso S. Vaccinazioni. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Situazione attuale e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 2). p.193-198.

Sbrenni S, Toscano F, Chiapparelli A. Tecnologia RFId (identificazione a radiofrequenza) nelle strutture ospedaliere: metodi e strumenti per la valutazione dell'impatto su qualità dei servizi, sicurezza e privacy. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/9).

Scafato E, Gandin C, Galluzzo L, Martire S, Ghirini S, Gruppo di lavoro CSDA (Centro Servizi Documentazione Alcol). Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni. Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol - CNESPS sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. Rapporto 2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/1).

Scaravelli G, De Luca R, Vigiliano V, Bolli S, Mayorga JM, Spoletini R, Fiaccavento S, Speziale L, D'Aloja P. Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA). Attività nel 2009. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (Rapporti ISTISAN 14/8).

Settimi L, Davanzo F, Urbani E, Giordano F, Cossa L. Sistema informativo nazionale per la sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni: casi rilevati nel 2010. Quinto rapporto annuale. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/13).

Spinelli A, De Mei B, Nardone P, Buoncristiano M. Sane abitudini da bambini: un investimento per guadagnare salute da grandi. In: Penna L, Salemi M, Alviti S, Arnofi A, ed. Convegno I gemelli in età pediatrica: epigenetica, epidemiologia e clinica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4 e 5 ottobre 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/22). p.28-37.

Spinelli A, Donati S, Senatore S, Andreozzi S, Maraschini A, Grandolfo M, Pediconi M, Timperi F, Bucciarelli M, Nardone P, Lamberti A, Buoncristiano M, Lauria L. Salute materno-infantile. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Situazione attuale e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 2). p.88-117.

Spinelli A, Galeone D, Lamberti A, Nardone P, Buoncristiano M, Bucciarelli M, Lauria L, Pizzi E, Andreozzi S, Pediconi M, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008-2009, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010, Gruppo OKkio alla SALUTE 2012. OKkio alla salute: un sistema di sorveglianza per migliorare la salute dei bambini. In: Spinelli A, Nardone P, Buoncristiano M, Lauria L, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza Okkio alla SALUTE: dai risultati 2012 alle azioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/11). p.1-8.

Spinelli A, Nardone P, Buoncristiano M, Lauria L, Andreozzi S, Galeone D, ed. Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: dai risultati 2012 alle azioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (Rapporti ISTISAN 14/11).

Stazi MA, Toccaceli V. Registro nazionale dei gemelli. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Aspetti generali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 1). p.166-169.

Stazi MA. Premessa. In: Penna L, Salemi M, Alviti S, Arnofi A, ed. Convegno I gemelli in età pediatrica: epigenetica, epidemiologia e clinica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4 e 5 ottobre 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/22). p.iii-iv.

Taruscio D, Kodra Y, Ferrari L, Vittozzi L. Malattie rare. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Situazione attuale e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 2). p.118-125.

Testai E, Buratti FM. Effetti sull'uomo associati ad esposizione a cianobatteri e cianotossine. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Cianobatteri: linee guida per la gestione delle fioriture nelle acque di balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/20). p.67-88.

Testai E, Buratti FM. Profilo tossicologico delle cianotossine. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Cianobatteri: linee guida per la gestione delle fioriture nelle acque di balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/20). p.37-66.

Testai E, Funari E. Valutazione del rischio associato all'esposizione alle cianotossine. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Cianobatteri: linee guida per la gestione delle fioriture nelle acque di balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/20). p.89-95.

Testai E. Classificazione dei rifiuti: linee guida OECD e buona pratica di laboratorio. In: Turco L, Marchini S, ed. La classificazione dei rifiuti: test richiesti dalla normativa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/28). p.22-29.

Testai E. Posizione dell'Unione Europea sulla deadline del 2013 per il divieto di sperimentazione animale nella valutazione di sicurezza dei cosmetici. In: Bocca B, Briancesco R, De Angelis I, Porrà R, ed. Giornata informativa sui prodotti cosmetici. Aspetti regolatori e problematiche emergenti. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 20 giugno 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/14). p.10-18.

Tommasi F. Classificazione dei rifiuti per la caratteristica H14 Ecotossico nei nuovi risvolti normativi (legge 28/2012). In: Turco L, Marchini S, ed. La classificazione dei rifiuti: test richiesti dalla normativa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/28). p.6-21.

Torre M, Luzi I, Leone L, Boldrini R, Donato A. Artroprotesi: progetto registro italiano artroprotesi (RIAP). In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Situazione attuale e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 2). p.199-206.

Traversa G, Sagliocca L, Magrini N, Coppola T, Venegoni M. Farmaci. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Situazione attuale e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 2). p.179-192.

Turco L, Marchini S, ed. La classificazione dei rifiuti: test richiesti dalla normativa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/28).

Turco L. Metodi *in vitro* richiesti per la classificazione H4 e H8 dei rifiuti. In: Turco L, Marchini S, ed. La classificazione dei rifiuti: test richiesti dalla normativa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 28/14). p.30-38.

Vanacore N, Di Pucchio A, marzolini F. Demenze. In: Costa G, Salmaso S, Cislaghi C, ed. Misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Situazione attuale e prospettive. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/23 Pt 2). p.51-56.

Vichi S, D'Alelio D. Metodi molecolari nella identificazione di cianobatteri tossici. In: Funari E, Manganelli M, Testai E, ed. Cianobatteri: linee guida per la gestione delle fioriture nelle acque di balneazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti ISTISAN* 14/20). p.236-254.

Von Hunolstein C, ed. EU batch release procedure. Human vaccines. Annual Report 2013. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*Rapporti interni ISS - contenuti riservati* - 14/2).

ATTI DI CONGRESSO

Acchioni C, Greco E, Luzi E, Potenziani M, Serafino S, Sinopoli CF, Zingaropoli MA, Mazzaccara A, ed. V *Seminario Determinanti di salute: nuovi percorsi per la ricerca scientifica*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 8 maggio 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (ISTISAN Congressi 14/C2).

Acchioni C, Sgarbanti M. Impiego di composti ad azione immunomodulatoria stimolanti la riattivazione della replicazione di HIV-1 in modelli cellulari di latenza, nell'ambito di una strategia volta all'eliminazione dei reservoirs virali. In: Acchioni C, Greco E, Luzi E, Potenziani M, Serafino S, Sinopoli CF, Zingaropoli MA, Mazzaccara A, ed. V *Seminario Determinanti di salute: nuovi percorsi per la ricerca scientifica*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 8 maggio 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (ISTISAN Congressi 14/C2). p.11.

Accogli M, Monaco M, Giufrè M, Giani T, García-Fernández A, Rossolini GM, Pantosti A, Cerquetti M. Emergence of Escherichia coli ST131 sub-clone H30 producing VIM-1 and KPC-3 carbapenemases, Italy. In: 24. *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious diseases (ECCMID). Abstracts*; May 10-13, 2014; Barcelona. 2014. p.2293-2296.

Achene L, Beccaloni E, Carere M, Lucentini L. Criteria for the use of water for irrigation and food industry in the light of the new plan to safeguard EuropÈs water resources. In: 12. *Specialised Conference on Small Water and Wastewater Systems and 4. Specialised Conference on Resources Oriented Sanitation (IWA-SWWS and ROS). Proceedings*; November 2-4, 2014; Muscat. 2014. p.49-50.

Aleandri S, Bozzuto G, Casnati A, Condello M, Molinari A, Sansone F, Giuliani M. Bola-shaped Glicocalix[4]arenes for efficient and specific drug delivery systems. In: *Nanomedicine Viterbo 2014. Abstract book*; September 17-19, 2014; Viterbo. 2014.

Altieri B, Bombelli C, Colone M, Giuliani C, Mancini G. Remote loading of aloe-emodin in gemini based cationic liposomes. In: *Nanomedicine Viterbo 2014. Abstract book*; September 17-19, 2014; Viterbo. 2014.

Altieri B, Condello M, Giansanti L, Giuliani C, Mancini G, Meschini S. Inclusion of Voacamine in cationic liposomes by active loading. In: *Nanomedicine Viterbo 2014. Abstract book*; September 17-19, 2014; Viterbo. 2014.

Altieri B, Condello M, Giansanti L, Giuliani C, Mancini G, Meschini S. Remote loading of voacamine in liposomes. In: 20. *International Symposium on Surfactants in Solution (SIS 2014). Book of abstracts*; June 22-27, 2014; Coimbra. 2014. p.347.

Ancona C, Bauleo L, Bucci S, Antonucci C, Alimonti A, Bocca B, Pino A, Pizzabiocca A, Sozzi R, Davoli M, Forastiere F, Gruppo di Lavoro Studio ABC. La valutazione dell'esposizione delle persone che risiedono in aree contaminate: biomonitoraggio umano e modelli di dispersione degli inquinanti. In: 38. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 5-7 novembre 2014; Napoli. 2014.

Angelini C, Varano B, Puddu P, Conti L, Gessani S. TLR8 stimulation of intestinal epithelial cells affects the differentiation/functions of human monocytes. In: 9. *National Conference of the Italian Society of Immunology, Clinical Immunology and Allergology. Program and abstracts*; May 28-31, 2014; Florence. 2014. p.77-78.

Angelini C, Varano B, Puddu P, Donninelli G, Gessani S, Conti L. Stimulation of intestinal epithelial cells with TLR8 agonist R848 affects the differentiation/functions of human monocytes. In: 3. *Conference of Translational Medicine on Pathogenesis and Therapy of Immune-Mediated Diseases. Abstracts*; September 20 - October 1, 2014; Rozzano. 2014.

Ardita G, Cognetti G, De Castro P, Ferrara R, Gardois P, Grillo G, Maggi P, Motta S, Poltronieri E, Solimini R. ECDL Health Syllabus for scientific documentation and information: certified training for health professionals. In: 14. *EAHIL Conference. Divided We Fall, United We Inform. Building Alliances for a New European Cooperation. Abstracts*; June 11-13, 2014; Rome. 2014. p.91.

Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Cubadda F. Analytical quality assurance and measurement uncertainty in the assessment of bioaccessibility and speciation of Se in foods. In: 1. *IMEKOFOODS International Conference. Promoting Objective and Measurable Food Quality & Safety. Abstracts*; October 12-15, 2014; Rome. 2014. p.95.

Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Cubadda F. Analytical quality assurance in the determination of urinary iodine. In: 1. *IMEKOFOODS International Conference. Promoting Objective and Measurable Food Quality & Safety. Abstracts*; October 12-15, 2014; Rome. 2014. p.120.

Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Cubadda F. Sample preparation and detection methods for the analytical determination of nanoparticles in food. In: 1. *IMEKOFOODS International Conference. Promoting Objective and Measurable Food Quality & Safety. Abstracts*; October 12-15, 2014; Rome. 2014. p.84.

Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Cubadda F. Single particle-ICP-MS and asymmetric flow field flow fractionaction-UV-MALS-ICP-MS for the analytical determination of inorganic nanoparticles released from polymer nanomaterials for food packaging. In: *International Conference Eco-sustainable Food Packaging Based on Polymer Nanomaterials. Book of the Abstracts*; February 26-28, 2014; Rome. 2014. p.40.

Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Cubadda F. Studi di tossicità *in vivo* di nanomateriali inorganici: identificazione e quantificazione di particelle in tessuti e fluidi biologici mediante tecniche analitiche ICP-MS-based. In: 1. *Congresso nazionale della Società italiana di nanotossicologia. Abstract book*; 27-28 giugno 2014; Napoli. 2014. p.63.

Azzarito C, Mignuoli AD, Grasso MB, Cocciolo D, Espedito M, Scardetta P, Gruppo RESPCal-Rete epidemiologica e di salute di popolazione. Profilo di salute della popolazione calabrese. Indagine qualitativa sulla percezione dei cittadini dello stato di salute, dei problemi e delle possibili azioni da intraprendere - Regione Calabria - indagine 2013. In: Scardetta P, Occhiodoro V, Penna L, ed. V Conferenza PROFEA. PROgramma di Formazione in Epidemiologia Applicata. L'epidemiologia applicata al servizio della costruzione della salute. Orvieto, 22 ottobre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C4). p.5-6.

Baldissera S. Lo stato nutrizionale degli italiani adulti negli anni 2008-2013. Analisi di popolazione e di coorte sui dati del sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia). In: Scardetta P, Occhiodoro V, Penna L, ed. V Conferenza PROFEA. PROgramma di Formazione in Epidemiologia Applicata. L'epidemiologia applicata al servizio della costruzione della salute. Orvieto, 22 ottobre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C4). p.7-8.

Barbina D, Guerrera D, Mazzaccara A. Studio di efficacia su un percorso e-learning a elevata interattività. In: Accarrino D, Calò A, Canazza S, Dal Bon C, Paulon C, ed. *MoodleMoot Italia 2014. Atti*; 20-21 giugno 2014; Padova. Padova: Media Touch 2000; 2014. p.199-200.

Battegazzore M, Loglisci N, Paro L, Spanò M, Mancini L. First monitoring network of alpine springs in NW Italy for the evaluation of biodiversity and the protection of aquatic resources. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.37-38.

Béji-Hamza A, Hassine-Zaafrane H, Della Libera S, Iaconelli M, Muscillo M, Petricca S, Ciccaglione AR, Bruni R, Taffon S, Equestre M, Khélifi-Gharbi M, Aouni M, La Rosa G. Qualitative and quantitative assessment of hepatitis A virus in wastewaters in Tunisia. In: 12. *National Congress of the Italian Society for Virology (SIV). Abstract book*; September 22-24, 2014; Orvieto. 2014.

Béji-Hamza A, Khélifi-Gharbi H, Hassine-Zaafrane M, Della Libera S, Iaconelli M, Muscillo M, Petricca S, Ciccaglione AR, Bruni R, Taffon S, Aouni M, La Rosa G. Hepatitits E virus genotypes 1 and 3 in wastewater samples in Tunisia. In: 12. *National Congress of the Italian Society for Virology (SIV). Abstract book*; September 22-24, 2014; Orvieto. 2014.

Bellenghi M, De Feo A, Felicetti F, Bottero L, Sangaletti S, Pedini F, Petrini M, Puglisi R, Gesumundo C, Denaro M, Pasquini L, Tripodo C, Colombo MP, Carè A, Mattia G. SCD5 ?9 stearoyl-coA-desaturase blocks SPARC secretion and, in turn, reduces metastases in melanoma. In: 56. *Annual Meeting of the Italian Cancer Society. Dangerous Liaisons: Translating Cancer Biology into better Patients Management. Abstract Book*; September 11-13, 2014; Ferrara. 2014. p.53.

