

Rapporti ISTISAN 16/17

processo di valutazione, aggiornamento della lista degli esperti, introduzione di procedure di autorizzazione telematica.

Se da un lato la sperimentazione clinica di Fase I (intesa sul volontario sano) ha un impatto marginale sul territorio nazionale, dall'altro canto, è riconosciuta l'eccellenza dei centri clinici italiani per la conduzione di sperimentazioni cliniche in contesti oncologici o di malattie rare e neurodegenerative. Pertanto, l'Istituto attraverso la Commissione, presieduta dal Presidente dell'ISS, è principalmente chiamato a valutare l'ammissibilità di protocolli clinici di Fase I sempre più complessi, integrati con fasi successive e in linea con le tendenze internazionali che prevedono, in particolare nel contesto oncologico, l'applicazione di protocolli adattativi di Fase I, I-II e I-III.

L'ISS è da sempre impegnato ad incrementare la capacità valutativa dei propri esperti, essendo questo aspetto una parte integrante della propria *mission*, e l'applicazione di questo impegno è andata anche aumentando nel tempo ai fini della promozione della sperimentazione di Fase I. Per tale ragione le due segreterie dedicate, una tecnico scientifica e una amministrativa, hanno instaurato un'efficiente collaborazione operativa con l'Ufficio Sperimentazioni Cliniche di AIFA, per fare sì che il trasferimento di competenze non determinasse ritardi e/o inefficienze in un processo ormai rodato e ben funzionante.

Un ulteriore sforzo nel contribuire e rafforzare il ruolo valutativo dell'ISS per le richieste di ammissibilità alle sperimentazioni cliniche di Fase I, consiste nella più recente partecipazione alla valutazione delle procedure VHP (*Voluntary Harmonisation Procedure for the assessment of multinational Clinical Trial Applications*), richieste di autorizzazione alla sperimentazione clinica su base volontaria istituite presso l'*EU Heads of Medicines Agencies* (HMA). La partecipazione a tali procedure è considerata un esercizio propedeutico per l'avvio delle autorizzazioni alle sperimentazioni cliniche in Europa, su base centralizzata, secondo quanto previsto dal Regolamento (UE) 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che diventerà definitivamente applicativo a partire dal 2018.

Resoconto attività 2015

La Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di Fase I, entrata in carica con DM 5/12/2014 si è riunita nel corso dell'anno 2015 in 11 riunioni (una al mese con l'esclusione di agosto).

Complessivamente nell'arco dell'anno sono state ricevute 86 domande di autorizzazione e 243 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. Nel 2015 sono state condotte 5 audizioni.

Il carico di lavoro ha impegnato notevolmente la segreteria tecnico-scientifica, che nel corso del 2015 si è avvalsa del supporto 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, di 3 unità di personale. Con il DM di nomina della nuova Commissione un membro della segreteria tecnico scientifica è stato nominato segretario in sostituzione del segretario precedente, che è attualmente uno dei membri ISS della Commissione stessa).

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016

La segreteria tecnico-scientifica continuerà, insieme alla Commissione e all'Autorità Competente, a mettere in atto ogni possibile iniziativa, di cui sono elencati sotto alcuni esempi, con il fine ultimo di rendere sempre più efficiente l'attività istruttoria senza comprometterne l'elevato livello scientifico attualmente raggiunto:

- mantenere il tempo medio effettivo di valutazione delle domande almeno ai livelli dell'anno passato (circa 35 giorni);
- potenziare l'efficienza del processo valutativo a supporto della sperimentazione clinica precoce nel nostro Paese, anche attraverso la messa in atto di attività formative.

È previsto un incontro formativo per il marzo 2016 per:

- individuazione di opportuni incentivi volti a stimolare l'interesse dei ricercatori e dell'industria in merito a questa attività (migliorare la comunicazione);
- facilitare i proponenti nella presentazione delle domande (in collaborazione con il gestore ISS rendere il sito web dedicato di più facile consultazione e migliorarne l'interattività);
- incentivare il programma di audizioni "pre-submission".

Banche dati Sostanze e Archivio preparati pericolosi

Presso il Centro nazionale Sostanze Chimiche (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 Antiveneni 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.

Il CSC gestisce e aggiorna: 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 Bonifiche; 7) Banca dati dei Modelli di Schede di Dati di Sicurezza; 8) sistema informatico "Conversione GHS". Inoltre, il CSC gestisce con l'ECHA la piattaforma per le applicazioni online REACH-IT, R4BP, RIPE.

Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC) - L'art. 9 della Legge 833/1978 ha affidato all'ISS il compito di approntare e aggiornare periodicamente l'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC), corredato dalle caratteristiche chimiche, fisiche e tossicologiche necessarie per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nei prodotti, negli articoli vari e nell'ambiente. Questa banca dati relazionale rappresenta per l'Amministrazione pubblica il punto di riferimento nazionale per la raccolta delle informazioni disponibili sulle sostanze chimiche di maggior rilievo.

