

preminente nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti ottenuti dai nostri ricercatori. L'ultimo Programma è stato bandito nel 2006 (VI Programma Nazionale per la Lotta contro l'AIDS). In linea con quanto suggerito dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS presso il Ministero della Salute, il Programma ha incluso nuovamente la ripartizione tra fondi intramurali, destinati a gruppi di ricerca dell'ISS ed extramurali, destinati a gruppi esterni all'ISS.

I finanziamenti sono stati assegnati sia sulla base di bandi per singole proposte di ricerca (*Call for Proposal*), sia sulla presentazione di Azioni Concertate su argomenti ritenuti prioritari, svolti da gruppi di ricerca di consolidata esperienza, come nell'Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS (ICAV).

L'articolazione del VI Programma Nazionale AIDS è stata la seguente:

A. *Call for proposal*

- 1) Epidemiologia dell'HIV/AIDS
- 2) Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS
- 3a) Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV
- 3b) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS.

B. *Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro HIV/AIDS (ICAV)*

- 1) Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS

C. *Call for proposal - AIDS sociale*

- 1) Aspetti psicosociali

La valutazione delle proposte di ricerca del VI Programma Nazionale AIDS è stata effettuata da Comitati Scientifici *ad hoc* i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati si sono avvalsi della collaborazione di esperti esterni nazionali e internazionali (*Referee*) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS.

Attività programmata 2008

Si intende organizzare il VII Programma Nazionale AIDS in differenti aree tematiche per entrambe le parti, intramurale ed extramurale. Per quanto riguarda la parte intramurale, inoltre, verrà proposto che ogni area tematica si organizzi in Azioni Concertate. L'articolazione di queste aree sarà la seguente:

- Epidemiologia dell'HIV/AIDS
- Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS
- Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV
- Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'HIV
- Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS (*Italian Concerted Action on the Development of a Vaccine against HIV/AIDS*)
- Aspetti assistenziali e psicosociali

Il Progetto 1, "Epidemiologia dell'HIV/AIDS", finanzia proposte relative a studi osservazionali di tipo *cross-sectional* e longitudinale. Particolare enfasi sarà riservata a settori innovativi, quali l'epidemiologia molecolare, per incentivare studi sull'andamento delle resistenze ai farmaci antiretrovirali e sulla distribuzione dei sottotipi e ricombinanti di HIV nelle popolazioni.

Il Progetto 2, "Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS", prenderà in esame proposte mirate a chiarire il significato patogenetico di alcune proteine virali, i meccanismi sottostanti la variabilità del virus e le modificazioni del suo tropismo durante

l'infezione naturale e i meccanismi implicati nel danno e nella morte cellulare. Saranno inoltre considerate di enorme interesse quelle proposte che mirano ad incrementare le conoscenze sulle alterazioni immunologiche indotte da HIV nella storia naturale dell'infezione e sulle difese dell'ospite per contenere l'infezione.

Il Progetto 3, "Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV", tenderà a dare continuità alle linee di ricerca degli anni passati, anche se si tenterà di focalizzare ulteriormente le proposte su alcuni temi prioritari, quali: i) la terapia dell'infezione acuta/primaria da HIV in rapporto agli effetti sul decorso dell'infezione; ii) la valutazione delle tossicità dei farmaci antiretrovirali, delle interazioni farmacologiche, del monitoraggio terapeutico e delle resistenze; iii) lo studio dei determinanti della risposta clinica e biologica ai trattamenti antivirali e iv) le strategie terapeutiche, innovative, incluse l'immunoricostituzione/immunostimolazione.

Il Progetto 4, "Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'HIV", sarà in linea con gli scopi primari già stabiliti nei precedenti Programmi, poiché le Infezioni Opportunistiche ancora causano la maggioranza delle patologie legate all'AIDS nei fallimenti terapeutici e nelle ricadute.