Bellenghi M, De Feo A, Felicetti F, Bottero L, Sangaletti S, Pedini F, Petrini M, Puglisi R, Tripodo C, Colombo MP, Mattia G, Carè A. Oleic acid reduce melanoma metastatization through SPARC retention. In: 11. *International Meeting of the Society for Melanoma Research. Abstra*cts; November 13-16, 2014; Zurich. 2014.

Bena A, Orengia M, Salamina G, Procopio E, Bocca B, Cadum E. SPoTT: un programma integrato di sorveglianza sulla salute della popolazione nei pressi del termovalorizzatore di Torino. In: 38. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 5-7 novembre 2014; Napoli. 2014.

Biscaglia L, Perra A, Villari P. Pianificazione e valutazione dei piani regionali della prevenzione 2014-2018 (PRPQ) nel sistema di governance multilivello regione/asl/enti territoriali. In: Acchioni C, Greco E, Luzi E, Potenziani M, Serafino S, Sinopoli CF, Zingaropoli MA, Mazzaccara A, ed. V Seminario Determinanti di salute: nuovi percorsi per la ricerca scientifica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 8 maggio 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C2). p.29.

Boccolini D, Arnoldi D, Toma L, Severini F, Rizzoli A, Romi R, Di Luca M. Complesso Culex pipiens in Italia: studio di dinamica stagionale in provincia di Trento. In: 24. *Congresso nazionale italiano di entomologia. Poster*; 9-14 giugno 2014; Orosei. 2014. p.61.

Bonciani M, Spinelli A, Sacchetti G. Agire sull'organizzazione dei servizi per rafforzare la prevenzione delle IVG tra le donne straniere. In: 13. *Congresso della Società italiana di medicina delle migrazioni (SIMM). Abstracts*; 14-17 maggio 2014; Agrigento. 2014. p.203.

Boni A, Zaccaria G, Di Trani L, Alborali GL, Lelli D, Cordioli P, Vaccari G, Moreno AM. Sequenziamento completo di virus influenzali mediante Next Generation Sequencing e piattaforma Ion Torrent PGM. In: Delogu R, Falcone E, Monini M, Ruggeri FM, Di Martino B, Marsilio F, Monaco F, Savini G, ed. V Workshop nazionale di virologia veterinaria. Teramo, 26-27 giugno 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C3). p.19.

Boniglia C, Carratù B, Gargiulo R, Giammarioli S, Mosca M, Quattrini MC, Bortolin E. Detection of irradiated plant food supplement ingredients by thermoluminescence technique. In: Ródenas J, ed. 9. *International Topical Meeting on Industrial Radiation and Radioisotope Measurement Applications (IRRMA-9). Book of abstracts*; July 6-11, 2014; Valencia. 2014. p.57.

Borocci S, Condello M, Bozzuto G, Fracassi A, Martino A, Mauceri A, Molinari A, Petaccia M. Recognition of Concanavalin A by novel glucosylated amphiphiles included in liposome lipid bilayer. In: *Nanomedicine Viterbo 2014. Abstract book*; September 17-19, 2014; Viterbo. 2014.

Bortolin E, De Angelis C, Quattrini MC, Barlascini O, Fattibene P. Detection of ionizing radiation treatment in cerium oxide glass used for health care products. In: Ródenas J, ed. 9. *International Topical Meeting on Industrial Radiation and Radioisotope Measurement Applications (IRRMA-9). Book of abstracts*; July 6-11, 2014; Valencia. 2014. p.107.

Bottoni P, Caroli S. Detection and quantification of residues and metabolites of pharmaceutical compounds in environmental compartments, food commodities and workplaces. A review. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.39.

Bozzuto G, Bombelli C, Stringaro A, Colone M, Toccacieli L, Formisano G, Molinari A, Mancini G. Stereochemistry of the gemini surfactant influences the final fate of cationic liposomes in human tumor cells. In: *Nanomedicine Viterbo 2014. Abstract book*; September 17-19, 2014; Viterbo. 2014.

Bozzuto G, Calcabrini A, Colone M, Toccacieli L, Stringaro A, Molinari A. Oli essenziali: un nuovo aiuto. In: 6. *Congresso ARTOI di oncologia integrata. Oncologia integrata e nutrizione: il futuro nella integrazione e nella tradizione. Abstracts*; 7-8 novembre 2014; Roma. 2014. p.40.

Bozzuto G, Molinari A, Galli R, Narayanan A. Glioblastoma cancer stem cells: organization in 3D structures. In: 18. *International Microscopy Congress. Proceedings*; September 7-12, 2014; Prague. 2014.

Brambilla G, Abate V, Esposito M, Serpe FP, Fulgenzi AR, Iacovella N, Tassinari M, Chessa G, di Domenico A. Deposition of selected NDL-PCB and PBDE congeners on Zea mais leaves intended for silage production: modelled contribution to contamination level in dairy products. In: 34. *International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants. Organohalogenated Compounds (DIOXIN 2014). Proceedings*; 31 August-4 September 2014; 2014.

Brambilla G, Esposito M, De Filippis SP, Abate V, Esposito V. Food safety/food security issues from ?6PCBs, ?6PBDEs, HBCD isomers, and bioaccumulative PFAS in bio-solids and composts intended for pasture soil dressing. In: 34. *International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants. Organohalogenated Compounds (DIOXIN 2014). Proceedings*; 31 August-4 September 2014; 2014.

Bravo E, Calzolari A, De Castro P, Mabile L, Napolitani F, Rossi AM, Cambon-Thomsen A. Contributions of different scientific communities to biobanking: the BRIF (Bioresource Research Impact Factor). In: *HandsOn: Biobanks 2014 Conference. Abstracts*; September 24-25, 2014; Helsinki. 2014.

Bruni R, Ciccaglione AR, De Medici D, Alfonsi V, Busani L, Di Pasquale S, Equestre M, Escher M, Ricotta L, Rizzo C, Scavia G, Taffon S, Tosti ME, Pompa MG, Martini V, Iannazzo S, Losio MN, Varisco G, Pavoni E, Massaro M, Cappelletti B, Noè P, Menghi A, Guizzardi S, Lena R, Plutino G, Monteleone G, Borrello S. Epidemia di epatite A in Italia associata a consumo di frutti di bosco surgelati. In: Delogu R, Falcone E, Monini M, Ruggeri FM, Di Martino B, Marsilio F, Monaco F, Savini G, ed. V Workshop nazionale di virologia veterinaria. Teramo, 26-27 giugno 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C3). p.21-22.

Bugarini M, Volpi F, Puccinelli C, Marcheggiani S, Bernabei S, Tancioni L, Figliomeni M, Mancini L. Diatom_EQR_IT: software for calculating index ICMI using detection of diatoms. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.40.

Buoncristiano M, Maraschini A, Marani A, Senatore S, Ventura M, Kirchmayer U, Davoli M, Donati S. L'assunzione di acido folico in periodo peri-concezionale: si può fare di più. In: 38. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 5-7 novembre 2014; Napoli. 2014.

Buoncristiano M, Tarsitani G, Spinelli A. Sperimentazione di un sistema di sorveglianza relativo ai principali determinanti di salute dall'epoca del concepimento al secondo anno di vita. In: Acchioni C, Greco E, Luzi E, Potenziani M, Serafino S, Sinopoli CF, Zingaropoli MA, Mazzaccara A, ed. V Seminario Determinanti di salute: nuovi percorsi per la ricerca scientifica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 8 maggio 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C2). p.31.

Caciolli S, Berasi S, Giuseppetti R, Marcheggiani S, Puccinelli C, D'Ugo E, Mancini L. Methodological aspects in the treatment of environmental samples (water and sediment) for ecotoxicological analysis. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.41.

Caciolli S, Gustavino B, Puccinelli C, Berasi S, Marcheggiani S, Chiudioni F, Damiani G, Mancini L. Valutazione integrata dello stato di salute degli ecosistemi del bacino idrografico del fiume Volturno. In: *Giornate di studio Emergenza ambiente: l'ecotossicologia come strumento di gestione la ricerca, il controllo da parte delle agenzie, il mondo dei privati. Atti*; 11-13 novembre 2014; Livorno. 2014.

Caciolli S, Gustavino B, Puccinelli C, Berasi S, Marcheggiani S, Chiudioni F, Damiani G, Mancini L. Valutazione integrata dello stato di salute degli ecosistemi del bacino idrografico del fiume Volturno. In: *Giornate di studio Ricerca e applicazione di metodologie ecotossicologiche in ambienti acquatici e matrici contaminate. Abstracts*; 11-13 novembre 2014; Livorno. Roma: Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale; 2014.

Cammarano RR, Carrani E, Ceccanti M, Ceccarini A, Ciccarelli R, Della Seta M, Deodati S, Di Benedetto C, Felici L, Knijn A, Lopez T, Pizzarelli S, Sampaolo L, Sette A. First-quality information to foster collaboration, participation and capacity building in the patient community. In: 14. *EAHIL Conference. Divided We Fall, United We Inform. Building Alliances for a New European Cooperation. Abstracts*; June 11-13, 2014; Rome. 2014. p.99.

Canevelli M, Lacorte E, Bruno G, Vanacore N. Reversione alla normalità del Mild Cognitive Impairment: revisione sistematica della letteratura e metanalisi. In: Di Pucchio A, Badoni G, Crateri S, Iantosca G, Vanacore N, ed. 8. Convegno Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 7 novembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C7). p.38.

Cannas EA, Dore S, Lollai S, Duprè S, Spuria L, Armas F, Biasibetti E, Capucchio MT, Deriu V, Piras A, Sechi PA, Amedeo S, Mioletti S, Marianelli C. Intramammary infusion of a live culture of Lactococcus lactis in lactating ewes with mastitis by coagulase negative staphylococci: a preliminary field study. In: *Conference Antibiotic Alternatives for the New Millennium. Abstract book*; November 5-7, 2014; London. 2014. p.26-27.

Capoccia S, Berry A, Bellisario V, Raggi C, Panetta P, Valentino V, Barbati C, Ortona E, Giorgio M, Pelicci PG, Cirulli F. Social isolation promotes onset and progression of tumorigenesis in a mouse model of breast cancer. In: *9. FENS Forum of Neuroscience. Abstracts*; July 5-9, 2014; Milan. 2014.

Caprari P, Panicale S, Bakalli E, Diana L, Di Silvio D. Hemorheological profile of healthy and diseased red blood cells under controlled flow conditions. In: 46. *Congresso nazionale della Società italiana di biochimica clinica e biologia molecolare clinica (SIBioC). Medicina di laboratorio tra presente e futuro. Abstracts*; 13-15 ottobre 2014; Roma. 2014.

Caprari P, Panicale S, Tarzia A, Caforio MP, Di Silvio D, Martorana MC. Profilo emoreologico di pazienti con difetti congeniti del globulo rosso. In: *Italian Red Cell Club 2014. Abstracts*; 3-4 ottobre 2014; Napoli. 2014.

Caprari P. Difetti congeniti del globulo rosso e trasfusioni: i danni da conservazione. In: *Corso in Red Blood Cell's Disease. Abstracts*; 5-6 novembre 2014; Roma. 2014.

Caprari P. Sferocitosi ed ellissocitosi ereditarie: fisiopatologia e protocolli diagnostici. In: *Corso in Red Blood Cell's Disease. Abstracts*; 5-6 novembre 2014; Roma. 2014.

Carbone G, Vanacore N. Ricovero di pazienti affetti da demenza in strutture dedicate: evidenze su 161 pazienti. In: Di Pucchio A, Badoni G, Crateri S, Iantosca G, Vanacore N, ed. 8. Convegno Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 7 novembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C7). p.40.

Carere M, Wernersson A, Kase R. The activity on effect-based tools in the context of the water framework directive: future perspectives. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.45.

Carlin S, Camuffo S, Ciocchetta S, Cazzin S, Omodeo SG, Capelli G, Toma L, Montarsi F. Fauna culicidica del nord est Italia. In: *24. Congresso nazionale italiano di entomologia. Poster*; 9-14 giugno 2014; Orosei. 2014.

Cheng R, Dragone R, Grasso G, Mantovani A, Frazzoli C. A yeast-based probe to detect active concentrations of herbicides within the Italian project ALERT. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.47-48.

Chessa G, Brambilla G, Cambula S, Cossu M, Onnis A, Piras P. PCDD, PCDF, and PCB levels in goat and sheep milk from extensively reared herds in the Sardinia Region, Italy. In: *34. International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants. Organohalogenated Compounds (DIOXIN 2014). Proceedings*; 31 August-4 September 2014; 2014.

Chini G, Poli C, Oddi G, Pietrabissa A, Grigioni M. Receding horizon multi-vehicle routing for emergency scenarios. In: *22. Mediterranean Conference on Control and Automation (MED'14). Proceedings*; June 16-19, 2014; Palermo. IEEE; 2014. p.374-379.

Ciadamidaro S, Mancini L, Rivosecchi L. Black flies (Diptera, Simuliidae) as ecological and landscape indicators of stream ecosystems in the urbanizing territory of Rome (Italy). In: *6. International Simuliidae Symposium. Book of abstracts*; September 16-19, 2014; Torino. 2014.

Cicognani E, Mazzoni D, Mosconi G, Totti V, Roi GS, Trerotola M, Nanni Costa A. Attività sportiva dopo il trapianto d'organo: quali effetti sulla qualità della vita? In: Scardetta P, Cattaneo C, Lana S, De Mei B, ed. III Manifestazione nazionale del programma Guadagnare Salute. Costruire insieme la salute. Programmi e interventi di promozione della salute tra intersettorialità, sostenibilità ed efficacia. Orvieto, 22-23 ottobre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C5). p.383.

Cicolani B, Casinelli D, Puccinelli C, Mancini L. The diatom communities of the wellspring environments in the Apennines mountains of Abruzzo, in the context of climate changes. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.49.

Cilli P, Ventura I, Minoprio A, Meccia E, Martire A, Popoli P, Bignami M, Mazzei F. An oxidized dNTPs pool and aberrant repair synthesis contribute to GAC/CTG repeat instability. In: 13. *Convegno della Federazione italiana scienze della vita (FISV). Abstracts*; 24-27 settembre 2014; Pisa. 2014. p.50.

