

Rapporti ISTISAN 16/17

- 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 farmacovigilanza.
- 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 farmacovigilanza.
- 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 farmacovigilanza.
- 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.

Rapporti ISTISAN 16/17

- 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.

Rapporti ISTISAN 16/17

- 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-farmacologica e dei farmaci vegetali tradizionali relativamente anche alla parte farmacotossicologica 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.

Rapporti ISTISAN 16/17

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 dei 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*.

Rapporti ISTISAN 16/17

- 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.

Rapporti ISTISAN 16/17

DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE E IMMUNOMEDIATE

Il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate (MIPI) ha la missione di combattere le malattie infettive causate da qualsiasi agente, introdotto e diffuso sia naturalmente che intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario.

I maggiori temi di ricerca affrontati riguardano:

- influenza e malattie infettive emergenti;
- malattie trasmesse da vettori ed entomologia medica;
- malattie prevenibili da vaccini;
- antibiotico resistenza;
- epatiti, HIV e MST;
- zoonosi e malattie trasmesse da alimenti;
- ricerca traslazionale sulle malattie infettive;
- allergie e autoimmunità.

Sulla base dei risultati di queste ricerche e delle conoscenze acquisite dalla più qualificata letteratura internazionale, il Dipartimento fornisce consulenze, pareri e controlli per il Ministero della Salute nei settori di competenza.

A tal fine, il Dipartimento è organizzato in 12 Reparti, il COA, una Unità Operativa “Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF)” collocata 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 altre organizzazioni, 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 disordini 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. Complementari alle attività di ricerca sono le attività di sorveglianza, diagnosi, consulenza e pareri, nonché le attività di prevenzione e di comunicazione. 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.

Resoconto attività 2015

Nel 2015, il Dipartimento ha elaborato e partecipato 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 MIPI ha anche eseguito formazione interna ed esterna per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private.

Il MIPI pubblica i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali qualificate e mette a disposizione di partner pubblici e privati quei prodotti o tecnologie brevettate che conseguono a tali risultati.

Rapporti ISTISAN 16/17

Le attività del Dipartimento MIPI, nel corso del 2015, si sono articolate all'interno di due gradi aree:

- l'area della sorveglianza e della sanità pubblica;
- l'area della ricerca traslazionale.

Attività di sorveglianza e sanità pubblica

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*, dell'ondata pandemica sostenuta dal virus dell'influenza A/H1N1 variante suina.

Nel corso dell'ultimo anno, sono state affrontate diverse emergenze, dalla meningite meningococcica ai virus *West Nile* e *Zika*. In particolare, l'emergenza causata dalla meningite meningococcica di sierogruppo C in un'area ristretta della Toscana che include Firenze, Empoli, Prato e Pistoia ha determinato rilevanti problemi di sanità pubblica. Il Dipartimento MIPI, attraverso un accordo formale di collaborazione, ha supportato la Regione Toscana nella gestione del focolaio, confermando le diagnosi, effettuando l'analisi completa del genoma dei germi isolati, e suggerendo appropriate strategie vaccinali.

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.

Ricerca traslazionale

Nel corso dell'ultimo anno sono continuate le attività di ricerca sperimentale e traslazionale finanziate nell'ambito del progetto di ricerca finalizzato del Ministero della Salute, della EU (FP7) e della Fondazione Bill Gates. I progetti in corso nel 2015 sono Heracles (FP7) e Malaria (Bill Gates).

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

L'UO RCF è composta da medici, psicologi, esperti in comunicazione, legali e collaboratori tecnici di ricerca che svolgono la loro attività nelle aree della ricerca, della prevenzione, della formazione, della consulenza e del coordinamento reti.

Attività di ricerca

- Studi e progetti in ambito psico-socio-comportamentale, a livello nazionale e internazionale, svolti in collaborazione con istituzioni italiane ed europee, nell'area delle Malattie Infettive con particolare riferimento a gruppi vulnerabili.
- Studi eziologici di popolazioni, con particolare riferimento a gruppi vulnerabili afferenti alla Medicina dei Servizi di Base, relativamente all'interazione tra agenti patogeni e fattori di rischio psico-socio-comportamentali.
- Studi finalizzati al contrasto della violenza di genere e alla definizione di strategie efficaci per la realizzazione di reti territoriali mirate alla prevenzione del fenomeno.