Archivio Preparati Pericolosi (APP) - L'ISS è l'organismo 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, disciplinati dal DL.vo 65/2003. Il responsabile dell'immissione in commercio deve trasmettere all'ISS le informazioni relative ai preparati pericolosi immessi sul mercato, compresa la composizione chimica, da utilizzare esclusivamente a scopi sanitari in vista di misure preventive o curative e da adottare, in particolare, in caso di emergenza. L'APP rappresenta un punto di

Rapporti ISTISAN 16/17

riferimento di primaria importanza nel quadro della prevenzione e della protezione dei consumatori e dei lavoratori esposti accidentalmente o professionalmente a prodotti chimici. L'accesso immediato alla composizione chimica dei preparati pericolosi presenti sul mercato nazionale consente, soprattutto, tempi di intervento molto più rapidi in caso di intossicazione accidentale, ma rende anche più efficaci gli interventi in materia di prevenzione. Inoltre, secondo quanto disposto all'art. 3 comma 1 del DPR 21/2009, concernente l'esecuzione delle disposizioni di cui al Regolamento (CE) 648/2004 del 31 marzo 2004 relativo ai detersivi, all'APP confluiscono le schede tecniche dei detersivi aventi l'elenco degli ingredienti di cui all'art. 9 paragrafo 3 del Regolamento (CE) 648/2004 secondo le specifiche dell'allegato VII parte C, modificato dal Regolamento (CE) 1907/2006 del 20 giugno 2006 (REACH). La registrazione all'APP è riservata alle imprese che devono comunicare le informazioni in conformità al DL.vo 65/2003 e al Regolamento CLP. Una volta avvenuta la registrazione, previa autorizzazione, le aziende possono effettuare le loro notifiche utilizzando il sito web ISS, tramite la funzione di editing, o in alternativa viene consentito alle aziende che dispongono di propri archivi informatizzati, di trasferire i dati richiesti in un formato compatibile con il data base di gestione dell'archivio.

Banca Dati Sostanze Chimiche (BDSP) – La BDSP riporta la classificazione ed etichettatura armonizzate ufficialmente dall'Unione Europea 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/CE99/45/CE. La banca dati condivide i suoi dati mantenendo aggiornate le informazioni presenti nelle banche dati: Archivio preparati pericolosi, Modelli di schede dati di sicurezza di sostanze chimiche, Banca Dati Cancerogeni, Banca Dati Sensibilizzanti

Banca Dati Cancerogeni (BDC) - Il DL.vo 81/2008 stabilisce le norme per la protezione dei lavoratori da agenti cancerogeni e mutageni. La norma fa riferimento non solo alle sostanze classificate cancerogene dall'UE, ma anche a quelle che pur non avendo una classificazione armonizzata rispondono ai criteri di classificazione. Tale disposizione responsabilizza enormemente il datore di lavoro, affidandogli il compito di individuare se all'interno della propria azienda si realizzino le condizioni per l'applicazione del Titolo IX del DL.vo 81/2008. La BDC è predisposta e aggiornata dal CNS, 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, l'IARC, la *US Environmental Protection Agency* (US EPA) e il *National Toxicology Program* (NTP).

La BDC è una banca dati relazionale ed è inoltre una banca fattuale, satellite dell'INSC dal quale deriva e si alimenta. I dati contenuti nella BDC sono utilizzabili immediatamente e presentati in forma sintetica. Le informazioni la tracciabilità e l'accesso alla fonte originale.

Banca Dati Sensibilizzanti (BDS) - Realizzata e gestita in collaborazione con il Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici e con il Servizio informatico,

Rapporti ISTISAN 16/17

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'Unione Europea nell'ambito del Regolamento CLP, sostanze classificate come tali da enti competenti in materia di valutazione del rischio per l'ambiente di lavoro (es. *Association Advancing Occupational and Environmental Health*, ACGIH; e la *Deutsche Forschungsgemeinschaft*, DFG) o anche in generale sostanze esaminate da istituzioni internazionali sia governative (US NTP) che di settore (*Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers*, ETAD; *Holding Energia Risorse Ambiente*, HERA).

Banca Dati Bonifiche (BDB) - La BDB predisposta, aggiornata e gestita dal CSC e dal Reparto Suolo del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria con il supporto del Settore informatico dell'ISS, fornisce informazioni non riservate, validate, aggiornate e complete su sostanze di interesse nelle procedure di bonifica di siti contaminati. Le sostanze prese in considerazione sono sia sostanze presenti nella normativa (DL.vo 152/2006) sia sostanze per le quali non è definita una concentrazione limite nel DL.vo 152/2006 ma che sono state rilevate in siti di bonifica e per le quali è stato chiesto all'ISS di proporre una concentrazione di riferimento.

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 (CE) 1907/2006 (aggiornato dal Regolamento (UE) 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 2015

Archivio Preparati Pericolosi - Nel 2015 la registrazione delle aziende responsabili dell'immissione in commercio dei preparati pericolosi e dei detergenti all'APP ha coinvolto n. 4.269 imprese consentendo al CSC di fornire il supporto tecnico scientifico ai 9 CAV con un totale di 66 utenti accreditati, alle Regioni e all'Autorità competente (Ministero della Salute). Sono state validate 644 nuove imprese e fornite 821 risposte a quesiti provenienti sia da imprese che dalle Autorità regionali e centrali. Notevole l'impegno per l'assistenza telefonica alle imprese e per dare supporto alle ASL, NAS, Ispettori Regionali, Ministero della Salute per un totale di 15 consulenze. Dal mese di maggio 2015 l'APP è stato implementato per garantire ai registranti l'applicazione dei nuovi criteri di classificazione per le miscele pericolose in vigore dal 1° giugno 2015, in base al Regolamento (CE) 1272/2008 (CLP). L'implementazione dell'APP ha comportato la modifica delle regole inerenti il caricamento massivo dei dati, così come l'inserimento di alcuni campi obbligatori non previsti in precedenza. In merito all'attività a livello europeo finalizzata all'armonizzazione del funzionamento degli Archivi degli Stati membri, che dovrebbero collaborare con la Commissione Europea, il Centro ha partecipato ai Tavoli di lavoro relativi al "Feasibility study on interlinked databases, format and basic application to facilitate exchange of information between Poison Centres" e al Workshop, tenutosi a Bruxelles presso la Commissione Europea.