Colabucci A, Sepe A, Ciprotti M, Ciaralli L. Ad-hoc material for proficiency testing: freeze-dried liver. In: 8. *Workshop on Proficiency Testing in Analytical Chemistry, Microbiology and Laboratory Medicine (EURACHEM). Book of abstracts*; October 6-9, 2014; Berlin. 2014.

Colabucci A, Turco AC, Sorbo A, Ciprotti M, Di Gregorio M, Ciaralli L. Honey as a material for proficiency testing. In: 8. *Workshop on Proficiency Testing in Analytical Chemistry, Microbiology and Laboratory Medicine (EURACHEM). Book of abstracts*; October 6-9, 2014; Berlin. 2014. p.51.

Colaceci S, Giusti A. Midwifery: bridging culture and practice. In: 30. *ICM Triennial Congress. Abstract book*; June 1-5, 2104; Prague. 2014.

Colone M, Calcabrini A, Giuliani C, Altieri B, Fratini E, Anello P, Tortora M, Bombelli C, Cavalieri F, Mancini G, Stringaro A. Aloe-emodina: validità dell'uso. In: 6. *Congresso ARTOI di oncologia integrata. Oncologia integrata e nutrizione: il futuro nella integrazione e nella tradizione. Abstracts*; 7-8 novembre 2014; Roma. 2014. p.39.

Colone M, Calcabrini A, Giuliani C, Altieri B, Fratini E, Anello P, Tortora M, Bombelli C, Cavalieri F, Mancini G, Stringaro A. Antitumor activity of aloe-emodin in breast cancer cells. In: *Nanomedicine Viterbo 2014. Abstract book*; September 17-19, 2014; Viterbo. 2014.

Colone M, Cavalieri F, Tortora M, Altieri B, Bombelli C, Mancini G, Stringaro A. Gli oli essenziali in nanomedicina: contributi al miglioramento del drug delivery e dell'efficacia terapeutica in oncologia. In: Mondello F, Marella AM, Di Vito M, ed. II Congresso nazionale per la ricerca sugli oli essenziali. Terni, 14-16 novembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C8). p.55.

Colone M, Kaliappan S, Cavalieri F, Tortora M, Ponticelli GS, Calcabrini A, Stringaro A. Therapeutic efficacy of PMAsh microcapsules on breast cancer cells. In: 18. *International Microscopy Congress. Proceedings*; September 7-12, 2014; Prague. 2014.

Colone M, Ponticelli GS, Mondello F, Angiolella L, Stringaro A. Nuovi approcci terapeutici associati a una corretta alimentazione per contrastare le vaginiti micotiche. In: Unfer V, Facchinetti F, ed. *Congresso nazionale della Società italiana di fitoterapia e integratori in ostetricia e ginecologia (SIFIOG). Atti*; 30-31 maggio 2014; Roma. Roma: Minerva Medica; 2014. p.20-22.

Colone M, Tortora M, Calcabrini A, Zhou M, Ashokkumar M, Cavalieri F, Stringaro A. Interaction of lysozyme-shelled microparticles with human breast adenocarcinoma cells. In: *Nanomedicine Viterbo 2014. Abstract book*; September 17-19, 2014; Viterbo. 2014.

Condello M, Altieri B, Giansanti L, Mancini G, Meschini S. Liposome-encapsulated plant alkaloid voacamine improves the efficacy of chemotherapy on osteosarcoma resistant cells. In: *Nanomedicine Viterbo 2014. Abstract book*; September 17-19, 2014; Viterbo. 2014.

Condello M, Altieri B, Giansanti L, Mancini G, Meschini S. Liposomi cationici contenenti la sostanza naturale voacamina per l'ottimizzazione della chemioterapia. In: *6. Congresso ARTOI di oncologia integrata. Oncologia integrata e nutrizione: il futuro nella integrazione e nella tradizione. Abstracts*; 7-8 novembre 2014; Roma. 2014. p.37.

Condello M, Pellegrini E, Cosentino D, Corinti S, Di Felice G, Multari G, Gallo FR, Arancia G, Meschini S. Modulation of osteosarcoma and melanoma cells drug-resistance by not immunotoxic natural compound. In: *27. Annual Conference of Italian Association of Cells Cultures (ONLUS-AICC). Programme & abstract book*; November 12-13, 2014; Verona. 2014. p.52.

Conte V, Monaco M, Giani T, D'Ancona F, Moro ML, Rossolini GM, Pantosti A. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae from invasive infections, Italy 2011-2013. In: *24. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious diseases (ECCMID). Abstracts*; May 10-13, 2014; Barcelona. 2014.

Conti S, Manno V, Minelli G. The use of current data to evaluate the health impact of environmental pollution: the "SENTIERI" approach" and the case study of Taranto. In: *47. Scientific Meeting of the Italian Statistical Society. Proceedings*; June 10-14, 2014; Cagliari. 2014.

Conti S, Minelli G, Ascoli V, Marinaccio A, Bonafede M, Manno V, Crialesi R, Straif K. Il mesotelioma peritoneale in Italia: uno studio nazionale di popolazione su mortalità e incidenza. In: *38. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 5-7 novembre 2014; Napoli. 2014.

Conti S, Minelli G, Ascoli V, Marinaccio A, Bonafede M, Manno V, Crialesi R. Peritoneal mesothelioma in Italy, a former asbestos producing country: a population-based study regarding mortality and incidence. In: *26. Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference. From Local to Global: Advancing Science for Policy in Environmental Health. Abstracts*; August 24-28, 2014; Seattle. 2014.

Covino DA, Sabbatucci M, Purificato C, Mallano A, Andreotti M, Fantuzzi L. Studio del ruolo dell'asse CCL2/CCR2 nell'infezione da HIV-1: meccanismi molecolari e potenziali approcci terapeutici. In: Acchioni C, Greco E, Luzi E, Potenziani M, Serafino S, Sinopoli CF, Zingaropoli MA, Mazzaccara A, ed. V Seminario Determinanti di salute: nuovi percorsi per la ricerca scientifica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 8 maggio 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C2). p.34.

Covino DA, Sabbatucci M, Purificato C, Mallano A, Federico M, Bona R, Cara A, Vella S, Gessani S, Andreotti M, Fantuzzi L. SAMHD1-independent inhibition of HIV-1 DNA accumulation by endogenous CCL2 neutralization: possible role of APOBEC3A. In: *3. Conference of Translational Medicine on Pathogenesis and Therapy of Immune-Mediated Diseases. Abstracts*; September 20 - October 1, 2014; Rozzano. 2014.

Cozzi L, Volpe G, Petropoulos K, Suffredini E, Palleschi G. Palytoxin detection by electrochemical sensor: improvement of extraction procedures and evaluation on different shellfish species. In: *3. Congress of the European Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians (EAVLD). Abstract book and final programme*; October 12-15, 2014; Pisa. 2014. p.226.

Cozzi L, Volpe G, Petropoulos K, Suffredini E, Palleschi G. A mediated amperometric sensor coupled to an haemolytic-enzymatic assay for the detection of palytoxin in mussels. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and

small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.50.

Cubadda F, Aureli F, D'Amato M, Mantovani A, Moracci G, Narciso L, Raggi A, Tassinari R, Maranghi F. Toxicokinetics and toxicity of orally administered synthetic amorphous silica in rats: critical information for risk assessment of E551 in food. In: 7. *International Nanotoxicology Congress (Nanotox 2014). Program & abstracts*; April 23-26, 2014; Antalya. 2014. p.154-155.

Cubadda F, D'Amato M, Aureli F, Raggi A. Dietary exposure to inorganic arsenic via cereals and cereal products in Italy. In: 5. *International IUPAC Symposium for Trace Elements in Food (TEF-5). Programme & Book of Abstracts*; May 6-9, 2014; Copenhagen. 2014. p.49.

Cubadda F. Chemical speciation: essential information for risk assessment of arsenic and mercury in food. In: *7. Reunião anual PortFIR. Resumo*; October 30, 2014; Lisboa. 2014. p.5-6.

Cubadda F. Critical issues for risk assessment of trace element-containing nanoparticles in foodstuffs. In: *5. International IUPAC Symposium for Trace Elements in Food (TEF-5). Programme & Book of Abstracts*; May 6-9, 2014; Copenhagen. 2014. p.12.

Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. XXIII Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 9 dicembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C9).

Daidone MG, Parodi B, Veneroni S, Stanta G, Paradiso A, Filocamo M, Sangiorgi L, Bravo E, Milanesi L, Lavitrano M. Molecular fingerprinting of liquid biopsies from cancer patients: how to define pre-analytical standard operative procedures (SOPs) in a multi-institutional consortium environment. In: *HandsOn: Biobanks 2014 Conference. Abstracts*; September 24-25, 2014; Helsinki. 2014. p.50-51.

Daidone MG, Veneroni S, Parodi B, Stanta G, Paradiso A, Sangiorgi L, Bravo E, Milanesi L, Lavitrano M. Molecular fingerprinting of liquid biopsies from cancer patients: how to define pre-analytical standard operative procedures (SOPs) in a multi-institutional consortium environment. In: *ESBB Annual Meeting 2014. Abstracts*; October 21-24, 2014; Leipzig. 2014. p.74.

D'Amato M, Aureli F, Raggi A, Cubadda F. Analytical determination of inorganic arsenic in food: from research to legislation. In: *1. IMEKOFOODS International Conference. Promoting Objective and Measurable Food Quality & Safety. Abstracts*; October 12-15, 2014; Rome. 2014. p.47.

D'Amato M, Aureli F, Raggi A, Cubadda F. Dietary exposure to trace elements in Italy: the Total Diet Study 2012-2014. In: *5. International IUPAC Symposium for Trace Elements in Food (TEF-5). Programme & Book of Abstracts*; May 6-9, 2014; Copenhagen. 2014. p.49.

D'Amato M, Aureli F, Raggi A, Cubadda F. Issues for harmonization in dietary exposure assessment: focus on total diet studies. In: *1. IMEKOFOODS International Conference. Promoting Objective and Measurable Food Quality & Safety. Abstracts*; October 12-15, 2014; Rome. 2014. p.119.

D'Amore C, Da Cas R, Trotta F, Giusti A, Zocchetti C, Traversa G. Patterns of antihypertensive medication use during pregnancy: a population-based study. In: *EuroDURG 2014. Scientific meeting with educational courses. Abstracts*; August 27-29, 2014; Groningen. 2014. p.61.

D'Ancona F, Cerquetti M, Pantosti A, Caporali MG, Fazio C, Camilli R, Giufrè M, Pompa MG, Stefanelli P. Surveillance of invasive bacterial diseases (N. meningitidis, H. influenzae, S. pneumoniae) and evaluation of vaccine coverage in 7 Italian Regions, 2008-2012. In: *24. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious diseases (ECCMID). Abstracts*; May 10-13, 2014; Barcelona. 2014.

D'Antoni S, Gori M, Angelici C, Arcangeli A, Barile M, Belfiore C, Bernabei S, Bianco PM, Catenacci G, Causarano F, Chiudioni F, de Meo S, Mancini L, Izzi D, Marcheggiani S, Pace G, Puccinelli C, Tancioni L. Identification of a set of indicators of aquatic ecosystems for evaluating management effectiveness of a natural protected area on river Tiber. In: *World Lake Conference (WLC 15). Abstracts*; September 1-5, 2014; Perugia. 2014.

D'Archivio M, Giammarioli S, Del Cornò M, Scazzocchio B, Veneziani A, Iacovelli A, Giovannini C, Varì R, Santangelo C, Gessani S, Masella R. Docosahexaenoic acid exerts anti-inflammatory activity in visceral adipocytes from colorectal cancer patients. In: *7. International Immunonutrition Workshop. Abstracts*; May 1-3, 2014; Carovigno. 2014.

De Castro P, Barbaro MC, Salinetti S, Carinci A, Pantosti A. e-Bug: a web tool to empower students on antibiotic use. In: *14. EAHIL Conference. Divided We Fall, United We Inform. Building Alliances for a New European Cooperation. Abstracts*; June 11-13, 2014; Rome. 2014. p.105.

De Castro P. Moving towards Open Access to research data in health sciences: a changing landscape for grey literature. In: *16. International Conference on Grey Literature (GL16). Grey Literature Lobby: Engines and Requesters for Change. Program Book*; December 8-9, 2014; Washington. Amsterdam: TextRelease; 2014. p.113.

De Feo A, Coscia C, Bellenghi M, Errico MC, Felli N, Mattia G, Carè A, Felicetti F. Melanoma-derived exosomes and miR-222 prometastatic functions. In: *56. Annual Meeting of the Italian Cancer Society. Dangerous Liaisons: Translating Cancer Biology into better Patients Management. Abstract Book*; September 11-13, 2014; Ferrara. 2014. p.51.

De Santis M, Gentile AE, Ferrelli RM, Posada de la Paz M, Vittozzi L, Frazzica RG, Polizzi A, Taruscio D. Selecting core indicators for national plans according to the Delphi technique. In: *7. European Conference on Rare Diseases & Orphan Products (ECRD 2014). Abstracts*; May 8-10, 2014; Berlin. 2014.

Del Cornò M, Donninelli G, Cappon A, Varano B, Marra F, Gessani S. Role of TLR4 in HIV-1 gp120-induced signaling in human macrophages and hepatic stellate cells. In: *3. Conference of Translational Medicine on Pathogenesis and Therapy of Immune-Mediated Diseases. Abstracts*; September 20 - October 1, 2014; Rozzano. 2014.

Del Cornò M, Donninelli G, Varano B, Da Sacco L, Masotti A, Gessani S. Immunomodulatory effects of HIV-1 gp120 on dendritic cells: role in AIDS pathogenesis. In: *Italian Conference on AIDS and Retroviruses (ICAR). Abstracts*; May 25-27, 2014; Rome. 2014.

Del Cornò M, Donninelli G, Varano B, Masotti A, Da Sacco L, Gessani S. Immunomodulatory effects of HIV-1 gp120 on human dendritic cells: role of STAT3/IL-6 axis. In: *9. National Conference of the Italian Society of Immunology, Clinical Immunology and Allergology. Program and abstracts*; May 28-31, 2014; Florence. 2014. p.101.