Attività di prevenzione

- Servizio nazionale di counselling telefonico "Telefono Verde AIDS e IST – 800.861.061" che dal lunedì al venerdì dalle ore 13.00 alle ore 18.00 eroga in italiano, inglese e francese, informazioni scientifiche, aggiornate e personalizzate sull'infezione da HIV, sull'AIDS e sulle altre IST, fornite attraverso un colloquio specialistico mirato, nonché attraverso il contatto Skype. Un consulente in materia legale risponde il lunedì e il giovedì dalle ore 14.00 alle ore 18.00. La media annua di telefonate è di circa 20.000.
- Gestione di profili online che, utilizzando il WEB 2.0 e il *Social Media Marketing*, incentivano interventi di prevenzione al fine di promuovere comportamenti rispettosi

Rapporti ISTISAN 16/17

della salute. Sito WEB www.uniticontrolaids.it, Twitter @UniticontrolAIDS, YouTube "uniticontrolaids", Skype "uniticontrolaids", Campagne Google ADWords.

- Supporto nelle Campagne informativo-educative del Ministero della Salute.
- Interventi di educazione alla salute relativamente alla prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse rivolti a studenti di Scuole medie inferiori, superiori e di Università.
- Interventi mirati alla tutela della salute e alla prevenzione delle Malattie Infettive nei migranti con particolare riferimento agli aspetti comunicativo-relazionali attraverso la messa a punto di modelli operativi.

Attività di formazione

- Percorsi formativi di aggiornamento/perfezionamento, intra ed extramurali, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il *counselling*, *vis à vis* e telefonico in ambito sanitario, con particolare riferimento alla Malattie Infettive rivolti ad operatori dell'SSN, di Organizzazioni Non Governative (ONG), di Associazioni di Volontariato (AV) e di organismi internazionali. Tale attività si svolge sull'intero territorio nazionale.
- Coordinamento di percorsi formativi *blended* (formazione *de visu* e Formazione A Distanza - FAD) mirati alla prevenzione della violenza di genere e alla creazione di reti territoriali impegnate nel contrasto del fenomeno.

Attività di consulenza

- Consulenza scientifica in ambito governativo e non, su tematiche inerenti la prevenzione delle Malattie Infettive nella popolazione generale e in target specifici.
- Consulenza tecnico-scientifica per l'organizzazione e la gestione di servizi di *counselling vis à vis* e telefonico presenti all'interno di strutture pubbliche, organizzazioni non governative e associazioni di volontariato, su tematiche sanitarie emergenti.
- Consulenza specialistica per il Ministero della Salute su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il *counselling vis à vis* e telefonico nell'ambito delle Malattie Infettive.

Coordinamento Reti

- *National Focal Point-Infectious Diseases and Migrant*, network di oltre 80 esperti su tematiche inerenti la salute delle persone non italiane, impegnati in strutture pubbliche e non, presenti in 13 regioni del Nord, Centro e Sud Italia.
- ReTe AIDS, network di 19 servizi telefonici governativi e non, impegnati nell'ambito dell'informazione/*counselling* telefonico sull'infezione da HIV e sulle IST presenti sul territorio nazionale.
- Rete Odontoiatria pubblica e HIV, network territoriale di odontoiatri operanti all'interno di strutture pubbliche verso cui tutti gli operatori sanitari possano indirizzare le persone con infezione da HIV, che necessitano di cure dentali.

Descrizione dei Reparti

Reparto Epatiti virali

Attività di ricerca

Il Reparto ha svolto nel 2015 attività di ricerca nell'ambito della diagnosi, epidemiologia molecolare, prevenzione e terapia 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 Paesi in via di sviluppo. In particolare le ricerche sono state inserite nell'ambito delle seguenti linee:

Rapporti ISTISAN 16/17

- Epidemiologia molecolare: infezioni da virus dell'epatite A (HAV), B (HBV), C (HCV) ed E (HEV) e circolazione di genotipi nei Paesi del Mediterraneo, Europa dell'Est e Balcani e in popolazioni a rischio infettivo (migranti, tossicodipendenti e detenuti).
- Farmacoresistenza: valutazione in pazienti naïve con infezione da HCV della frequenza di polimorfismi virali associati a fenomeni di resistenza ai nuovi farmaci antivirali.
- Salute globale: integrazione dei risultati provenienti dalle aree sanitaria, veterinaria e ambientale nel caso di infezioni da virus dell'epatite a trasmissione oro-fecale (HAV e HEV).
- Genomica: 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.
- Diagnostici innovativi: validità analitica e accuratezza nella diagnosi di infezioni virali rilevanti per la salute pubblica.