Nel Progetto 5, "Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS", l'*Italian Concerted Action on the Development of a Vaccine against HIV/AIDS* continuerà il lavoro in concerto (intramurale ed extramurale), come avvenuto precedentemente. In particolare, sulla base delle positive esperienze accumulate si ritiene che la sinergia fra gli scienziati intramurali ed extramurali, insieme ai partner e alle organizzazioni internazionali, continuerà a portare al conseguimento di importanti risultati nell'ambito dello sviluppo di un vaccino e di nuove biotecnologie contro l'HIV/AIDS.

Il Progetto 6, "Aspetti assistenziali e psicosociali", sarà articolato principalmente su programmi di sperimentazione e intervento, che hanno la finalità di raggiungere risultati direttamente trasferibili alle realtà del Paese o di migliorare il livello assistenziale per i soggetti con infezione da HIV e la loro qualità di vita. In questo ambito, potranno essere finanziate anche proposte di organizzazioni non governative in grado di realizzare interventi di elevato impatto, meglio se condotti a livello multiregionale.

Programma nazionale per la sorveglianza delle infezioni batteriche gravi in ambito comunitario e ospedaliero

Si tratta del più importante progetto nazionale a carattere interdisciplinare co-finanziato in maniera congiunta dalla multinazionale farmaceutica Pfizer e dal Ministero della Salute. Esso ha i seguenti scopi:

- valutare l'incidenza di patologie batteriche gravi (quali, ad esempio, sepsi, batteriemie, meningiti, polmoniti, artrite settica, peritonite, ecc.) in ospedale e in comunità;
- accertare la reale incidenza dei fenomeni di antibioticoresistenza dei batteri causa di queste patologie nel nostro Paese;
- conoscere modalità ed esito del trattamento antibiotico nelle patologie summenzionate.

È lo sforzo più serio che sia stato fatto nel nostro Paese per affrontare uno dei più gravi problemi di sanità pubblica internazionale, cioè la resistenza agli antibiotici. Sono stati reclutati i più importanti e qualificati Centri di microbiologia clinica del nostro Paese (una cinquantina e si stima che si otterranno dati per circa 10.000 infezioni gravi, quindi un uguale numero di microrganismi, cioè per quantità e per qualità dei dati un assoluto primato per il Paese).

Resoconto attività 2007

La ricerca è proseguita nella raccolta di altre 2.000 specie batteriche agenti di infezioni gravi negli ospedali facenti parte del progetto. Come per i primi 5.000 ceppi, è stata effettuata la valutazione dei *pattern* di antibiotico-suscettibilità e per agenti speciali anche esami del profilo genetico onde individuare meccanismi particolari di resistenza. È iniziato lo studio molecolare con sequenziamento completo del genoma di alcuni principali ceppi italiani multiresistenti agli antibiotici.

Attività programmata 2008

Proseguirà lo studio del sequenziamento completo di *Acinetobacter* e di un clone multiresistente di pneumococco. La ricerca verrà espansa anche ad alcune patologie virali e a tecnologie diagnostiche avanzate anche usando i fondi del Progetto FIRB (Ministero della Ricerca).

Programma Oncotecnologico

Il Programma Oncotecnologico mira a sviluppare terapie anti-tumorali innovative, seguendo diversi approcci scientifico-strategici e operando in forma di collaborazioni multipolari tra laboratori afferenti all'ISS, agli IRCCS e i centri di ricerca universitari ed extra-universitari. Il coordinamento del Progetto è affidato all'ISS.

In particolare, viene focalizzato lo sviluppo del test *in vitro* di resistenza delle cellule tumorali ai chemioterapici antiblastici a dosaggi assai elevati (test *extreme drug resistance*, EDR), capace di predire la combinazione ottimale di farmaci da adottare in ciascun paziente. Questo progetto, inizialmente focalizzato sui tumori ovarici, verrà esteso a quelli della mammella e ad altre neoplasie solide, avvalendosi di nuove procedure di saggio automatizzato. L'applicazione estensiva di questo approccio di chemioterapia "mirata" condurrebbe ad evidenti benefici sul piano clinico-terapeutico e a una rilevante riduzione di spesa per l'SSN.

In parallelo viene proposto lo sviluppo di altre forme di terapie innovative anti-tumorali, basate sul continuo avanzamento della ricerca oncologica di base a livello molecolare e cellulare.