Del Cornò M, Donninelli G, Varano B, Scazzocchio B, Filesi C, Masella R, Gessani S. The anthocyanin metabolite protochathecuic acid modulates human dendritic cell functions. In: *7. International Immunonutrition Workshop. Eating or preventing. Abstracts*; May 1-3, 2014; Carovigno. 2014.

Della Bella V, Ciadamidaro S, Puccinelli C, Marcheggiani S, Rossi A, Piccari F, Mancini L. Biodiversity monitoring of a newly-established wetland in the Regional Park of Appia Antica (Rome, Italy). In: *World Lake Conference (WLC 15). Abstracts*; September 1-5, 2014; Perugia. 2014.

Delogu R, Falcone E, Monini M, Ruggeri FM, Di Martino B, Marsilio F, Monaco F, Savini G, ed. V Workshop nazionale di virologia veterinaria. Teramo, 26-27 giugno 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C3).

Delogu R, Ianiro G, Fiore L, Ruggeri FM. A G12P[8] rotavirus gastroenteritis outbreak in Italy, 2013. In: *2. European Seminar in Virology (EuSeV). Abstract book*; June 13-15, 2014; Bertinoro. 2014.

Delogu R, Ianiro G, Gigliucci F, Camilloni B, Fiore L, Ruggeri FM. A G12P[8] rotavirus gastroenteritis outbreak in Italy, 2013. In: *12. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV). Abstract book*; September 22-24, 2014; Orvieto. 2014. p.37-38.

Delogu R, Ianiro G, Ruggeri FM, Fiore L, RotaNet-Italy Study Group. The Italian RotaNet surveillance program. Rotavirus genotypes among children hospitalized with severe gastroenteritis, 2007-2014. In: *12. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV). Abstract book*; September 22-24, 2014; Orvieto. 2014. p.52.

Dente MG, Riccardo F, Declich S. La sorveglianza integrata per la prevenzione e il controllo di agenti patogeni emergenti e ri-emergenti trasmessi da vettore nel bacino del Mediterraneo. In: Delogu R, Falcone E, Monini M, Ruggeri FM, Di Martino B, Marsilio F, Monaco F, Savini G, ed. V Workshop nazionale di virologia veterinaria. Teramo, 26-27 giugno 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C3). p.32.

Di Bartolo I, Ponterio E, Angeloni G, Morandi F, Nicoloso S, Ostanello F, Ruggeri FM. Virus dell'epatite E (HEV) in una popolazione italiana di cervi. In: Delogu R, Falcone E, Monini M, Ruggeri FM, Di Martino B, Marsilio F, Monaco F, Savini G, ed. V Workshop nazionale di virologia veterinaria. Teramo, 26-27 giugno 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C3). p.35.

Di Bartolo I, Tofani S, Angeloni G, Ponterio E, Ostanello F, Ruggeri FM. Caratterizzazione di ceppi di sapovirus e norovirus identificati in suini allevati in Italia. In: Delogu R, Falcone E, Monini M, Ruggeri FM, Di Martino B, Marsilio F, Monaco F, Savini G, ed. V Workshop nazionale di virologia veterinaria. Teramo, 26-27 giugno 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C3). p.36.

Di Bonito P, Della Libera S, Petricca S, Iaconelli M, Accardi L, Muscillo M, La Rosa G. Frequent and abundant Merkel cell polyomavirus detection in urban wastewaters in Italy. In: *12. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV). Abstract book*; September 22-24, 2014; Orvieto. 2014.

Di Bonito P, Della Libera S, Petricca S, Iaconelli M, Sanguinetti M, Graffeo R, Accardi L, La Rosa G. A large spectrum of alpha and beta human papillomaviruses are detected in stool samples. In: *12. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV). Abstract book*; September 22-24, 2014; Orvieto. 2014.

Di Luca M, De Liberato C, Magliano A, Rivosecchi L. Un nuovo episodio di attacco all'uomo da parte di Simulium intermedium, specie del gruppo Ornatum (Diptera: Simuliidae) in provincia di Roma. In: *24. Congresso nazionale italiano di entomologia. Poster*; 9-14 giugno 2014; Orosei. 2014.

Di Luca M, Severini F, Toma L, Boccolini D, Fortuna C, Remoli ME, Fedorova MV, Bucci P, Benedetti E, Montarsi F, Platonov AE, Ciufolini MG, Romi R. Assessing the vector competence of Culex pipiens populations for WNV: set up of an artificial infection system and genetic characterization of infected mosquitoes. In: *28. Congresso nazionale della Società italiana di parassitologia (SoIPa). Relazioni*; 24-27 giugno 2014; Roma. 2014. p.308.

Di Luca M, Toma L, Boccolini D, Severini F, Bongiorno G, Montarsi F, Capelli G, Arnoldi D, Rizzoli A, Mancini G, Cafiero MA, Romi R. Distribuzione delle forme biologiche di Culex pipiens (Diptera: Culicidae) in Italia. *In: 24. Congresso nazionale italiano di entomologia. Riassunti delle comunicazioni orali*; 9-14 giugno 2014; Orosei. 2014. p.85-86.

Di Luca M, Toma L, Severini F, Romi R, Mariano C, Nicolai G, Laghezza MV, Fausto AM. Indagine faunistica sulle zecche di un'area naturale di Monte Romano (VT) e relativi aspetti sanitari. In: *24. Congresso nazionale italiano di entomologia. Poster*; 9-14 giugno 2014; Orosei. 2014. p.70.

Di Prospero Fanghella P, Malaguti Aliberti L, D'Ilio S. L'Helpdesk CLP e il supporto alle imprese e ai soggetti coinvolti nell'applicazione delle normative correlate. In: *C Govoni, G Gargaro, ed. Convegno REACH 2014. I regolamenti Europei REACH E CLP. Atti*; 3 ottobre 2014; Modena. 2014. p.91-98.

Di Pucchio A, Badoni G, Crateri S, Iantosca G, Vanacore N, ed. 8. Convegno Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 7 novembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C7).

Di Pucchio A, marzolini F, D'Angelo F, Lacorte E, Di Fiandra T, Ferrigno L, Vanacore N. Dalla survey dei servizi dedicati all'Osservatorio delle demenze. In: Di Pucchio A, Badoni G, Crateri S, Iantosca G, Vanacore N, ed. 8. Convegno Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 7 novembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C7). p.12.

Di Vito M, Girolamo A, Melino S, Mondello F. Tea tree oil with antimicrobial salivary peptides: natural candidates for treatment of fungal infections. In: *8. Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries (CMAPSEEC). Book of abstracts*; May 19-22, 2014; Durres. 2014. p.217.

Di Vito M, Girolamo A, Mondello F. Oli essenziali in ginecologia: stato dell'arte. In: Mondello F, Marella AM, Di Vito M, ed. II Congresso nazionale per la ricerca sugli oli essenziali. Terni, 14-16 novembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C8). p.41.

Donati S, Buoncristiano M, Maraschini A, Bucciarelli M, Marani A, Andreozzi S, Gruppo di lavoro ISS-Regioni. I near miss da emorragia del post-partum: una delle attività di ricerca e formazione dell'Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS). In: *38. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 5-7 novembre 2014; Napoli. 2014.

Donati S, Maraschini A, Buoncristiano M, Bucciarelli M, Andreozzi S, Gruppo di lavoro ISS-Regioni. La sorveglianza della mortalità materna in Italia: a che punto siamo? In: *38. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 5-7 novembre 2014; Napoli. 2014.

Donninelli G, D'Archivio M, Scazzocchio B, Varì R, Varano B, Giammarioli S, Del Cornò M, Conti L, Del Gaudio I, Pierdominici M, Del Buono A, Masella R, Gessani S. Dietary components, inflammation and immune dysfunction in the pathogenesis of colon cancer. In: *6. Congresso ARTOI di oncologia integrata. Oncologia integrata e nutrizione: il futuro nella integrazione e nella tradizione. Abstracts*; 7-8 novembre 2014; Roma. 2014.

D'Ugo E, Marcheggiani S, Fioramonti I, Giuseppetti R, Mancini L. Molecular detection of enteric viruses in fresh water from European countries. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.51.

Fabiani L, Piermarini S, Volpe G, Delibato E, Pucci E, Capuano F, Palleschi G. Development and evaluation of real-time PCR and ELIME assays to reveal the presence of Salmonella in irrigation and washing water of crops. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.54.

Falcone E, Boniotti MB, Canelli E, Monini M, Busi C, Vignolo E, Lavazza A, Ruggeri FM. Monitoraggio di rotavirus aviari di gruppo A e D in diverse specie aviarie da allevamenti del Nord Italia. In: Delogu R, Falcone E, Monini M, Ruggeri FM, Di Martino B, Marsilio F, Monaco F, Savini G, ed. V Workshop nazionale di virologia veterinaria. Teramo, 26-27 giugno 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C3). p.46.

Famele M, Ferranti C, Palleschi L, Abenavoli C, Bozzetta E, Pezzolato M, Richelmi GB, Draisci R. Quantification of natural and synthetic corticosteroids in bovine urine following prednisolone treatments. In: *7. International Symposium on Hormones and Veterinary Drug Residues Analysis (VDRA 2014). Abstracts*; June 2-5, 2014; Gand. 2014.

Ferlito C, Germano V, Autore A, Nisini R, D'Amelio R. Sicurezza, immunogenicità ed efficacia delle vaccinazioni in soggetti sani. In: Acchioni C, Greco E, Luzi E, Potenziani M, Serafino S, Sinopoli CF, Zingaropoli MA, Mazzaccara A, ed. V Seminario Determinanti di salute: nuovi percorsi per la ricerca scientifica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 8 maggio 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C2). p.45.

Ferrara R, Falcone MA, Ferrari O, Ferrari P, Gentili D, Graziani MS, Putti ML. Anatomical tables in the Rare Book Collection of the ISS Library. In: *14. EAHIL Conference. Divided We Fall, United We Inform. Building Alliances for a New European Cooperation. Abstracts*; June 11-13, 2014; Rome. 2014. p.110.

Ferrara R, Falcone MA, Ferrari O, Ferrari P, Gentili D, Graziani MS, Putti ML. Le edizioni botaniche illustrate del fondo antico della Biblioteca ISS. In: Mondello F, Marella AM, Di Vito M, ed. II Congresso nazionale per la ricerca sugli oli essenziali. Terni, 14-16 novembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C8). p.5.

Ferrelli RM, De Santis M, Frazzica RG, Gentile AE, Taruscio D. Strengths and weaknesses in developing national plans for rare diseases: results of a EUROPLAN survey. In: *7. European Conference on Rare Diseases & Orphan Products (ECRD 2014). Abstracts*; May 8-10, 2014; Berlin. 2014.

Ferrini AM, Agrimi U, Appicciafuoco B, Borroni R, Ciccaglioni G, Galati F, Patriarca M. Proficiency testing as a tool to point out criticalities in the strategy for control of antibiotic residues in milk: the Italian experience. In: *8. Workshop on Proficiency Testing in Analytical Chemistry, Microbiology and Laboratory Medicine (EURACHEM). Book of abstracts*; October 6-9, 2014; Berlin. 2014. p.38.

Ferrini AM, Barletta B, Di Felice G, Bianchi R, Khoury C, Aureli P. Le larve dei ditteri micetofilidi sono un pericolo/rischio per la salute dei consumatori? In: *5. Congresso internazionale di micotossicologia. Atti*; 3-4 dicembre 2012; Milano. 2014. p.119-124.

Fiore A, Serio A, Auricchio B, Sigismondi G, Anniballi F, De Medici D, Paparella A. Botulism challenge study of hypobaric packaged mussels. In: *24. International ICFMH Conference (Food Micro 2014). Abstracts*; September 1-4, 2014; Nantes. 2014.

Foiadelli T, Spartà MV, Algeri M, Kota M, Fiore S, Amato C, Battistone A, Fiore L, Marseglia GL, Savasta S. Poliomielite in Europa: a proposito di un nuovo caso post-vaccinale. In: *40. Congresso nazionale della società Italiana di neurologia pediatrica (SINP). Abstracts*; 27-29 novembre 2014; Palermo. 2014.

Fortuna C, Remoli ME, Di Luca M, Severini F, Toma L, Benedetti E, Bucci P, Ciufolini MG, Boccolini D, Romi R. Studies of vector competence for Italian Aedes albopictus populations by experimental infections with Chikungunya virus. In: *International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2014). Abstracts*; October 31-November 3, 2014; Vienna. 2014. p.119.

Fortuna C, Remoli ME, Di Luca M, Severini F, Toma L, Benedetti E, Bucci P, Ciufolini MG, Boccolini D, Romi R. Studies of vector competence of Italian Aedes albopictus populations by experimental infections with Chikungunya virus. In: *28. Congresso nazionale della Società italiana di parassitologia (SoIPa). Relazioni*; 24-27 giugno 2014; Roma. 2014. p.157.

Fortuna C, Remoli ME, Di Luca M, Severini F, Toma L, Benedetti E, Bucci P, Platonov AE, Capelli G, Nicoletti L, Boccolini D, Romi R, Ciufolini MG, Fedorova MV. Studies of vector competence of Culex pipiens populations

by experimental infections with West Nile virus. In: *28. Congresso nazionale della Società italiana di parassitologia (SoIPa). Relazioni*; 24-27 giugno 2014; Roma. 2014. p.158.

Frazzini S, Ferrari D, Di Pasquale M, Quaglia G, Coni E. The honey as bioindicator of environmental pollution by Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in Italy: a pilot study. In: *3. World Symposium of Organic Beekeeping (ApiOrganica 2014). Abstracts*; March 4-7, 2014; Castel San Pietro Terme. 2014.

Funari E, Manganelli M, Testai E. Risk-based approach to prevent effects associated to exposure to Ostreopsis cf. ovata, a marine toxic benthic dinoflagellate. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.34.

Gainotti S, D'Abramo F, Ensini M, Hansson M, Kole A, Mascalzoni D, McCormack P, Molster C, Posada M, Taruscio D, Woods S. Informed consent in the RD-Connect platform: preparing guidelines for the information of participants/donors. In: *EURenOmics, NeurOmics, RD-Connect, Joint Annual Meeting. Abstracts*; February 23-26, 2014; Heidelberg. 2014.

Gandini M, Farina E, Soldati S, Ruggieri F, Majorani C. Biomonitoring of a population living near solid waste incinerator: presentation of SpoTT program. In: *Young Researchers Conference on Environmental Epidemiology (ISEE-EUROPE 2014). Abstracts*; October 20-21, 2014; Barcelona. 2014. p.139.