Diversi gli eventi informativi/formativi ai quali i referenti dell'APP hanno partecipato per garantire l'informazione sui criteri per la nuova classificazione di pericolo ed etichettatura e sui

Rapporti ISTISAN 16/17

nuovi orientamenti europei in materia di Archivi preparati e criticità nella redazione delle schede di sicurezza (SDS). Il Centro ha inoltre supportato il Ministero della Salute per la revisione della normativa in materia di funzionamento dell'Archivio preparati e dei criteri per garantire l'informazione ai Centri Antiveneni e la collaborazione fra i CAV e le Autorità centrali e regionali e l'ISS.

Banca Dati Inventario Nazionale Sostanza Chimiche - Nel 2015 sono proseguite le attività di gestione e aggiornamento dell'INSC in relazione alla pubblicazioni e/o aggiornamento di nuovi rapporti da parte di enti quali IARC, *Institut national de la recherche scientifique*, NTP, USEPA, OECD. Questa attività ha comportato l'inserimento nell'INSC di circa 50 nuove sostanze e l'aggiornamento di circa 100 sostanze già presenti.

Banca Dati Sostanze Chimiche - Nel corso dell'anno 2015 è stata aggiornata la classificazione e l'etichettatura delle sostanze sulla base degli adeguamenti al progresso tecnico pubblicati dall'Unione Europea, ad oggi la banca dati è aggiornata al 6° adeguamento.

Banca Dati Cancerogeni - Nel 2015 la BDC è stata aggiornata in considerazione della pubblicazione di nuovi adeguamenti dell'Allegato VI del Regolamento (CE) 1272/2008 (Regolamento (UE) 2015/1221 e Regolamento (UE) 2015/491), di nuove Monografie IARC (5 nuove monografie pubblicate nel periodo 2014-2015), del *XIII Report on Carcinogens* (rilasciato alla fine del 2014 che contiene 243 profili di agenti chimici) e di nuove valutazioni emesse dall'US EPA.

Banca Dati Sensibilizzanti - Nel 2015 la BDS è stata aggiornata in considerazione della pubblicazione di nuovi adeguamenti dell'Allegato VI del Regolamento (CE) 1272/2008; della pubblicazione degli aggiornamenti dell'US ACGIH che ha rinominato per ciascun agente valutato la notazione generica SEN [sensibilizzante] al fine di chiarire se il tipo di sensibilizzazione fosse cutanea [DSEN] o respiratoria [RSEN] e della pubblicazione degli aggiornamenti della DFG tedesca che ha introdotto nell'elenco dei MAK (*Maximale Arbeitsplatzkonzentration*, concentrazione massima ammissibile), nuovi sensibilizzanti dermali e/o respiratori.

Banca Dati Bonifiche - Nel 2015 è proseguito il mantenimento della BDB.

Banca dati di Modelli di Schede di sicurezza di sostanze - Nel 2015 sono state inserite nella BD_SDS 80 nuove sostanze e, in considerazione della pubblicazione di nuove disposizioni comunitarie che aggiornano sia il Regolamento (CE) 1907/2006 che il Regolamento (CE) 1272/2008 e dell'aggiornamento da parte di ECHA della lista delle sostanze SVHC, sono state aggiornate le 250 SDS già presenti nella.

Piattaforma con l'ECHA per le applicazioni online REACH-IT, R4BP, RIPE. Nel corso del 2015 è entrato in uso il nuovo portale per lo scambio della documentazione "Secure CIRCABC", l'adeguamento del R4BP-Registro per i biocidi, l'ampliamento delle funzionalità di ePIC (portale per la gestione dell'import-export). Gli amministratori hanno informato, gestiti e supportato gli utenti delle diverse amministrazioni, ISS, Ministero della Salute, Ministero dello Sviluppo Economico, Ministero dell'Ambiente e ISPRA.

Nel corso del 2015 è stato effettuato un "Security Audit" al Security Officer per la sede del Ministero della Salute e inviato all'ECHA. L'amministratore ha supportato il gruppo di utenti delle amministrazioni che utilizzano la piattaforma R4BP nella formazione e gestione per i cambiamenti intervenuti sul software da parte dell'ECHA per migliorarne le funzionalità e il notevole aumento delle richieste delle aziende.

Gli Amministratori RIPE hanno partecipato all'incontro formativo presso l'ECHA, hanno organizzato due eventi nazionali per l'aggiornamento degli ispettori regionali alla luce dell'ampliamento delle informazioni e delle funzioni disponibili nel portale riservato all'attività ispettiva. Durante tutto l'anno è stata svolta l'attività di supporto ai 170 utenti per garantire il costante accesso alla piattaforma.

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016

Banche dati, Archivio preparati pericolosi e sistemi informatici europei e nazionali

Proseguirà l'attività di gestione e aggiornamento delle banche dati e dell'APP. In tale ambito proseguirà l'attività di studio e pianificazione 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.