Attività istituzionali

- Sorveglianza e tipizzazione dell'epatite A in Campania nel corso di un'epidemia da consumo di frutti di mare osservata nel 2015 (su incarico del Direttore dell'ISS in seguito a richiesta formale della Regione Campania lettera di incarico PRE-L-361/15, 12-5-2015).
- Sorveglianza virologica dell'epatite E in Italia. Accordo ISS-Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT).
- Laboratorio di Riferimento Nazionale per la sorveglianza epidemiologica e virologica delle epatiti virali. Circolari del Ministero della Salute del 23-5-2013 (001949-P-23/5/2013 DGPRES) e del 16/12/2014 (0032982-16/12/2014-DGPRES-COD_UO-P) e Circolare della Regione Toscana dell'8/10/2013; Ministero della Salute, CCM-Azioni, 2014).
- 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.

Pareri e risposte protocollati

- Richiesta comunicazione esito tipizzazione ceppo virale HAV e riconducibilità del medesimo all'assunzione frutti di bosco surgelati della Ditta Green Ice s.p.a. Privato Protocollo archivio 321 del 09/01/2015 (protocollo MIPI 0000011 del 12/1/2015).
- Richiesta esito tipizzazione HAV da A.O. Spedali Civili di Brescia
- Protocollo archivio 1047 del 19/01/2015 (protocollo MIPI 0000054 del 20/1/2015).
- Richiesta esiti individuali nominali relativi all'evento epidemico HAV dal Dipartimento Scienze Cliniche e Sperimentali – Università degli Studi di Brescia.
- Protocollo archivio 4964 del 23/02/2015 (protocollo MIPI 0000210 del 24/2/2015).
- Relazione sul metodo di analisi utilizzato da Genoma per l'indagine prenatale offerta con prodotto Prenatal Safe.- richiesta dalla Procura della Repubblica presso il Tribunale Ordinario Roma. Protocollo archivio 7919 del 23/03/2015 (protocollo MIPI 0000340 del 24/3/2015).
- Richiesta sequenziamento del gene VP1-2A da CRIVIB-ISS