Generali T, Stefanelli P, Girolimetti S, Attard Barbini D. Proficiency tests on olive oil organized by the Italian National Reference Laboratory for pesticides residues: laboratories long-term performance. In: *8. Workshop on Proficiency Testing in Analytical Chemistry, Microbiology and Laboratory Medicine (EURACHEM). Book of abstracts*; October 6-9, 2014; Berlin. 2014.

Gentili D, Barbaro A, Rebuffi C. The Bibliosan 2.0 project: online tools for librarians, researchers and health professionals. In: *14. EAHIL Conference. Divided We Fall, United We Inform. Building Alliances for a New European Cooperation. Abstracts*; June 11-13, 2014; Rome. 2014. p.113.

Ghiretti R, Vanacore N, Pomati S, Di Pucchio A, Cucumo V, Marcone A, Mariani C, Cappa SF, Clerici F. Free and cued selective reminding test: studio di validità di costrutto in soggetti con disturbo di memoria. In: Di Pucchio A, Badoni G, Crateri S, Iantosca G, Vanacore N, ed. 8. Convegno Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 7 novembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C7). p.14-15.

Giacomozzi C, Leardini A, Berti L, Giannini S, Caravaggi P. Kinematic and footprint-based parameters for the classification of functional flatfoot. In: *ESM 2014. Proceedings*; Jully 2-6, 2014; Cambridge (US). 2014.

Giacomozzi C, Martelli F, Lillia M, Fadda A. Fourier analysis of vertical forces to integrate balance measurements. In: *4. Congress of the International Foot and Ankle Biomechanics Community (IFAB 2014). Abstracts*; April 8-11, 2014; Busan. 2014.

Giacomozzi C, Stebbins J, Caravaggi P, Way L, Leardini A. Integration of baropodometric and kinematics measurements. In: *7. World Congress of Biomechanics. Abstract book*; Jully 6-11, 2014; Boston. 2014.

Gigantesco A, Del Re D, Cascavilla I, Mirabella F, Palumbo G, De Mei B, Giovannelli I, Cattaneo C, Bella A. Efficacia di un programma di promozione della salute mentale per studenti della scuola superiore. In: Scardetta P, Cattaneo C, Lana S, De Mei B, ed. III Manifestazione nazionale del programma Guadagnare Salute. Costruire insieme la salute. Programmi e interventi di promozione della salute tra intersettorialità, sostenibilità ed efficacia. Orvieto, 22-23 ottobre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C5). p.83.

Gigantesco A, Palumbo G, Cascavilla I, Mirabella F. Prevention and early intervention in post partum depression risk. In: *16. World Congress of Psychiatry. Focusing on Access, Quality and Human Care. Abstract book*, vol. 4; September 14-18, 2014; Madrid. 2014. p.157.

Giusti A, Colaceci S, De Angelis A, Bettinelli ME, Chapin EM, De Mei B. L'allattamento al seno come strategia di promozione della salute: risultati della formazione nazionale a distanza 2013-2014 (FAD). In: Scardetta P, Cattaneo C, Lana S, De Mei B, ed. III Manifestazione nazionale del programma Guadagnare Salute. Costruire insieme la salute. Programmi e interventi di promozione della salute tra intersettorialità, sostenibilità ed efficacia. Orvieto, 22-23 ottobre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C5). p.410-411.

Giusti A, Della Barba MI, De Vincenti AY. Medications and mother's milk: is the game worth the candle? In: 30.International Confederation of Midwives (ICM) Triennial Congress. Abstract book; June 1-5, 2104; Prague. 2014.

Giusti A, Perra A, Scardetta P. La Comunità di Pratica come strategia di apprendimento per la creazione di una rete di professionisti dell'epidemiologia applicata: il caso della Regione Sardegna. In: Scardetta P, Occhiodoro V, Penna L, ed. V Conferenza PROFEA. PROgramma di Formazione in Epidemiologia Applicata. L'epidemiologia applicata al servizio della costruzione della salute. Orvieto, 22 ottobre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C4). p.27-28.

Giusti A, Vanacore N, Scardetta P. Piani nazionali sulla demenza in Europa. Il contributo della Joint Action ALCOVE. In: Di Pucchio A, Badoni G, Crateri S, Iantosca G, Vanacore N, ed. 8. Convegno Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 7 novembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C7). p.54.

Grande S, Trianni A, Padovani R, De Angelis C, Fattibene P, Palma A, Bregant P, Caputo V, Carioggia E, Cornacchia S, D' Ercole L, Farnedi S, Mascaro L, Nitrosi A, Strigari L, Taddeucci A. Dose al paziente nelle procedure interventistiche: i risultati di una survey a livello nazionale. In: *37. Convegno nazionale di radioprotezione. Atti*; 15-17 ottobre 2014; Aosta. 2014. p.2-9.

Grigioni M, Daniele C, D'Avenio G. Adroterapia: elementi di valutazione di efficacia comparativa e appropriatezza dell'intervento. In: *7. Congresso nazionale della Società italiana di Health Technology Assessment (SIHTA). Abstracts*; 25-27 settembre 2014; Roma. 2014. p.96.

Guarino C, Romanelli C, Marcoaldi R, Pieretti S, Gramiccioni L. Valutazione clinica: aspetti regolatori. In: *54. Simposio AFI. Abstracts*; 11-13 giugno 2014; Rimini. 2014.

Guidotti M. Oli essenziali, aromatizzazione degli alimenti nell'Unione europea. In: Mondello F, Marella AM, Di Vito M, ed. II Congresso nazionale per la ricerca sugli oli essenziali. Terni, 14-16 novembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C8). p.48.

Gustavino B, Caciolli S, Puccinelli C, Marcheggiani S, Owczarek M, Mancini L. Test dei micronuclei in Vicia faba per la valutazione di effetti mutageni negli ecosistemi acquatici: linea guida. In: *Giornate di studio Ricerca e applicazione di metodologie ecotossicologiche in ambienti acquatici e matrici contaminate. Abstracts*; 11-13 novembre 2014; Livorno. Roma: Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale; 2014.

Ianiro G, Delogu R, Baba M, Oderinde BS, Dawurung J, Ruggeri FM, Fiore L. Molecular characterization of group A rotavirus strains detected in symptomatic children admitted in 4 Nigerian hospitals, in 2013. In: *12. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV). Abstract book*; September 22-24, 2014; Orvieto. 2014. p.52.

Ianiro G, Delogu R, Fiore L, Ruggeri FM. Molecular analysis of group A rotaviruses detected in adults and adolescents with acute gastroenteritis hospitalized in Italy in 2012. In: *2. European Seminar in Virology (EuSeV). Abstract book*; June 13-15, 2014; Bertinoro. 2014.

Ianiro G, Delogu R, Fiore L, Ruggeri FM. Molecular investigation of VP7 epitopes and complete genomic characterization of uncommon G10P[8] group A rotavirus strains, detected in Italy in 2009. In: *12. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV). Abstract book*; September 22-24, 2014; Orvieto. 2014. p.16.

Ianiro G, Delogu R, Gigliucci F, Ruggeri FM, Fiore L, RotaNet-Italy Study Group. Nucleotide sequencing and phylogenetic analysis of VP7 and VP4 belonging to human G4P[8] group A rotaviruses, circulating in Italy in 2013. In: *12. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV). Abstract book*; September 22-24, 2014; Orvieto. 2014. p.53.

Ianiro G, Delogu R, Graffeo R, Sanguinetti M, Fiore L, Ruggeri FM. Detection of a rare human G3P[19] group A rotavirus strain carrying a complete AU-1-like genomic constellation. In: *12. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV). Abstract book*; September 22-24, 2014; Orvieto. 2014. p.39.

Iannascoli C, Minoprio A, Mazzei F, Franchitto A, Pichierri P. A novel role for the WRN exonuclease activity: processing and protection of reversed forks from MRE11-mediated degradation. In: *13. Convegno della Federazione italiana scienze della vita (FISV). Abstracts*; 24-27 settembre 2014; Pisa. 2014. p.51.

Kärki T, Filia A, Bella A, Del Manso M, Rota MC, D'Ancona F, Kreidl P, Derrough T, Severi E, Lanini S, Capobianchi MR, Magurano F, Nicoletti L, Vellucci L, Pompa MG, Declich S. Cross-border health threat: a measles outbreak on a cruise ship, western Mediterranean sea, 2014. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2014). Abstracts*; November 5-7, 2014; Stockholm. 2014. p.63.

Kärki T, Napoli C, Riccardo F, Fabiani M, Dente MG, Carballo M, Noori T, Declich S. Varying implementation and guidelines for screening for infectious disease among newly arrived migrants: a need for EU-level guidelines? In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2014). Abstracts*; November 5-7, 2014; Stockholm. 2014. p.104.

Kirchmayer U, Ventura M, Donati S, Maraschini A, Senatore S, Davoli M. Drug consumption during pregnancy in Lazio, Italy. In: *EuroDURG 2014. Scientific meeting with educational courses. Abstracts*; August 27-29, 2014; Groningen. 2014.

La Rosa G, Della Libera S, Iaconelli M, Petricca S, Muscillo M. Human hepatitis E virus in urban wastewaters in Italy. In: *12. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV). Abstract book*; September 22-24, 2014; Orvieto. 2014. p.35.

Lacchetti I, Di Paolo C, Gucci PMB, Carere M. Fish Embryo Toxicity Test (FET): potenziale alternativa al test acuto su pesci. In: *Giornate di studio Ricerca e applicazione di metodologie ecotossicologiche in ambienti acquatici e matrici contaminate. Abstracts*; 11-13 novembre 2014; Livorno. Roma: Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale; 2014. p.83-87.

Lacchetti I, Gucci PMB, Coccia AM, Paradiso R, Beccaloni E. Valutazione ecotossicologica di un suolo contaminato da idrocarburi sottoposto a bonifica. In: *Giornate di studio Ricerca e applicazione di metodologie ecotossicologiche in ambienti acquatici e matrici contaminate. Abstracts*; 11-13 novembre 2014; Livorno. Roma: Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale; 2014. p.92-96.

Laghezza MV, Di Luca M, Toma L, Severini F, Boccolini D, Gambellini G, Belardinelli MC, Guerra L, Catenacci M, De Martino F, Romi R, Fausto AM. Zanzare (Diptera: Culicidae), potenziali vettori di malattie, nell'area portuale di Civitavecchia. In: Lenzi A, Leoni L, Baldacci C, Brizzi B, De Santi C, Dell'Agnello P, Domenici V, Feri A, Lenzi P, Montesarchio E, Piombanti PP, Santinelli M, ed. *5. Congresso di scienze naturali. Ambiente toscano. Codice armonico 2014. Atti*; 27-29 marzo 2014; Viterbo. Pisa: Edizioni ETS; 2014. p.25-32.

Lagorio S, Kheifets L. Indoor levels of ELF magnetic fields in buildings with built-in transformers. In: *3. Convegno nazionale. Interazioni tra campi elettromagnetici e biosistemi (ICEmB). Atti;* 2-4 luglio 2014; Napoli. 2014.

Lawan KM, Bello M, Kabir J, Grande L, Michelacci V, Tozzoli R, Maugliani A, Caprioli A, Morabito S. Abattoir effluent drains into rivers can cause environmental occurrence of pathogenic Escherichia Coli and their transfer to vegetables. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.31.

Leone L, Luzi I, Carrani E, Sette A, Di Benedetto C, Masciocchi M, Torre M. The Italian arthroplasty registry website: a practical example to help patients. In: *14. EAHIL Conference. Divided We Fall, United We Inform. Building Alliances for a New European Cooperation. Abstracts*; June 11-13, 2014; Rome. 2014. p.132-133.

Lombardo FL, Ruggeri P, ed. II Convegno IGEA: dal progetto al sistema. L'integrazione delle cure per le persone con malattie croniche. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 25 marzo 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C1).

Lonati D, Vecchio S, Anniballi F, Auricchio B, Fiore A, Petrolini VM, Aloise M, Chiara F, Giampreti A, De Medici D, Locatelli C. La gestione in urgenza del botulismo alimentare: casistica clinica. In: *68. Congresso nazionale SIAARTI. Abstract book*; 22-25 ottobre 2014; Venezia. 2014.

Lorenzetti S, Cubadda F, Marcoccia D, Aureli F, Raggi A, Mirone V, Verze P. PRO-HEALTH-ZINC, an Italian pilot study investigating zinc blood levels as a potential clinical biomarker in prostatic diseases. In: *5. International IUPAC Symposium for Trace Elements in Food (TEF-5). Programme & Book of Abstracts*; May 6-9, 2014; Copenhagen. 2014. p.44-45.

Luzzago C, Lauzi S, Ebranati E, Giammarioli M, Moreno AM, Cannella V, Masoero L, Canelli E, Guercio A, Caruso C, Ciccozzi M, De Mia GM, Acutis P, Zehender G, Peletto S. Variabilità genetica di BVDV e frequenza di genotipi e sottotipi in Italia nel periodo 1995-2013. In: Delogu R, Falcone E, Monini M, Ruggeri FM, Di Martino B, Marsilio F, Monaco F, Savini G, ed. V Workshop nazionale di virologia veterinaria. Teramo, 26-27 giugno 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C3). p.62.

Luzzi I, Dionisi AM, Owczarek S, Benedetti I, Arena S, Marcheggiani S, D'Angelo AM, Chiudioni F, Mancini L. Salmonella infections: integrated medical, veterinary and environmental surveillance in Italy. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.57.

Maffi D. Deficit di G6PDH: problematiche cliniche, prospettive diagnostiche e farmaci. In: *Corso in Red Blood Cell's Disease. Abstracts*; 5-6 novembre 2014; Roma. 2014.

Mallozzi C, Crestini A, D'Amore C, Piscopo P, Cappella M, Perrone F, Talarico G, Bruno G, Vanacore N, Confaloni A. Nuovi biomarcatori ematici per la demenza di Alzheimer. In: Di Pucchio A, Badoni G, Crateri S, Iantosca G, Vanacore N, ed. 8. Convegno Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 7 novembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C7). p.20.

Mancini L, Chiudioni F, Violino S, Marcheggiani S, Puccinelli C, Fioramonti I, Martinelli A, Damiani G. Lake Shorezone Functionality index (SFI) and macrophytes in the protected area of Lungo and Ripasottile lakes. In: Biscarini C, Pierleoni A, Naselli-Flores L, ed. *15. World Lake Conference (WLC15). Proceedings*; September 1-5, 2014; Perugia. Perugia: Umbria Scientific Meeting Association; 2014. p.66-69.