Le Banche dati prodotte dal Centro saranno implementate e aggiornate in base alle più recenti conoscenze scientifiche e disposizioni legislative. Sulla base delle recenti valutazioni dell'ECHA sull'importanza della comunicazione lungo la catena di approvvigionamento mediante la Scheda Di Sicurezza (SDS) e sulle priorità di sensibilizzazione e cancerogenicità per le sostanze estremamente preoccupanti (SVHC) e tenendo presente il prosieguo e ampliamento delle collaborazioni in essere nell'ambito di progetti (es. Progetto SENTIERI), si intende proseguire l'attività per: 1) incrementare e aggiornare le Banche dati, anche in considerazione dell'apprezzamento e dei suggerimenti da parte del Forum ECHA per il lavoro svolto in Italia a supporto delle PMI e delle autorità di vigilanza; 2) ampliare in BDC e BDS il panorama delle valutazioni formulate da enti accreditati e 3) associare nella BDC per ogni sostanza gli organi bersaglio per i quali la IARC riporta un'associazione causale tra esposizione e insorgenza del cancro. Nel 2016 continuerà la valutazione della qualità e la validazione di ulteriori 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".

Proseguirà altresì l'attività di gestione degli strumenti informatici del REACH (REACH-IT e IUCLID), dei portali R4BP per i biocidi, ePIC per le sostanze pericolose e della piattaforma RIPE per supportare le Regioni e gli ispettori nella vigilanza. Le piattaforme sono in continua evoluzione, per la necessità di incrementare sia le funzionalità per le aziende sia di incrementare le informazioni per l'attività di vigilanza su territorio nazionale. Si darà inoltre seguito alla gestione della banca dati degli ingredienti dei prodotti del tabacco che raccoglie informazioni fruibili dal pubblico per essere informato di quali e della quantità di sostanze chimiche presenti nei prodotti e alle informazioni riservate alle autorità competenti.

Banca di campioni biologici

La ricerca epidemiologica delle malattie cronico-degenerative necessita di informazioni sui fattori di rischio ambientali e comportamentali relativi a un considerevole numero di soggetti da seguire nel tempo. La disponibilità di campioni biologici permette di analizzare biomarcatori di suscettibilità ed esposizione in tempi successivi all'esame delle coorti in studio, quando si sviluppa la malattia, producendo una definizione appropriata dei profili di rischio individuali e di comunità. 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 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 ottanta gli studi di coorte sulle malattie cardiovascolari condotti nell'ambito del progetto Cuore avevano portato a collezionare campioni di siero 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 novanta ha creato le basi per procedure standardizzate di estrazione, stoccaggio e conservazione di campioni biologici. Altri gruppi di

Rapporti ISTISAN 16/17

ricerca del CNESPS hanno avviato importanti raccolte di materiale biologico proveniente da studi epidemiologici di popolazione. È stata quindi creata nel 2005 la biobanca di popolazione, infrastruttura di ricerca in salute pubblica del Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (biobanca CNESPS) dell'ISS.

Afferiscono alla biobanca CNESPS i campioni biologici dei seguenti studi epidemiologici:

- il Progetto CUORE coordinato dal Reparto di 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, il ruolo predittivo di nuovi fattori di rischio e lo stato di salute della popolazione italiana; si tratta di campioni biologici appartenenti a 25.460 individui di età 20+ raccolti dal 1993 al 2012;
- il Progetto IPREA, coordinato dal Reparto Salute delle popolazioni, il cui obiettivo comune è quello di valutare i disturbi cognitivi nella popolazione italiana e l'associazione fra fattori di rischio, declino cognitivo e demenza, con campioni biologici appartenenti a 2.228 individui;
- il Registro Nazionale Gemelli, coordinato dal Reparto di Epidemiologia Genetica, il cui obiettivo è quello di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, con campioni biologici appartenenti a 2.500 gemelli (DNA da saliva, N gemelli=2000; buffy coat, siero e plasma, N gemelli=500);
- il Progetto ESEN, coordinato dal Reparto di Malattie Infettive il cui obiettivo è quello di valutare l'immunità verso le malattie prevenibili da vaccino in un campione rappresentativo della popolazione italiana: si tratta di campioni di siero di 3.500 individui;
- il Progetto PICCOLI+, coordinato dal Reparto di Epidemiologia Genetica in cui obiettivo è costituire una coorte di 3.000 nuovi nati, con relativa raccolta di campioni biologici del neonato e della madre, da seguire prospettivamente fino all'età di 4 anni. Attualmente sono già stati raccolti campioni di siero, plasma, frammenti di cordone ombelicale, spot ematici su carta bibula di 3.385 piccoli e 3.385 madri; disponiamo di informazioni su esposizione in gravidanza, durante il periodo di follow-up; vengono monitorati outcome di salute pediatrica.

Attualmente la stazione criogenica è composta da 5 contenitori di azoto liquido, di cui 2 contengono campioni biologici immersi in azoto liquido (temperatura di -196°C) e 3 contengono campioni biologici in vapori di azoto liquido (temperatura di -132°C). I campioni biologici sono contenuti in paillettes, etichettate per il riconoscimento con un codice a barre e con un manicotto di colore diverso a seconda del tipo di campione biologico conservato (siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate); le paillettes sono raggruppate in 12 visotubi di differenti colori contenuti in bicchieri (*globelet*) stipati in canister. Sono disponibili 6 freezer a -80°C che contengono campioni di siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate, DNA estratto e campioni di urine delle 24. In 4 freezer a -30°C sono contenuti DNA estratto, e siero dei primi studi epidemiologici risalenti agli anni '80. I freezer a -80°C sono collegati con il sistema di erogazione dell'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. Il controllo della stazione criogenica viene quotidianamente effettuato dal personale del CNESPS.