Rapporti ISTISAN 16/17

- Protocollo MIPI 0000418 dell'8/4/2015.
- Richiesta di patrocinio Workshop “ICE – Insieme Contro l'Epatite” 27-28 novembre 2015 da Presidenza-Segreteria Generale Tecnica, ISS
- Protocollo MIPI 0000660 del 22/5/2015.
- Richiesta di patrocinio Programma Nazionale per la tutela sociale e legale dei diritti per le persone affette da epatite C da Presidenza-Segreteria Generale Tecnica, ISS
- Protocollo MIPI 0000871 del 26/6/2015.
- Richiesta di patrocinio XVI Evento Annuale Trisocietario Gastroenterologico Laziale AIGO-SIED-SIGE ROMA 11-12 dicembre 2015 da Presidenza-Segreteria Generale Tecnica, ISS
- Protocollo MIPI 0001013 del 24/7/2015.
- Richiesta determinazione di anticorpi anti-HEV da ASL Viterbo
- Protocollo archivio 30937 del 19/10/2015 (protocollo MIPI 0001387 del 20/10/2015).
- Richiesta risultati analisi campione biologico per sorveglianza epatite A da S.O.S. Direzione Medica dei Presidi, Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia
- Protocollo archivio 35410 del 27/11/2015 (protocollo MIPI 0001571 del 30/11/2015).
- Richiesta informazioni dispositivi medici diagnostici *in vitro* (kit diagnostico per marcatura tumorale non PSA) da CNA SERVIZI srl – CAF Imprese
- Protocollo archivio 1641 del 21/01/2015 (protocollo MIPI 0000077 del 22/1/2015).
- Richiesta integrazione domanda di Rinnovo dell'autorizzazione dell'ON 0373 ISS Sezione DMDV Dip. MIPI da Dir. Gen. dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico- Ministero della Salute.
- Protocollo archivio 2407 del 28/01/2015 (protocollo MIPI 0000103 del 28/1/2015).
- Richiesta informazioni su certificazione CE-IVD dei dispositivi per test su blocchi di tessuto FFPE da MediQuasar.
- Protocollo archivio 6646 del 11/03/2015 (protocollo MIPI 0000299 del 12/3/2015).
- Richiesta informazioni documentazione necessaria per ottenere certificazione dispositivi autodiagnostici.
- Protocollo archivio 11842 del 28/04/2015 (protocollo MIPI 0000532 del 29/04/2015).
- Richiesta informazioni marcatura CE per il Sistema per il lavaggio di sospensioni cellulari (sangue, liquidi corporei) tramite sedimentazione (centrifugazione)
- Protocollo archivio 13018 del 07/05/2015 (protocollo MIPI 0000585 del 11/05/2015)
- Richiesta informazioni marcatura CE dispositivi diagnostici da CNA SERVIZI srl – CAF Imprese
- Protocollo archivio 15307 del 25/05/2015 (protocollo MIPI 0000682 del 27/5/2015)
- Rapporto di Valutazione del Fascicolo Tecnico del Dispositivo medico diagnostico *in vitro*: Rely-AMPChlamidia Trachomatis, da NUREX srl
- Protocollo archivio 14021 del 14/09/2015 (protocollo MIPI 0000638 del 19/5/2015)
- Richiesta linee guida per marcatura CE per prodotto per autodiagnosi (hCG su sangue) da Nowdx
- Protocollo archivio 27976 del 24/09/2015 (protocollo MIPI 0001240 del 25/9/2015)
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara. Certificato N. EPA/117 del 20/2/2015, allegato alla lettera 004201/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara. Certificato N. EPA/118 del 20/2/2015, allegato alla lettera 004202/MIPI-DIA1.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Dipartimento Prevenzione Igiene e Sanità pubblica, USL 2, Lucca. Certificato N. EPA/119 del 26/2/2015, allegato alla lettera 004766/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Malattie Infettive, Ospedale Misericordia, Grosseto. Certificato N. EPA/120 del 4/3/2015, allegato alla lettera 005579/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Malattie Infettive, ARNAS Garibaldi-Nesima, Catania. Certificato N. EPA/121 dell'11/3/2015, allegato alla lettera 005390/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Azienda Ospedaliera Universitaria, Malattie Infettive, Cisanello Pisa. Certificato N. EPA/122 dell'11/3/2015, allegato alla lettera 006269/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara. Certificato N. EPA/123 del 16/4/2015, allegato alla lettera 009905/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara. Certificato N. EPA/124 del 5/5/2015, allegato alla lettera 0012286/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Malattie Infettive, Ospedale Misericordia, Grosseto. Certificato N. EPA/125 del 13/5/2015, allegato alla lettera 0013164/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Malattie Infettive, Ospedale Misericordia, Grosseto. Certificato N. EPA/126 del 13/5/2015, allegato alla lettera 0013165/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara. Certificato N. EPA/127 del 16/6/2015, allegato alla lettera 0017282/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara. Certificato N. EPA/128 del 16/6/2015, allegato alla lettera 0017283/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara. Certificato N. EPA/129 del 16/6/2015, allegato alla lettera 0017284/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di HBV DNA, su campione di siero umano inviato dal UOC Nefrologia, Dialisi e Litotrissia, Ospedale Sandro Pertini, Roma. N. EPA/130 del 2/7/2015, allegato alla lettera 0018736/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Malattie Infettive, Ospedale Misericordia, Grosseto. Certificato N. EPA/131 del 9/7/2015, allegato alla lettera 0019100/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal SOC Medicina Interna 1, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine. Certificato N. EPA/132 del 04/08/2015, allegato alla lettera 0021650/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UOC. Malattie Infettive, Ospedale S. Antonio, Erice (TP). Certificato N. EPA/133 del 04/08/2015, allegato alla lettera 0022876/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Malattie Infettive, Ospedale Misericordia, Grosseto. Certificato N. EPA/134 del 05/08/2015, allegato alla lettera 0023858/MIPI-DIA1.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dalla Clinica Malattie Infettive, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine. Certificato N. EPA/135 del 5/8/2015, allegato alla lettera 0023859/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara, Certificato N. EPA/136 del 24/9/2015, allegato alla lettera 0025931/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara, Certificato N. EPA/137 del 24/9/2015, allegato alla lettera 0025933/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Anestesia e Rianimazione, Ospedale Misericordia, Grosseto. Certificato N. EPA/138 del 24/9/2015, allegato alla lettera 0025932/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Malattie Infettive, Ospedale Misericordia, Grosseto. Certificato N. EPA/139 del 6/10/2015, allegato alla lettera 0028857/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Malattie Infettive, Ospedale Misericordia, Grosseto. Certificato N. EPA/140 del 29/10/2015, allegato alla lettera 0031373/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara, Certificato N. EPA/141 del 29/10/2015, allegato alla lettera 0031374/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara, Certificato N. EPA/142 del 29/10/2015, allegato alla lettera 0031375/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara, Certificato N. EPA/143 del 20/11/2015, allegato alla lettera 0034020/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato da Malattie Infettive, Policlinico di Bari, Certificato N. EPA/144 del 20/11/2015, allegato alla lettera 0034021/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara, Certificato N. EPA/145 del 21/12/2015, allegato alla lettera 0035995/MIPI-DIA1.