Mancini L, Chiudioni F, Violino S, Marcheggiani S, Puccinelli C, Fioramonti I, Martinelli A, Damiani G. Macrophytes and Lake Shorezone Functionality Index (SFI) for the environmental quality of Lago Lungo and Ripasottile protected areas. In: *World Lake Conference (WLC 15). Abstracts*; September 1-5, 2014; Perugia. 2014.

Mancini L, de Meo S, D'Angelo AM, Chiudioni F, Pierdominici E, Caciolli S, D'Ugo E, Puccinelli C, Marcheggiani S, Rossi N, Cicolani B. Environmental quality assessment of Posta Fibreno Lake protected area. In: *World Lake Conference (WLC 15). Abstracts*; September 1-5, 2014; Perugia. 2014.

Mancini L, de Meo S, D'Angelo AM, Chiudioni F, Pierdominici E, Caciolli S, D'Ugo E, Puccinelli C, Marcheggiani S, Rossi N, Cicolani B. Environmental quality assessment of Posta Fibreno Lake protected area. In: Biscarini C, Pierleoni A, Naselli-Flores L, ed. 15. *World Lake Conference (WLC15). Proceedings*; September 1-5, 2014; Perugia. Perugia: Umbria Scientific Meeting Association; 2014. p.70-74.

Mancini L, Marcheggiani S, Puccinelli C, Scenati R, Caciolli S, Carere M, Lacchetti I, Gucci PMB, Cicero MR, Miniero R, Beccaloni E. Un approccio interdisciplinare per la valutazione del rischio in un sito nazionale di bonifica: la laguna di Orbetello. In: *Giornate di studio Ricerca e applicazione di metodologie ecotossicologiche in ambienti acquatici e matrici contaminate. Abstracts*; 11-13 novembre 2014; Livorno. Roma: Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale; 2014.

Maraschini A, Buoncristiano M, Marani A, Andreozzi S, Ventura M, Kirchmayer U, Davoli M, Donati S. L'abitudine al fumo di sigaretta: consumo e cambio di abitudini durante la gravidanza. In: *38. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 5-7 novembre 2014; Napoli. 2014.

Marcello I, Costamagna FM. 1° giugno 2015: la scheda di dati di sicurezza e la nuova linea guida ECHA. In: Govoni C, ed. *Convegno nazionale RisCh' 2014. L'aggiornamento della valutazione del rischio da agenti chimici pericolosi, cancerogeni e mutageni. Atti*; 18 settembre 2014; Modena. 2014. p.39-62.

Marcheggiani S, Delibato E, Pucci E, Giuseppetti R, Fioramonti I, De Medici D, Mancini L. A rapid and innovative analytical approach to verify the presence of Salmonella in surface waters. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.58.

Marcheggiani S, D'Ugo E, Giuseppetti R, Fioramonti I, D'Angelo AM, Pierdominici E, Mancini L. The detection of microorganisms in surface water as form of primary prevention. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.23.

Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6).

Marchetto A, Agostinelli C, Alber R, Balzamo S, Beghi A, Bracchi S, Buzzi F, Carena E, Cavalieri S, Cimoli F, Costaraoss S, Crescentini I, Della Bella V, Di Brizio M, Fioravanti M, Fogliati P, Formenti R, Galbiati M, Galimberti F, Macor A, Mancini L, Marcheggiani S, Marchi G, Musazzi S, Nicola A, Padula R, Pozzi S, Puccinelli C, Rinaldi E, Rustighi C, Testa P, Thaler B, Vendetti C, Zorza R. A method based on benthic diatoms for the evaluation of lake ecological quality in Italy. In: *World Lake Conference (WLC 15). Abstracts*; September 1-5, 2014; Perugia. 2014.

Marsili D, Comba P, De Castro P. Improving environmental health literacy: the cross-disciplinary approach within the Italian Asbestos Project. In: *European Conference on Information Literacy (ECIL). Abstract book*; October 20-23, 2014; Dubrovnik. 2014. p.185.

Martelli F, Giacomozzi C, Lillia M, Fadda A. Frequency analysis of vertical forces improves balance measurements. In: *1. Clinical Movement Analysis World Conference SIAMOC/ESMAC 2014. Abstract Book*; September 29-October 4, 2014; Rome. 2014. p.39.

Martinelli A, Colacicchi L, Franchi D, Mancini L, Owczarek M, Teodori S, Chinzari W, Di Felice C, Lucarelli E, Passacantando L, Porretta C. Impacts on residual lakes of Rieti plain (Central Italy). In: *World Lake Conference (WLC 15). Abstracts*; September 1-5, 2014; Perugia. 2014.

Mazzaccara A, Barbina D, Guerrera D, Tarsitani G. Valutazione di metodologie andragogiche, problem based learning e formazione a distanza: livelli di interazione dei corsi e-learning dell'Istituto Superiore di Sanità. In: Acchioni C, Greco E, Luzi E, Potenziani M, Serafino S, Sinopoli CF, Zingaropoli MA, Mazzaccara A, ed. V Seminario Determinanti di salute: nuovi percorsi per la ricerca scientifica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 8 maggio 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C2). p.47.

Mazzanti G, Calapai G, Colombo ML, Firenzuoli F, Moro PA, Valeri A, Zuccotti GV, Bruno BM, Santuccio C, Dalfrà S, Floridi F, Scarpa B, Da Cas R, Menniti Ippolito F. Sicurezza dei prodotti a base di riso rosso fermentato. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. XXIII Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 9 dicembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C9). p.81-82.

Medda E, Pucci G, Fagnani C, Schillaci G, Salemi M, Stazi MA. I gemelli come strumento per la ricerca e la prevenzione delle malattie aterosclerotiche. In: Scardetta P, Cattaneo C, Lana S, De Mei B, ed. III Manifestazione nazionale del programma Guadagnare Salute. Costruire insieme la salute. Programmi e interventi di promozione della salute tra intersettorialità, sostenibilità ed efficacia. Orvieto, 22-23 ottobre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C5). p.420.

Miglietta A, Mabvouna BR, Russo G, Pezzotti P, Sanou SM, Rezza G, Vullo V. Rates of coverage and determinants of complete vaccination in children aged 12-23 months: a cross-sectional survey in Dschang district, Cameroon. In: Acchioni C, Greco E, Luzi E, Potenziani M, Serafino S, Sinopoli CF, Zingaropoli MA, Mazzaccara A, ed. V Seminario Determinanti di salute: nuovi percorsi per la ricerca scientifica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 8 maggio 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C2). p.20-21.

Minardi V, Lombardo FL, Quarchioni E, Ferrante G, Possenti V. Assistenza delle persone con diabete in Italia: dati di sorveglianza PASSI. In: Lombardo FL, Ruggeri P, ed. II Convegno IGEA: dal progetto al sistema. L'integrazione delle cure per le persone con malattie croniche. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 25 marzo 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C1). p.27.

Minelli G, Ascoli V, Manno V, Comba P, Conti S. Valutazione della mortalità per tumore ovarico in Italia (1981-2010) e sorgenti di esposizione ad amianto. In: *18. Riunione scientifica annuale dell'Associazione italiana registri tumori (AIRTUM). Atti*; 9-11 aprile 2014; Taranto. 2014. p.14.

Minelli G, Ascoli V, Manno V, Comba P, Conti S. Valutazione della mortalità per tumore ovarico in Italia (1981-2010) e sorgenti di esposizione ad amianto. In: *38. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 5-7 novembre 2014; Napoli. 2014.

Minelli G, Melcarne A, Fazzo L, Quarta F, Golizia MG, De Maria V, Rashid I, Comba P, Conti S. Il tumore polmonare nella provincia di Lecce: analisi di cluster di incidenza e mortalità. In: *18. Riunione scientifica annuale dell'Associazione italiana registri tumori (AIRTUM). Atti*; 9-11 aprile 2014; Taranto. 2014.

Modesto M, Di Vito M, Prati G, Fornari F, Mondello F, Mattarelli P, Sgorbati B. Synergistic effect of Tea tree oil and amphotericin B against Candida albicans: an alternative treatment. In: *Conference Antibiotic Alternatives for the New Millennium. Abstract book*; November 5-7, 2014; London. 2014. p.26-27.

Mondello F, Di Vito M, Girolamo A, Monaco M. Infezioni stafilococciche: approcci preventivi e terapeutici con gli oli essenziali. In: Mondello F, Marella AM, Di Vito M, ed. II Congresso nazionale per la ricerca sugli oli essenziali. Terni, 14-16 novembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C8). p.30-31.

Mondello F, Marella AM, Di Vito M, ed. II Congresso nazionale per la ricerca sugli oli essenziali. Terni, 14-16 novembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C8).

Monini M, Zaccaria G, Ianiro G, Lavazza A, Vaccari G, Ruggeri FM. Sequenziamento e analisi filogenetica dell'intero genoma di ceppi di rotavirus suini. In: Delogu R, Falcone E, Monini M, Ruggeri FM, Di Martino B, Marsilio F, Monaco F, Savini G, ed. V Workshop nazionale di virologia veterinaria. Teramo, 26-27 giugno 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C3). p.69.

Musmeci L, Mancini L, Lacchetti I, Tommasi F, Gucci PMB, Beccaloni E, Carere M, Puccinelli C, Caciolli S, Marcheggiani S. Aspetti ecotossicologici nella caratterizzazione dei rifiuti: tra norma e ricerca nell'ambito della

prevenzione. In: *Giornate di studio Ricerca e applicazione di metodologie ecotossicologiche in ambienti acquatici e matrici contaminate. Abstracts*; 11-13 novembre 2014; Livorno. Roma: Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale; 2014.

Napolitani F, Bravo E, Calzolari A, Cambon-Thomsen A, Mabile L, Rossi AM, De Castro P. A new bibliometric tool for evaluating bioresource-based research. The BRIF initiative and why it matters to librarians and information specialists. In: *14. EAHIL Conference. Divided We Fall, United We Inform. Building Alliances for a New European Cooperation. Abstracts*; June 11-13, 2014; Rome. 2014. p.136.

Napolitano M, Calzolari A, Bravo E, Ciaburri M. Data by the preparatory phase of BBMRI: analysis of the structural annual costs of Italian biobanks. In: *ESBB Annual Meeting 2014. Abstracts*; October 21-24, 2014; Leipzig. 2014. p.108-109.

Nardone P, Buoncristiano M, Lauria L, Bucciarelli M, Pizzi E, Spinelli A, Gruppo OKkio alla SALUTE 2012. OKkio alla salute: alleanza istituzionale tra sanità e scuola. In: Scardetta P, Cattaneo C, Lana S, De Mei B, ed. III Manifestazione nazionale del programma Guadagnare Salute. Costruire insieme la salute. Programmi e interventi di promozione della salute tra intersettorialità, sostenibilità ed efficacia. Orvieto, 22-23 ottobre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C5). p.120-121.

Nisticò L, Mazzei F, Medda E, Minoprio A, Simonelli V, Toccaceli V, Bocca B, Alimonti A, Stazi MA, Dogliotti E. Genetic and environmental influence on the activity of the DNA repair enzyme OGG1: a twin study. In: *13. Convegno della Federazione italiana scienze della vita (FISV). Abstracts*; 24-27 settembre 2014; Pisa. 2014. p.22.

Pacifici R, Solimini R, Minutillo A, Di Carlo S, Pichini S. Drugs, drinking, distracting factors and driving: the state of art in Italy. In: *52. Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT)*; November 9-13, 2014; Buenos Aires. 2014.

Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Gigantesco A. Depressione post partum: uno studio di fattibilità ed efficacia di un intervento per la prevenzione e il trattamento precoce. In: Scardetta P, Cattaneo C, Lana S, De Mei B, ed. III Manifestazione nazionale del programma Guadagnare Salute. Costruire insieme la salute. Programmi e interventi di promozione della salute tra intersettorialità, sostenibilità ed efficacia. Orvieto, 22-23 ottobre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C5). p.438.

Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Leoncini L, Gigantesco A. Post partum depression risk: prevention and early intervention. In: *28. International Congress of Applied Psychology (ICAP 2014). Abstracts*; July 8-13, 2014; Paris. 2014.

Panetta P, Bellisario V, Berry A, Holmes M, Schmidt MV, Cirulli F, Nathan O, Cirulli F. Administration of a high fat diet disrupts neuroendocrine regulation and leads to aberrant maternal behaviour. In: *International NutriBrain Summer School. Abstracts*; September 1-12, 2014; Bordeaux. 2014.

Parodi B, Daidone MG, Filocamo M, Bravo E, Cantaloni C, Marcon G, Paradiso A, Milanesi L, Stanta G, Sangiorgi L, Lavitrano M. Self evaluation of biobanks: a tool to identify quality oriented biobanks in Europe. In: *HandsOn: Biobanks 2014 Conference. Abstracts*; September 24-25, 2014; Helsinki. 2014. p.43.

Parodi B, Daidone MG, Filocamo M, Bravo E, Cantaloni C, Marcon G, Paradiso A, Milanesi L, Stanta G, Sangiorgi L, Lavitrano M. Self-evaluation of biobanks: a tool to identify quality oriented biobanks in Europe. In: *ESBB Annual Meeting 2014. Abstracts*; October 21-24, 2014; Leipzig. 2014. p.137-138.

Patriarca M, Semeraro A, Sorbo A, Chiodo F, Patriarca V, Pastorelli AA, Morelli S, Sagratella E, Ciaralli L, Stacchini P. Metrological comparability of analytical results in the area of food safety. In: *8. Workshop on Proficiency Testing in Analytical Chemistry, Microbiology and Laboratory Medicine (EURACHEM). Book of abstracts*; October 6-9, 2014; Berlin. 2014. p.50.

Pavoni E, Losio MN, Chiapponi C, Rizzo C, Ciccaglione AR, Bruni R, Di Pasquale S, Guizzardi S, Cappelletti B. Hepatitis A Virus (HAV) outbreak in Italy: correlation between clinical cases and foodstuffs. In: *European Symposium on Food Safety. Abstracts*; May 7-9, 2014; Budapest. 2014.

Pellegrinelli L, Primache V, Fiore L, Battistone A, Fiore S, Binda S. Environmental surveillance of poliovirus and non-polio enterovirus in Milan (Northern Italy) in 2011 and 2012. In: *12. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV). Abstract book*; September 22-24, 2014; Orvieto. 2014. p.35.