Rapporti ISTISAN 16/17

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. I campioni biologici sono appaiati alla banca dati epidemiologici conservata al CNESPS (informazioni ed esami raccolti nella popolazione alla linea base e nel corso del follow-up).

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 fa 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: Simona Giampaoli, Lorenza Nisticò, Antonia Stazi, Emanuele Scafato, Cristina Rota, Chiara Donfrancesco, Luigi Palmieri. Per la parte etica è consulente Virgilia Toccaceli. La parte tecnico-organizzativa è curata da Cinzia Lo Noce e da Riccardo Scipione.

Resoconto attività 2015

Si è provveduto al mantenimento e alla manutenzione della banca biologica: nel mese di luglio sono andati in blocco i condizionatori dei locali della banca biologica, pertanto a causa delle alte temperature rilevate i freezer a -80°C sono stati spostati nei corridoi adiacenti. Due freezer a -80°C sono stati riparati nel mese di agosto e sono state ripulite le serpentine di tutti i freezer. Sempre nel mese di agosto è stata registrata una interruzione della corrente elettrica, che ha richiesto un intervento urgente da parte dell'Ufficio Tecnico. Incidente analogo si è verificato anche la prima settimana di ottobre.

Nel 2015 il progetto Piccoli+ ha arruolato 93 mamme con i rispettivi bambini e la banca biologica si è arricchita di ulteriori 3.600 campioni biologici.

Attualmente la banca biologica consta di circa 303.000 aliquote di campioni biologici appartenenti a 40.000 persone esaminate tra il 1993 e il 2015.

Progetti in corso con l'utilizzo della banca di campioni biologici:

- Connecting DNA repair and metabolic alterations of obesity in a search for predictive biomarkers. Ministero Salute – Bando Ricerca Finalizzata 2013 – RF2013-0235779.
- SPES - Service for detection of Pre-psychoses: from gene.environment interactions to phenomenology. Ministero della Salute – Bando Giovani Ricercatori 2010 – GR-2010-2316745.
- Velocità di crescita nel primo anno di vita e “wheezing” a 3 anni: “nature or nurture”. Fondazione Chiesi Onlus.
- HEALS: *Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys. 7th Framework Programme of the European Commission.*
- MORGAM- MOnica Risk, Genetics, Archiving and Monograph. Il progetto MORGAM è divenuto parte dei seguenti progetti: GenomEUtwin (*Network of Excellence for Genomics in Europe*, FP5), ENGAGE (*European Network in Genetic And Genomic Epidemiology*, FP7), CHANCES (*Consortium on Health and Ageing: Network of Cohorts in Europe and the United States*, FP7) and currently participates in BiomarCaRE (*Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe*, FP7).

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016

Si provvederà al mantenimento e alla manutenzione della banca biologica. Dati gli elevati costi di manutenzione della biobanca (fornitura di azoto liquido, mantenimento della linea di trasferimento sotto vuoto e a bassa temperatura, eccessivo consumo di azoto nel trasferimento) e gli adeguamenti con dispositivi di protezione individuale e collettivi (sistema antincendio, messa a terra dei contenitori, compreso quello di azoto esterno, verifica del trattamento aria nelle stanze dei serbatoi di azoto, aspiratori di degassaggio, gruppo elettrogeno, porte di accesso a vetri, cartellonistica adeguata, sensori per ossigeno, ecc.), verranno riorganizzate alcune funzioni di mantenimento e manutenzione in accordo con le altre biobanche dell'ISS.

È previsto per la fine del 2016 l'avvio di un nuovo progetto nell'ambito della ricerca finalizzata finanziata dal Ministero della Salute (RF2013-02357791) che prevede l'arruolamento in 12 mesi (quindi entro la fine del 2017) di 30 coppie di gemelli monozigoti discordanti per indice di massa corporea. Si prevede di prelevare materiale biologico da ciascuna di queste coppie (sangue, urine e feci), in due momenti dello studio, e di conservarne una parte nella banca biologica. Verosimilmente, per ogni coppia, saranno conservate in biobanca circa 20 aliquote di campioni biologici.

BBMRI.it e la partecipazione nazionale alla infrastruttura BBMRI-ERIC

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, che 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 potenzialità di conoscenza racchiuse nei milioni di campioni conservati sono 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 da una qualità non sempre appropriata a raggiungere gli obiettivi della ricerca. La costituzione di infrastrutture pan-europee e di servizi per la ricerca, in aree prioritarie identificate dallo *European Strategy Forum for Research Infrastructure* (ESFRI), è uno degli strumenti con i quali l'Unione europea vuole rispondere alle esigenze in materia di innovazione, crescita e occupazione. Tra le infrastrutture di ricerca europee afferenti alle Scienze della Vita, BBMRI (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*) ha lo scopo di creare una rete europea delle reti nazionali delle biobanche di patologia e di popolazione.