Incarichi istituzionali

- Costituzione Gruppo di lavoro ISS per indagini sull'epidemia di Epatite A in Campania, osservata nel 2015, a supporto della Direzione Regionale per la Tutela della Salute e del Sistema Sanitario Regionale della Regione Campania e dell'IZS del Mezzogiorno. PRE-L-361/15, 12/5/2015.

Partecipazione a commissioni/gruppi di lavoro in qualità di esperti

- Partecipazione in qualità di esperto del Direttore del Reparto Epatiti Virali MIPI-ISS nell'ambito del meeting *1st ECDC Hepatitis E virus expert group meeting*, Stoccolma, 9-10 dicembre 2015.
- Partecipazione del Direttore del Reparto Epatiti Virali, nominato dal Ministero della Salute con D.D. del 6 luglio 2012 e su designazione del Presidente ISS (PRE.04.00 Prot 23/05/2012-0019811), alla riunione del Gruppo di Lavoro per la prevenzione delle epatiti virali. Riunione del 2 marzo 2015, Ministero della Salute, via G. Ribotta 5.
- Partecipazione a riunioni periodiche presso ISS di tre esperti del Reparto Epatiti Virali del Gruppo di Lavoro-ISS per indagini relative alla presenza di virus dell'epatite A e norovirus in molluschi bivalvi prodotti nei Comuni di Bacoli (NA) e Pozzuoli (NA) su

Rapporti ISTISAN 16/17

designazione del Commissario ISS (PRE-C-361/15 del 12/5/2015). Riunioni da aprile a dicembre 2015.

Rapporti inviati al Ministero della Salute o a strutture regionali

- Rapporto finale del Gruppo di lavoro- ISS inviato dal Presidente dell'ISS alla Direzione Regionale per la Tutela della Salute e del Sistema Sanitario Regionale della Regione Campania. Indagine sull'epidemia di Epatite A-Campania, 2015: aggiornamento al 23/12/2015. Prot 14/01/2016-0001106 Class PRE.1.00
- Parere sull'epidemia di Epatite A in Campania del 2015, redatto dal Gruppo di lavoro ISS.

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). Una particolare competenza di questo Reparto è quella dell'utilizzo di metodi statistici per stimare l'incidenza e la prevalenza di malattie infettive, nonché del loro impatto sui servizi sanitari. 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. 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 si prefigge di studiare il rapporto ospite-patogeno che è alla base della suscettibilità/protezione dalle malattie infettive. Particolare attenzione viene dedicata ai meccanismi immuno-patogenetici e all'identificazione e generazione di nuovi approcci per la diagnosi, prevenzione e la cura delle malattie infettive attraverso strumenti immunologici caratterizzati dalla trasferibilità in tempi brevi dei risultati all'assistenza.