Petrini C. Le politiche di allocazione degli organi secondo i Comitati Nazionali per la Bioetica: un confronto nell'Unione Europea. In: *38. Congresso nazionale della Società italiana trapianti d'organo (SITO 2014). Abstracts*; 24-26 settembre 2014; Siena. 2014. p.81.

Petrucci F. Biomonitoraggio dei metalli pesanti come valutazione di esposizione a inquinanti ambientali. In: *Workshop Ambiente e cute: sole e non solo sole. Abstracts*; 11-12 dicembre 2014; Catanzaro. 2014.

Pichini S, Palmi I, Mortali C, Mastrobattista L, Bacosi A, Pacifici R. Emerging trends in legal recreational drug use: an Italian population based study. In: *52. Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT)*; November 9-13, 2014; Buenos Aires. 2014.

Pino A, Calamandrei G, Chiarotti F, Amato A, Lerone M, Sarigiannis D, Gotti A, Bocca B, Alimonti A. Human biomonitoring data for metals in an Italian adolescents cohort. In: *17. International Conference on Heavy Metals in the Environment (ICHMET 2014). Abstracts*; September 22-25, 2014; Guiyang. 2014. p.269.

Piras P, Orletti R, Bella A. Sicurezza alimentare e gruppi vulnerabili in aree costiere di zone industriali e siti minerari dismessi nella Sardegna sud-occidentale (S.I.N. del Sulcis Iglesiente): studio applicato alla valutazione dell'esposizione all'arsenico per consumo in loco di prodotti ittici della piccola pesca lagunare. In: Scardetta P, Occhiodoro V, Penna L, ed. V Conferenza PROFEA. PROgramma di Formazione in Epidemiologia Applicata. L'epidemiologia applicata al servizio della costruzione della salute. Orvieto, 22 ottobre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C4). p.36-37.

Pizzi E, Gruppo Sorveglianza Bambini 0-2 anni. Sperimentazione di un sistema di sorveglianza sui determinanti di salute del bambino, dal concepimento ai 2 anni di vita, inclusi nel programma Genitoripiù. In: Scardetta P, Cattaneo C, Lana S, De Mei B, ed. III Manifestazione nazionale del programma Guadagnare Salute. Costruire insieme la salute. Programmi e interventi di promozione della salute tra intersettorialità, sostenibilità ed efficacia. Orvieto, 22-23 ottobre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C5). p.450-451.

Pizzi E. L'intervento di counselling nella dipendenza da fumo. In: *Corso Comunicazione dei rischi e counselling per soggetti con pregressa esposizione ad amianto. Materiali formativi per lo sportello amianto*; 5-6 giugno 2014; Roma. Roma: Regione Lazio, ASL RM G, Dipartimento Epidemiologia; 2014.

Poli C, Pietrabissa A, Cerqua A, Ferriero D, Grigioni M. Scalable optimal planning of sensor networks for hospital assets tracking. In: *22. Mediterranean Conference on Control and Automation (MED'14). Proceedings*; June 16-19, 2014; Palermo. IEEE; 2014. p.422-427.

Polichetti AV, Pozzi R. Electromagnetic radiation by the MUOS satellite earth station in Sicily (Italy): health risk assessment. In: *3. Convegno nazionale Interazioni tra campi elettromagnetici e biosistemi. Atti*; 2-4 luglio 2014; Napoli. 2014. p.93-94.

Ponticelli GS, Colone M, Calcabrini A, Rago I, De Bellis G, Sarto MS, Stringaro A. Graphene NanoPlatelets (GNPs) in nanomedicine based cancer therapies. In: *27. Annual Conference of the Italian Association of Cells Cultures (ONLUS-AICC). Abstracts*; November 12-13, 2014; Verona. 2014. p.80.

Ponticelli GS, Colone M, Calcabrini A, Rago I, De Bellis G, Sarto MS, Stringaro A. *In vitro* evaluation of the effects of graphite nanoplatelets on breast cancer cells. In: *Nanomedicine Viterbo 2014. Abstract book*; September 17-19, 2014; Viterbo. 2014.

Ponticelli GS, Colone M, Rago I, Sarto MS, Stringaro A. Graphene-based materials and breast cancer cells. In: *18. International Microscopy Congress. Proceedings*; September 7-12, 2014; Prague. 2014.

Possenti V, Nardone P, Spinelli A, Becchis E, Cairella G, D'Agnese P, Mazzarella G, Olivieri L, Pecoraro P, Serrapica R, Stellato S, Vairano P. HEPCOM: un approccio innovativo basato sul web per promuovere una sana alimentazione e l'attività fisica in bambini e giovani nelle comunità locali. In: Scardetta P, Cattaneo C, Lana S, De Mei B, ed. III Manifestazione nazionale del programma Guadagnare Salute. Costruire insieme la salute. Programmi e interventi di promozione della salute tra intersettorialità, sostenibilità ed efficacia. Orvieto, 22-23 ottobre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C5). p.289.

Puccinelli C, Marcheggiani S, Mancini P, Chiudioni F, Scenati R, Giuseppetti R, Mancini L. Artificial substrates for the sampling of diatom communities in transitional water. In: *World Lake Conference (WLC 15). Abstracts*; September 1-5, 2014; Perugia. 2014.

Puccinelli C, Marcheggiani S, Mancini P, Chiudioni F, Scenati R, Giuseppetti R, Mancini L. Artificial substrates for the sampling of diatom communities in transitional water. In: Biscarini C, Pierleoni A, Naselli-Flores L, ed. 15. World Lake Conference (WLC15). Proceedings; September 1-5, 2014; Perugia. Perugia: Umbria Scientific Meeting Association; 2014. p.75-78.

Puccinelli C, Marcheggiani S, Spurio R, Mancini L. Isolation and identification of potentially toxic amphora coffeaeformis (AGARDH) Kützing in transitional water samples of the Tyrrhenian coast (Italy). In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di

Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.59.

Rafaniello C, Lombardo FL, Ferrajolo C, Sportiello L, Parretta E, Formica R, Potenza S, Rinaldi B, Irpino A, Raschetti R, Vanacore N, Rossi F, Capuano A. Fattori predittivi di mortalità in una coorte di pazienti affetti da demenza e BPSD, non istituzionalizzati, in trattamento con farmaci antipsicotici atipici: studio di coorte prospettico. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. XXIII Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 9 dicembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C9). p.117-118.

Rajevic M, Trotta F, Da Cas R, Rossi M, Traversa G. Characteristics of incident users of tiotropium and predictors of switching between formulations. In: *EuroDURG 2014. Scientific meeting with educational courses. Abstracts*; August 27-29, 2014; Groningen. 2014. p.159.

Razeto S, De Santis M, Taranto AM, Scapinelli F, De Castro P, Taruscio D. Pegasus, a winged horse carries hopes for rare diseases. In: *7. European Conference on Rare Diseases & Orphan Products (ECRD 2014). Abstracts*; May 8-10, 2014; Berlin. 2014.

Recordati C, De Maglie M, Bianchessi S, Argentiere S, Cella C, Lenardi C, Milani P, D'Amato M, Cubadda F, Scanziani E. Effect of the size and coating on tissue distribution and acute toxicity of silver nanoparticles of different sizes after single intravenous administration in mice. In: *7. International Nanotoxicology Congress (Nanotox 2014). Program & abstracts*; April 23-26, 2014; Antalya. 2014. p.150-151.

Remoli ME, Bongiorno G, Fortuna C, Marchi A, Bianchi R, Khoury C, Ciufolini MG, Gramiccia M. Evaluation of collection methods for phlebotomus-borne viruses detection: isolation and viral integrity performance. In: 28. *Congresso nazionale della Società italiana di parassitologia (SoIPa). Relazioni*; 24-27 giugno 2014; Roma. 2014. p.205.

Remoli ME, Fortuna C, Marchi A, Bucci P, Argentini C, Bongiorno G, Gradoni L, Maroli M, Superti F, Tinari A, Gramiccia M, Ciufolini MG. Monitoring Phlebotomus-transmitted viruses in Marche Region, Italy. In: *28. Congresso nazionale della Società italiana di parassitologia (SoIPa). Relazioni*; 24-27 giugno 2014; Roma. 2014. p.287.

Risica S, Grande S. La Direttiva EURATOM 2013/51 sulla radioattività nelle acque potabili: analisi di dati, calcoli e riflessioni per la sua trasposizione nelle legislazioni nazionali. In: *37. Convegno nazionale di radioprotezione. Atti*; 15-17 ottobre 2014; Aosta. 2014. p.119-127.

Risoluti R, Materazzi S, Sorrentino F, Caprari P. Application of thermogravimetry and chemometrics for ß-thalassemia characterization. In: *46. Congresso nazionale della Società italiana di biochimica clinica e biologia molecolare clinica (SIBioC). Medicina di laboratorio tra presente e futuro. Abstracts*; 13-15 ottobre 2014; Roma. 2014.

Risoluti R, Materazzi S, Sorrentino F, Caprari P. Studio della beta talassemia mediante analisi termogravimetrica e chemiometrica. In: *Italian Red Cell Club 2014. Abstracts*; 3-4 ottobre 2014; Napoli. 2014.

Romanelli C, Grasso C, Guarino C. Products of industries: water treatment systems as safeguard against pathogens. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.60.

Romani M, Miniotti EF, Tenni D, Martin M, Beone GM, Cattani I, Cubadda F, Sacchi GA. Arsenic in rise: surveys and mitigation strategies in Italy. In: *5. International IUPAC Symposium for Trace Elements in Food (TEF-5). Programme & Book of Abstracts*; May 6-9, 2014; Copenhagen. 2014. p.20-21.

Romani M, Miniotti EF, Tenni D, Martin M, Beone GM, Cubadda F, Sacchi GA. Arsenic and rice in temperate climates. Italy: state of the art and perspectives for mitigation. In: *4. International Rice Congress (IRC2014). Abstract Book*; October 27-1-November 01, 2014; Bangkok. 2014.

Romi R, Di Luca M, Severini F, Toma L, Fortuna C, Remoli ME, Ciufolini MG, Boccolini D. Climatic and environmental changes may favour the introduction and the establishment of mosquito borne diseases in Italy. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific Symposium Small solutions for big water-related problems: Innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security Istituto Superiore di Sanità Roma, 26-28 ottobre 2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.61.

Rubini S, Pavoni E, Bertasi B, Suffredini E, Cozzi L, Bardasi L, Melloni R, Bolognesi E, Lilliu E, Cova M, Guidi E, Lupi S, Bergamini M. Vibrio parahaemolyticus nei molluschi bivalvi: quali rischi per i consumatori? In: *3. Convegno nazionale SIRAM. Atti*; 7 novembre 2014; Marano Lagunare. 2014.

Rubinstein YR, McAuliffe M, Posada M, Taruscio D, Groft SC. The GRDR-GUID: a model for global sharing of patients de-identified data. In: *EURenOmics, NeurOmics, RD-Connect, Joint Annual Meeting. Abstracts*; February 23-26, 2014; Heidelberg. 2014.

Ruggeri FM, Bonomo P, Ianiro G, Battistone A, Delogu R, Germinario C, Chironna M, Triassi M, Campagnuolo R, Cicala A, Giammanco GM, Castiglia P, Serra C, Fiore L. Rotavirus genotypes in sewage treatment plants and in children hospitalized with acute diarrhea in Italy, 2010-2011. In: *4. International Society of Food & Environmental Virology Conference (ISFEV 2014). Proceedings*; September 2-5, 2014; Corfu. 2014. p.40-42.

Sangiorgi L, Locatelli M, Mordenti M, Filocamo M, Parodi B, Lavitrano M, Milanesi L, Daidone MG, Stanta G, Paradiso A, Bravo E. Biobanks/registries network for rare diseases. In: *HandsOn: Biobanks 2014 Conference. Abstracts*; September 24-25, 2014; Helsinki. 2014. p.44-45.

Santuccio C, Mazzanti G, Calapai G, Colombo ML, Firenzuoli F, Moro PA, Valeri A, Zuccotti GV, Bruno BM, Dalfrà S, Floridi F, Scarpa B, Da Cas R, Menniti Ippolito F. Sicurezza dei prodotti a base di colostro bovino. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. XXIII Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 9 dicembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C9). p.125-126.

Sartor CD, Giacomozzi C, Sacco ICN. Clinical and foot loading changes after foot and ankle exercise intervention for diabetic polyneuropathy. In: *ESM 2014. Proceedings*; Jully 2-6, 2014; Cambridge (US). 2014.

Scardetta P, Cattaneo C, Lana S, De Mei B, ed. III Manifestazione nazionale del programma Guadagnare Salute. Costruire insieme la salute. Programmi e interventi di promozione della salute tra intersettorialità, sostenibilità ed efficacia. Orvieto, 22-23 ottobre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C5).

Scardetta P, Occhiodoro V, Penna L, ed. V Conferenza PROFEA. PROgramma di Formazione in Epidemiologia Applicata. L'epidemiologia applicata al servizio della costruzione della salute. Orvieto, 22 ottobre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C4).

Scavia G, Alfonsi V, Bruni R, Busani L, Cappelletti B, Ciccaglione AR, De Medici D, Di Pasquale S, Escher M, Guizzardi S, Lena R, Losio MN, Martini V, Massaro M, Menghi A, Montaño-Remacha MdC, Monteleone D, Pavoni E, Pompa MG, Ricotta L, Rizzo C, Taffon S, Tosti ME, Vellucci L, Borrello S. Epidemia transnazionale di epatite A connessa al consumo di frutti di bosco congelati: l'indagine epidemiologica in Italia. In: Scardetta P, Occhiodoro V, Penna L, ed. V Conferenza PROFEA. PROgramma di Formazione in Epidemiologia Applicata. L'epidemiologia applicata al servizio della costruzione della salute. Orvieto, 22 ottobre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C4). p.40-41.

Semeraro A, Patriarca V, Pastorelli AA, Morelli S, Sagratella E, Ciprotti M, Ciaralli L, Stacchini P, Patriarca M. Performances of the Italian official control laboratories for content of cadmium in infant formula in view of new European legislation. In: *8. Workshop on Proficiency Testing in Analytical Chemistry, Microbiology and Laboratory Medicine (EURACHEM). Book of abstracts*; October 6-9, 2014; Berlin. 2014. p.39.