Stato dell'arte BBMRI-ERIC:

- 3 dicembre 2013: BBMRI acquisisce lo *status* legale ERIC (*European Research Infrastructure Consortium*);
- *Central Executive Management Office* l'*Headquarter* di BBMRI-ERIC: in Graz (Austria);
- Membri fondatori (dicembre 2013) di BBMRI-ERIC: Austria, Belgio, Repubblica Ceca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Italia, Lettonia, Malta, Norvegia, Olanda, Svezia.
- Obiettivo: La missione del consorzio europeo BBMRI-ERIC e delle reti nazionali delle biobanche, quali BBMRI.it, è quella di assicurare l'accesso regolato alle risorse

Rapporti ISTISAN 16/17

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;

- Nuovi Membri: Regno Unito (maggio 2015); Norvegia (gennaio 2016);
- Membri Osservatori: Norvegia, Polonia, Svizzera, Turchia, IARC/WHO (dicembre 2015);

Stato dell'arte sulla partecipazione nazionale a BBMRI:

- 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;
- Partecipazione Italiana a BBMRI-ERIC. Il Ministero della Salute e il MIUR, che hanno dato delega all'ISS a firmare e garantire la partecipazione nazionale e al pagamento della relativa fee annuale, sono gli stakeholder ministeriali della infrastruttura;
- Portale: www.bbmri.it;
- Obiettivi
 - coordinare le attività delle biobanche erisorse biomolecolari, promuovere l'efficienza e interoperabilità;
 - fornire servizi attraverso i Common Services;
 - favorire un migliore accesso per gli utenti del settore pubblico e privato;
 - contribuire all'infrastruttura di ricerca europea BBMRI - ERIC;
 - armonizzare le procedure operative standard (SOPs) delle biobanche;
 - implementare il sistema di gestione della qualità;
 - migliorare l'interoperabilità dei database di ricerca;
 - incoraggiare le collaborazioni pubblico/privato;
 - promuovere e facilitare le biobanche in un percorso di sostenibilità economica.

Al fine di svolgere al meglio le attività del nodo BBMRI.it, il Coordinatore del nodo ha inoltre istituito il Comitato di Redazione del portale e la Commissione Valutazione Biobanche.

L'Organigramma di BBMRI.it e tutti gli aggiornamenti sono disponibili sul portale dell'infrastruttura www.bbmri.it.

Il processo di integrazione delle biobanche italiane in una rete nazionale che dà accesso a campioni, dati e servizi complementari alle attività di *biobanking*, offre nuove opportunità alla comunità scientifica, poiché le biobanche di ricerca che operano in qualità sono ritenute partner strategici dalle piccole, medie e grandi imprese. L'operatività completa delle reti di BBMRI permetterà un accesso facilitato alle risorse biologiche, ai dati associati e alla fruizione dei servizi di alta qualità dell'infrastruttura.

Resoconto attività 2015

Molteplici e pluridisciplinari le attività di tipo scientifico, organizzativo, formazione, comunicazione e di contributo alla infrastruttura europea svolte da BBMRI.it. Nell'ambito delle *call* H2020 per le infrastrutture, BBMRI-ERIC è risultata coordinatore del progetto ADOPT, e BBMRI.it leader di WG.

Nel 2015 si è giunti ad una maggiore definizione della struttura della rete nazionale. BBMRI.it include biobanche cliniche, orientate prevalentemente a malattia e biobanche di

Rapporti ISTISAN 16/17

popolazione che includono *random cohorts* e genetici isolati. La rete nazionale delle biobanche di tessuti d'archivio, NIPAB (*Network of Italian Pathology Archive Biobanks*) fa parte del *network europe Impactsnetwork* ed è parte integrante di *BBMRI.it*.

Alla definizione dell'attuale assetto della rete delle biobanche italiane si è giunti mediante un lavoro svolto dalla commissione valutazione biobanche. Il percorso include 3 fasi e a fine 2015 le biobanche divenute membro effettivo di *BBMRI.it* e di conseguenza di *BBMRI-ERIC* sono 82 su 94 che hanno iniziato tale percorso.

Una prima fase di Censimento ha l'obiettivo di mappare le biobanche italiane e stratificarle in base al livello di qualità e di ricchezza in campioni e dati associati.

Segue la seconda fase di Valutazione che identifica le "vere" biobanche differenziandole dalle collezioni di campioni.

Terza fase è la firma del *Partner Charter* *BBMRI-ERIC* da parte di ciascuna Biobanca / Centro di Risorse Biologiche.

Nel 2015 l'Italia ha organizzato l'evento annuale più importante di *BBMRI-ERIC*: "HandsOn: Biobanks 2015 The exponential relevance of biobanking. clinical biobanks for personalized medicine": Università Milano-Bicocca, 29-31 luglio 2015. L'evento inaugurale si è svolto al Padiglione europeo di Expo 2015. Nell'occasione si è svolta la riunione annuale delle biobanche nazionali che è stata occasione di discussione costruttiva sulle prospettive offerte dalla partecipazione a *BBMRI-ERIC*.

A febbraio è iniziata l'operatività del *Common Service-Ethical, Legal and Social Issues* (*CS-ELSI*) di *BBMRI-ERIC*. Il *CS-ELSI* ha una struttura distribuita ed è costituito da 4 nodi principali, di cui uno ha sede all'Università Bicocca di Milano.