Il Reparto si è occupato dello studio della 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 sono state sviluppate strategie vaccinali preventive e terapeutiche in modelli preclinici, valutando approcci basati sull'utilizzo di diversi antigeni, delivery system e adiuvanti.

In dettaglio le attività possono essere così riassunte:

Rapporti ISTISAN 16/17

- 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 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.

Le attività di ricerca sopra descritte sono state finanziate attraverso progetti nazionali e internazionali di cui 2 della Comunità Europea.

L'utilizzo di tali risorse economiche ha consentito di generare 20 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali (Impact factor medio 3,7), elaborati tecnici e 2 brevetti. Inoltre l'approfondita conoscenza delle problematiche connesse alla risposta immunitaria antinfettiva è un importante contributo ai compiti istituzionali dell'ISS quali consulenze e pareri che il gruppo ha fornito in relazione alla valutazione di conformità ai criteri di sicurezza ed efficacia di farmaci, vaccini e adiuvanti e alla valutazione di procedure terapeutiche sperimentali di fase preclinica e clinica.

Il settore dell'immunità anti-infettiva è complesso e in continua evoluzione ed è impensabile contribuire all'avanzamento delle conoscenze senza instaurare proficue collaborazioni, partecipazione a convegni e a consorzi internazionali. Nel dettaglio l'area immunità anti-infettiva attualmente si avvale della collaborazione di numerosi gruppi di ricerca sia all'interno dell'istituto che a livello nazionale con università, ospedali e altri istituti di ricerca nonché a livello internazionale.

Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche

Il Reparto è coinvolto in attività di sorveglianza, diagnosi, patogenesi e genomica 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* ed *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

Rapporti ISTISAN 16/17

- 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 delle attività del gruppo Eupertstain, supportate dall'ECDC, per l'armonizzazione di protocolli per la diagnosi della pertosse e per la 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 Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (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*, *Burkholderia pseudomallei* e *Burkholderia mallei*.
- Attività di ricerca sia in ambito nazionale che internazionale sviluppando le seguenti tematiche:
- malattia invasiva da meningococco:
 - o valutazione della relative potency del vaccino antimeningococco B tramite MATS-ELISA;
 - o valutazione della durata di protezione dopo vaccinazione con il vaccino antimeningococco C;
 - o analisi genomiche in caso di *outbreaks*.
 - *Neisseria gonorrhoea* multi resistenti agli antibiotici:

Rapporti ISTISAN 16/17

- analisi della 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.
- *Bordetella pertussis*:
 - diagnosi molecolare rapida tramite realtime PCR;
 - analisi genomica dei ceppi di più recente isolamento per valutare la pressione selettiva esercitata dal vaccino acellulare.
- Malattia invasiva da *H. influenzae*:
 - 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;
 - studio dei principali genotipi /cloni (caratterizzati mediante MLST) di *H. influenzae* non capsulato circolanti in soggetti con malattia invasiva al fine d'identificare eventuali genotipi emergenti;
 - studio della sensibilità agli antibiotici e analisi dei meccanismi molecolari responsabili della resistenza.
- 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 genotipi 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 genotipi consentirebbe di effettuare una mirata valutazione del rischio (*risk assessment*) e di ottimizzare le reti di sorveglianza animale per la ricerca di determinati genotipi negli animali da reddito e negli alimenti destinati all'alimentazione umana.
- Infezione e colonizzazione da patogeni multi-resistenti nell'anziano in residenze sanitarie assistenziali:
 - Studio della frequenza di patogeni multi-resistenti (MDR) quali enterobatteri produttori di β -lattamasi a spettro esteso (ESBL) e/o carbapenemasi e *Clostridium difficile* ipervirulento MDR, in infezioni batteriche in anziani presso Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA);
 - Studio della prevalenza di colonizzazione con patogeni MDR (enterobatteri produttori di β -lattamasi a spettro esteso (ESBL) e/o carbapenemasi, *Clostridium difficile* ipervirulento MDR) in anziani presso RSA;
 - Studio dei principali genotipi di patogeni MDR circolanti in ambito RSA.
- 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 ed, 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