Semeraro A, Sorbo A, Patriarca M, Chiodo F, Patriarca V, Ciprotti M, Ciaralli L, Stacchini P. Assuring comparability of measurement results for official food control: a strategy applied to the determination of heavy metals in milk. In: *5. International IUPAC Symposium for Trace Elements in Food (TEF-5). Abstracts*; May 6-9, 2014; Copenhagen. 2014.

Settimi L, Davanzo F, Celentano A, Sesana F, Giordano F, Panzavolta G, Urbani E, Tomoiaga A, Cossa L, Dimasi V, Ferruzzi M. Sorveglianza delle esposizioni pericolose a detergenti per lavatrici in ecodosi. In: *38. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 5-7 novembre 2014; Napoli. 2014.

Settimi L, Davanzo F, Cossa L, Urbani E, Giordano F, Travaglia A, Ravaioli F, Gigante D. Sorveglianza delle intossicazioni da biocidi: una base informativa per interventi normativi e di prevenzione a livello nazionale ed europeo. In: *38. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 5-7 novembre 2014; Napoli. 2014.

Settimi L, Davanzo F, Giordano F, Casini ML, Ferrazzin F. Dalla farmacovigilanza degli errori terapeutici alla prevenzione: il caso metilergometrina maleato. In: *38. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 5-7 novembre 2014; Napoli. 2014.

Settimi L, Davanzo F, Giordano F, Celentano A, Sesana F, Panzavolta G, Urbani E, Tomoiaga A, Cossa L, Travaglia A, Dimasi V, Ferruzzi M. Sorveglianza delle esposizioni a miscele per sigarette elettroniche: quali indicazioni per

la prevenzione? In: *38. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 5-7 novembre 2014; Napoli. 2014.

Severini C, Menegon M. Could Plasmodium vivax malaria re-emerge in temperate climate zones of Europe? In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.62.

Severini F, Toma L, Piccari F, Di Luca M. Studio faunistico sulle specie di Culicidae (Diptera) presenti all'interno del Parco regionale dell'Appia antica (Roma): valle della Caffarella e area degli Acquedotti. In: *24. Congresso nazionale italiano di entomologia. Poster*; 9-14 giugno 2014; Orosei. 2014. p.62.

Soccio MA, Di Prospero Fanghella P, Alessandrelli M, Malaguti Aliberti L. Applicazione delle normative REACH e CLP alla problematica della silice cristallina respirabile, nell'ottica delle criticità legate alle schede di sicurezza e alle ricadute in ambiente di lavoro. In: *C Govoni, G Gargaro, ed. Convegno REACH 2014. I regolamenti Europei REACH E CLP. Atti*; 3 ottobre 2014; Modena. 2014. p.421-432.

Sorbo A, Ciprotti M, Colabucci A, Di Gregorio M, Turco AC, Ciaralli L. Preparation of an infant formula proficiency testing material and assessment of its homogeneity and stability. In: *8. Workshop on Proficiency Testing in Analytical Chemistry, Microbiology and Laboratory Medicine (EURACHEM). Book of abstracts*; October 6-9, 2014; Berlin. 2014. p.40.

Sorbo A, Turco AC, Ciprotti M, Giordano R, Orlandini S, Ciaralli L. Transfer of chemical elements from milk to dairy products. In: *5. International IUPAC Symposium for Trace Elements in Food (TEF-5). Programme & Book of Abstracts*; May 6-9, 2014; Copenhagen. 2014. p.42.

Spila Alegiani S, D'Amore C, Traversa G, Conti C, Ghera S, Pallotta F, D'Apolito R, D'Averia L, Graci C, Sgrambiglia R, Venosa M, Romanini E. Studio pro-change: studio di coorte sul profilo beneficio-rischio della profilassi con anticoagulanti in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. XXIII Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 9 dicembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C9). p.131-132.

Stanta G, Parodi B, Bravo E, Daidone MG, Milanesi L, Paradiso A, Sangiorgi L, Lavitrano M. Development of an infrastructure of archive tissue biobanks. In: *HandsOn: Biobanks 2014 Conference. Abstracts*; September 24-25, 2014; Helsinki. 2014. p.50.

Stanta G, Parodi B, Daidone MG, Paradiso A, Sangiorgi L, Bravo E, Milanesi L, Lavitrano M. Development of an infrastructure of archive tissue biobanks. In: *ESBB Annual Meeting 2014. Abstracts*; October 21-24, 2014; Leipzig. 2014. p.74-75.

Suffredini E, Ciccaglioni G, Cozzi L, Patriarca M. Improvement in the detection of viral contamination in shellfish in Italy through interlaboratory exercises. In: *8. Workshop on Proficiency Testing in Analytical Chemistry, Microbiology and Laboratory Medicine (EURACHEM). Book of abstracts*; October 6-9, 2014; Berlin. 2014. p.42.

Suffredini E, Di Pasquale S, Ciccaglioni G, De Medici D. Comparison of extraction methods for the improvement of viruses recovery from shellfish. In: *4. International Society of Food & Environmental Virology Conference (ISFEV 2014). Proceedings*; September 2-5, 2014; Corfu. 2014. p.259-260.

Suffredini E, Di Pasquale S, Civettini M, Ciccaglioni G, Arcangeli G. Enteric viruses contamination in shellfish from the delta of the Po river. In: *12. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV). Abstract book*; September 22-24, 2014; Orvieto. 2014. p.33.

Suffredini E, Marcheggiani S, Lanni L, Barile N, Nerone E, Grasso C, Cozzi L. Interlaboratory evaluation of a colony hybridization method for vibrio parahaemolyticus enumeration. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.63.

Tancioni L, Caprioli R, Dawood Al-Khafaji AH, Mancini L, Boglione C, Ciccotti E, Cataudella S. Gonadal disorder in the thinlip grey mullet (Liza ramada, risso 1827) as a biomarker of environmental stress in surface waters. In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.64.

Tancioni L, Iori R, Gustavino B, Boglione C, Caprioli R, Mancini L, Scardi M, Cataudella S. Assessing effects of anthropogenic stress on aquatic ecosystems using a multilevel indicators approach: the case study of Sacco river (Latium, Italy). In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.65.

Taruscio D. Rare-bestpractices: A European project addressing demands of patients and health care providers. In: *European Conference on Rare Diseases & Orphan Products (ECRD 2014). Abstracts*; May 8-10, 2014; Berlin. 2014.

Tassinari R, Narciso L, Cubadda F, Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Di Virgilio A, Martinelli A, Eusepi A, Di Felice G, Barletta B, Butteroni C, Corinti S, Cordelli E, Villani P, Eleuteri P, Pacchiarotti F, Campagnolo L, Maranghi F. Identificazione e caratterizzazione del pericolo della silice amorfa sintetica, additivo alimentare E551, mediante uno studio di tossicità orale a 90 giorni nel ratto. In: *1. Congresso nazionale della Società italiana di nanotossicologia. Abstract book*; 27-28 giugno 2014; Napoli. 2014. p.42.

Testa C, Esposito M, Chiaravalle E, Ferrari A, Manca MC, Orrù A, Tiso M, Brambilla G. Imidacloprid in house dust and its relevance for intake assessment. In: *7. International Symposium on Hormones and Veterinary Drug Residues Analysis (VDRA 2014). Abstracts*; June 2-5, 2014; Gand. 2014.

Testa C, Rubattu N, Galarini R, Fochi I, Brambilla G. LC-MS ion trap screening and LC-HRMS characterization of unknown tablets found in farmed sea bream. In: *7. International Symposium on Hormones and Veterinary Drug Residue Analysis (VDRA 2014). Abstract book*; June 2-5, 2014; Ghent. 2014. p.193.

Tisano F, Fazzo L, Carere M, Cernigliaro A, Contrino ML, De Santis M, Soggiu ME, Zona A, Madeddu A, Comba P, Sottogruppo di lavoro Valutazione dei rischi sanitari nel sito di interesse nazionale di Priolo. La patologia oncologica. La patologia oncologica nel Sito di Interesse Nazionale (SIN) di Priolo: uno studio integrato ambiente e salute. In: *18. Riunione scientifica annuale dell'Associazione Italiana Registri Tumori. Abstracts*; 9-11 aprile, 2014; Taranto. 2014. p.6.

Toma L, Catalani M, Di Luca M, Catalano A, Goffredo M, Romi R. Osservazioni sulla fauna culicidica di Castiglione del lago (PG). In: *24. Congresso nazionale italiano di entomologia. Poster*; 9-14 giugno 2014; Orosei. 2014. p.63.

Toma L, Severini F, Di Luca M, Boccolini D, Laghezza MV, Buzzi G, Pautasso A, Fausto AM, Romi R. Indagine sulla fauna culicidica del porto di Civitavecchia. In: *24. Congresso nazionale italiano di entomologia. Riassunti delle comunicazioni orali*; 9-14 giugno 2014; Orosei. 2014. p.83.

Tomaiuolo M, Falsaperla R, Polichetti AV. Implications of Directive 2013/35/UE on protection of MRI workers. In: *3. Convegno nazionale Interazioni tra campi elettromagnetici e biosistemi. Atti*; 2-4 luglio 2014; Napoli. 2014. p.61-62.

Torre I, Pennino F, Borriello T, Iervolino C, Corso R, Fiore L, Battistone A, Fiore S, Amato C, Triassi M. Risultati della sorveglianza ambientale di poliovirus e altri enterovirus nei reflui della regione Campania nel triennio 2011-2013. In: *47. Congresso nazionale della Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica (SITI). Abstracts*; 1-4 ottobre 2014; Riccione. 2014. p.71-72.

Trabace T, Palma A, Marraudino A, Longo S, Marcheggiani S, Chiudioni F, D'Ugo E, D'Angelo AM, Giuseppetti R, Tancioni L, Bernabei S, Mancini L. Environmental monitoring: the case study of Pietra del Pertusillo lake (Italy). In: Marcheggiani S, Spurio R, D'Ugo E, Mancini L, ed. Scientific symposium Small solutions for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security. Istituto Superiore di Sanità, Rome, 26-28 October 2014. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C6). p.66.

Turco AC, Sorbo A, Ciprotti M, Colabucci A, Di Gregorio M, Ciaralli L. Development of a method for the determination of Cd and Pb in honey by ICP-MS after microwave assisted sample digestion. In: *5. International IUPAC Symposium for Trace Elements in Food (TEF-5). Programme & Book of Abstracts*; May 6-9, 2014; Copenhagen. 2014. p.45.

Vadrucci M, Ampollini A, Bonfigli F, Carpanese M, Marracino F, Montereali RM, Nenzi P, Picardi L, Piccinini M, Ronsivalle C, Surrenti V, Vincenti MA, Balduzzi M, Marino C, Snels C, De Angelis C, Esposito G, Tabocchini MA, Ambrosini F, Balucani M, Klyshko A. Experimental activity in the ENEA-Frascati irradiation facility with 3-7-MeV protons. In: *5. International Particle Accelerator Conference (IPAC14). Proceedings*; June 15-20, 2014; Dresden. 2014. p.2156-2158.

Vanacore N, Giusti A, Galeotti F, Scardetta P, Lacorte E, Capozzoli F, Raschetti R. Stima dei casi di demenza in Europa: risultati del progetto ALCOVE. In: Di Pucchio A, Badoni G, Crateri S, Iantosca G, Vanacore N, ed. 8. Convegno Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 7 novembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C7). p.68.

Varone O, Lorini C, Tiscione E, Fiore L, Ruggeri FM, Delogu R, Bonaccorsi G. Sorveglianza delle gastroenteriti da rotavirus in Toscana. In: *47. Congresso nazionale della Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica (SITI). Abstracts*; 1-4 ottobre 2014; Riccione. 2014. p.153-154.

Vendetti C, Marchetto A, Puccinelli C, Chiudioni F, Marcheggiani S, Mancini L. A first application of the new assessment method for Italian lakes, EPI-L, in Mediterraean ecoregion. In: *World Lake Conference (WLC 15). Abstracts*; September 1-5, 2014; Perugia. 2014.

Ventura A, Kirchmayer U, Donati S, Maraschini A, Marani A, Buoncristiano M, Senatore S, Davoli M. Consumo di farmaci in gravidanza. Uno studio cross-sectional nella Regione Lazio. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. XXIII Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 9 dicembre 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C9). p.136.

Ventura M, Kirchmayer U, Donati S, Maraschini A, Marani A, Buoncristiano M, Senatore S. Consumo di farmaci in gravidanza. Uno studio cross-sectional nella Regione Lazio. In: *38. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 5-7 novembre 2014; Napoli. 2014.

Vichi M, Pompili M, Ghirini S, Conti S. Variazioni nella mortalità per suicidio in Italia in relazione alla crisi economica del 2008. In: *38. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 5-7 novembre 2014; Napoli. 2014.

Zaccaria G, Lelli D, Boni A, Di Trani L, Papetti A, Boniotti MB, Cordioli P, Moreno AM, Vaccari G. Analisi full genome mediante Next Generation Sequencing (su piattaforma Ion Torrent PGM TM) di coronavirus isolato da pipistrello in Italia. In: Delogu R, Falcone E, Monini M, Ruggeri FM, Di Martino B, Marsilio F, Monaco F, Savini G, ed. V Workshop nazionale di virologia veterinaria. Teramo, 26-27 giugno 2014. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (*ISTISAN Congressi* 14/C3). p.92.

Zedda M, Barbaro A, Amicarella SE. Adoption of Web 2.0 tools among STM publishers. How social are scientific journals? In: *14. EAHIL Conference. Divided We Fall, United We Inform. Building Alliances for a New European Cooperation. Abstracts*; June 11-13, 2014; Rome. 2014. p.154.

Zoni R, Battistone A, Fiore S, Amato C, Mezzetta S, Veronesi L, Affanni P, Bracchi MT, Cesari C. Sorveglianza ambientale di poliovirus e altri enterovirus nei reflui di Parma (2011/2013). In: *47. Congresso nazionale della Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica (SITI). Abstracts*; 1-4 ottobre 2014; Riccione. 2014. p.149-150.

Zoratto F, Pinxten R, Eens M, Chiarotti F, Santucci D, Alleva E, Carere C. From the side of the flock to the side of the predator: starlings against peregrine falcons. In: *European Conference on Behavioural Biology (ECBB). Abstracts*; July 17-20, 2014; Prague. 2014.

PAGINA BIANCA

€ 28,00