Nell'anno si sono svolte tutte le attività relative all'istituzione del *CS-Information Technology* (*IT*) di *BBMRI-ERIC*. Il processo ha incluso l'individuazione degli scopi, redazione della *call*, presentazione dei progetti, valutazione e messa a punto del piano di realizzazione. L'Italia ha partecipato con diverse competenze a tutte le fasi del processo.

Numerose le attività legate alla pubblicazione e implementazione della linea guida per la citazione standardizzata delle biobanche nei lavori scientifici, alla base del lavoro per l'identificazione degli indicatori di performance avviato da *BBMRI-ERIC* nell'ambito della collaborazione con il *BRIF network*.

Attività programmata 2016

In linea con gli obiettivi della infrastruttura, *BBMRI.it* continuerà a dare un contributo a tutte le attività e funzioni necessarie alla realizzazione del *Working Plan* (*WP*) di *BBMRI-ERIC*. Inoltre, poichè dal 2016 l'iniziativa *BRIF* (*BioResource Impact Factor*) è parte del piano di attività dell'*ERIC*, le numerose attività nazionali svolte in questo ambito contribuiranno direttamente alla realizzazione del *WP*.

Un obiettivo per il 2016 è continuare ad affinare la struttura legale e organizzativa della rete nazionale *BBMRI.it* al fine di rendere pienamente funzionante l'infrastruttura, aumentare l'operatività del network delle biobanche e avere maggiori opportunità e autonomia nella presentazione di progetti scientifici.

Molte attività saranno focalizzate sui servizi nazionali. Attualmente *BBMRI.it* ha attivato 4 servizi per il biobanking:

- *ELSI*, questioni etiche, legali e sociali
- *Information Technology* (*IT*)
- Gestione della qualità, a Armonizzazione delle procedure, *SOPs*
- Tecnologia e reagenti le cui attività saranno consolidate e ampliate durante il 2016.

Rapporti ISTISAN 16/17

Poiché BBMRI-ERIC ha optato per uno sviluppo parallelo del catalogo europeo delle biobanche e dei campioni con quelli nazionali, la piena operatività del CS-IT europeo, prevista per l'inizio del 2016, darà ulteriore impulso alla strutturazione più complessa e funzionale dei cataloghi nazionali, completi delle funzioni di query, che sono necessari per attivare il workflow per l'accesso alle biorisorse. A livello italiano, queste funzioni saranno direttamente accessibili dal portale www.bbmri.it.

Inoltre, il nucleo del CS-IT operante in Italia al CNR di Milano continuerà a lavorare sulla messa a punto del lessico MIABIS, un vocabolario controllato e armonizzato che definisce il set di dati minimo per definire i campioni, che è uno strumento indispensabile per lo scambio e distribuzione di campioni e dati.

Parallelamente, è prevista la costituzione di un CS per il training con la funzione di partecipare e organizzare eventi formativi. Molteplici gli aspetti oggetto di tali corsi come, ad esempio, le metodologie per colture cellulari, quelle preanalitiche e di patologia molecolare; standardizzazione e armonizzazione, IT, ELSI e management.

In linea con le attività europee, nel 2016 sarà importante per BBMRI.it definire e rafforzare anche le relazioni e inter-operabilità con altre parti interessate, in particolare con le associazioni dei pazienti e settori privati di attività istituendo un Forum degli stakeholder.

Altre attività previste, che coinvolgeranno in pieno la comunità nazionale è l'istituzione del CS per le malattie rare, che Italia sarà candidata ad ospitare, la partecipare all'Expert centre Metabolomica e Biomarkers.

La partecipazione dell'ISS nel nel working group per il biobanking dell'“ISO-Techninal Committee 276 Biotechnonology” continuerà a garantire il contributo dell'Italia alla preparazione delle norme per la gestione in qualità delle biobanche di ricerca.

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 è presente un *GS FLX System* (GS-FLX-TITANIUM 454). Si tratta di un sistema di sequenziamento in parallelo a elevata capacità elaborativa che permette di avere in tempi molto rapidi un numero molto elevato di sequenze del campione.

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

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

- acquisizione
- elaborazione
- analisi.

Rapporti ISTISAN 16/17

Ogni fase è gestita da una o più specifiche applicazioni, Per rendere operativo lo strumento e consentire la fase di elaborazione del segnale e la fase di analisi dei dati è stato installato un cluster virtuale, basato su hardware *HP Blade*.

La necessaria potenza di calcolo è resa disponibile dall'impiego di 32 vcpu, 64 Gb di memoria RAM e uno storage SAN di circa 2 *Terabyte*.

Su tale infrastruttura è stata installata la versione off-instrument del software.

Sono stati sviluppati script ad-hoc, per garantire il corretto trasferimento dei dati, dalla workstation che controlla lo strumento GS FLX454, a uno *storage repository* che garantisce alta affidabilità e disponibilità dei dati.

A supporto dell'utilizzo dei software per l'analisi dei dati è stata installata una *Graphic User Interface (GUI)* che consente a tutti gli utenti abilitati di consultare i dati grezzi e altri tipi di dati prodotti da ciascuna corsa di sequenziamento, ad esempio per valutare la qualità dei parametri di sequenziamento o per ricanalizzare specifici dati utilizzando differenti parametri.

Sono state create utenze che consentono agli utilizzatori dello strumento, che attualmente sono rappresentati da tre gruppi afferenti a tre distinti Dipartimenti, di effettuare l'accesso ai dati inerenti le corse e l'utilizzo dei software per le analisi dei dati.

Periodicamente vengono rilasciate dalla Roche nuove versioni GS FLX software che vengono installate sia sulla workstation dello strumento che sul cluster. Ciò rende spesso necessaria la rielaborazione dei dati precedentemente acquisiti ed elaborati.

Attualmente sono stati effettuati circa 25-30 esperimenti, che sono destinati a più che raddoppiare nel corso del corrente anno.

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

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

In un prossimo futuro, verranno gestite in sicurezza, le problematiche di scambio dei dati scientifici tra l'Istituto e i partner coinvolti nel progetto.

È anche in corso uno studio di fattibilità per l'ampliamento della velocità della rete dati, che deve garantire il trasferimento di centinaia di *gigabyte* di informazione necessaria alle operazioni precedentemente descritte.

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

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

Resoconto attività 2015

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

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

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

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016

Si proseguirà nell'attività di manutenzione e sviluppo dell'infrastruttura informatica per facilitare il trasferimento, la conservazione e l'elaborazione di questa massa ingente di dati. Il costo di reperimento dei dati è notevole pertanto verrà curato il riutilizzo delle informazioni anche in altri ambiti attraverso un'opportuna integrazione dei metadati utilizzati.

L'infrastruttura verrà aggiornata tenendo conto dell'avanzamento tecnologico e delle nuove esigenze emergenti, cercando di mantenere inalterata la risposta ai requisiti base di adeguato supporto architetturale, sicurezza delle informazioni e dei dati sensibili trattati e, non ultimo, di mantenimento dei costi. Pertanto, nell'anno 2016 è programmata una revisione architetturale dei sistemi con l'obiettivo di avviare la migrazione di una parte dell'infrastruttura in ambiente Cloud. Questa attività prevede diversi step sequenziali. Considerando la sempre crescente quantità di informazioni a disposizione, la migrazione verso architetture cloud-based, è da considerarsi preliminare per la realizzazione di architetture altamente scalabili e in grado di supportare l'analisi avanzata di grandi quantità di dati. In quest'ottica si prevede un incremento della sperimentazione relativa alle tecniche avanzate per l'analisi di Big Data.

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 2015

Durante il 2015 abbiamo concluso lo studio di un caso italiano atipico, caratterizzato dalla ridotta glicosilazione della proteina prionica patologica e da una inusuale deposizione granulare, intraneuronale e intrassonale della PrP patologica. Questi dati sono stati messi a confronto con i dati di trasmissione dello stesso caso in arvicole rosse prodotti nel Dipartimento SPVSA e hanno permesso di dimostrare la assoluta novità di questo ceppo infettante di MCJ e la sua diversità rispetto a quelli sinora descritti.

Il potenziale infettivo di questo ceppo e la sua filogenesi restano ancora da definire.

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016

Durante il 2016 porteremo avanti gli studi di caratterizzazione in topi transgenici umanizzati di ceppi atipici di malattie da prioni che potrebbero apparire sul territorio nazionale.

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 TSE a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle TSE e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

Controllo dei dispositivi medici

I Dispositivi Medici (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 DM, 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 2015

L'attività svolta, che ha come oggetto i DM e in particolare i dispositivi medici 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 all'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 dai 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 2 pratiche NAS;
- Attività di supporto al rilascio del marchio CE sui DM. Questa attività prevede ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte produttrici di *Medical Devices* e attività di elaborazione normative in ambito comunitario. Nel corso del 2014 sono state effettuate 4 ispezioni, ai sistemi di qualità delle ditte mediamente della durata di 3 giorni ciascuna. Per quanto riguarda l'attività di elaborazione normative, sono stati svolti 2 incontri presso il CEI (Comitato Elettrotecnico Italiano) di Milano della durata di 1 giorno e 1 incontro per il CENELEC (*Comité Européen de Normalisation Electrotechnique*);

Rapporti ISTISAN 16/17

- 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 2016

Nel corso del 2016 continuerà la valutazione dei rischi connessi con l'utilizzo dei DM. Tale valutazione riguarderà: l'esame di protocolli di sperimentazione clinica di DM innovativi, l'esame di report di incidenti o quasi incidenti sui DM; l'esame di pratiche riguardanti problematiche sui dispositivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS alla commissione CUD e al CSS, e infine la consulenza in termini di pareri alle regioni e in generale a tutti gli organi 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 ai DM.

Ed infine continuerà anche nel 2016, l'attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei DM, per conto del Ministero della Salute, che si espletterà attraverso un'attività ispettiva ai fabbricanti, i mandatari e i distributori di DM 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) e del Mar Nero

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 realizzati 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.

Il Network di epidemiologi costruito a partire dal 2006 con il progetto *Episouth* si è consolidato ed esteso, sostenuto da vari progetti a finanziamento della Commissione Europea (*Episouth*, *EpisouthPlus*, *MediLabSecure*) e del Ministero della Salute italiano (*EpiMed*, *Episouth Plus*, *MedPreMier*, *ProVacMed*).

Il Network coinvolge i Paesi del Bacino del Mediterraneo e del Mar Nero. L'approccio regionale con Paesi dell'UE, Paesi nel processo di accesso all'UE, e infine Paesi non appartenenti all'EU, si è dimostrato in più occasioni estremamente innovativo e appropriato ad affrontare tematiche di preparazione e prevenzione dei rischi sanitari in questa area geografica che presenta, al di là delle divisioni politiche (UE verso non-UE) e delle suddivisioni in