Specificamente, l'analisi genomica delle cellule tumorali, mediante l'uso dei *microarray*, potrebbe consentire di: i) identificare i meccanismi molecolari della farmacoresistenza e ii) di sviluppare farmaci capaci di interferire specificamente a livelli di processi molecolari oncogenetici, senza effetti secondari di rilievo sulle cellule normali. È stato questo il modello di sviluppo del Glivec (STI571), che è in grado di inattivare selettivamente il segnale mitogenico e anti-apoptotico innescato dal recettore kit mutato in cellule tumorali di diverso tipo (leucemia mieloide cronica, seminoma e altre neoplasie). A questa area di ricerca è dedicato il Progetto II; taluni aspetti sono anche affrontati in altri Progetti, che svolgeranno la loro attività in sinergia col Progetto II.

In parallelo, studi di biologia cellulare mirano ad ottimizzare le terapie anti-tumorali sia a livello della componente neoplastica staminale, sia della neangiogenesi e del microambiente tumorale.

Studi molto recenti hanno evidenziato la possibilità di isolare all'interno dei tumori cerebrali e mammari una piccola popolazione cellulare in grado di autorinnovarsi e di dare origine ai rispettivi tumori. Queste cellule primitive neoplastiche sembrano essere responsabili dell'insorgenza, della crescita, del mantenimento e della diffusione metastatica delle neoplasie. Il Progetto III prevede di utilizzare le cellule primitive tumorali per studiare l'oncogenesi e la

farmacoresistenza nei tumori della mammella, del sistema nervoso e in una serie di altre patologie neoplastiche di rilievo. La caratterizzazione delle vie di trasduzione del segnale apoptotico attivabili in queste cellule rappresenta infatti uno strumento formidabile per la validazione delle terapie convenzionali e per l'allestimento di efficaci terapie innovative.

La capacità di promuovere la neoformazione vasale è una caratteristica fondamentale dei tumori maligni. L'identificazione di nuovi target molecolari coinvolti nei processi di neoangiogenesi tumorale che viene proposta nel Progetto IV A potrebbe consentire l'allestimento di strategie terapeutiche innovative basate sull'impiego di agenti che inibiscano la crescita, la sopravvivenza e il differenziamento dei progenitori e precursori endoteliali. Analogamente, lo studio del microambiente tumorale costituisce un elemento basilare per la comprensione dell'interazione tra l'ospite e il tumore. In particolare, la risposta flogistica sembra spesso favorire la progressione tumorale. Sebbene una serie di composti anti-infiammatori siano stati proposti come coadiuvanti della terapia antitumorale, la mancanza di adeguati modelli sperimentali non permette un uso efficace degli agenti antiflogistici nei pazienti affetti da neoplasie. Pertanto, il Progetto IV B propone l'allestimento di una serie di modelli sperimentali che permettano di ottimizzare l'impiego di molecole antiflogistiche nelle neoplasie della mammella, della prostata e del colon-retto.

Il Progetto V propone l'utilizzo di sequenze antisense per la modulazione dell'espressione di bcl2 nei linfomi a cellule B follicolari: questa proposta si colloca nel quadro generale delle terapie con sequenze antisense, potenzialmente assai rilevanti sia a livello sperimentale, sia anche verosimilmente per futuri trial a livello clinico.

Il Progetto VI propone un approccio innovativo di terapia antitumorale, basata sull'uso di farmaci anti-retrovirali inibitori della proteasi di HIV e della trascrittasi inversa, da impiegare da soli o in combinazione in studi *in vitro*, e preclinici *in vivo*.

Un aspetto fondamentale dell'intero Programma Oncotecnologico è rappresentato dalla sinergia tra i diversi gruppi di ricerca, sia nell'ambito di uno stesso Progetto, sia tra Progetti diversi. Questi ultimi, infatti, sono focalizzati su aree limitrofe e interconnesse, e prevedono spesso una stretta interazione operativa: ad esempio, il Progetto I, focalizzato sul test *extreme drug resistance* nel carcinoma ovarico, fornirà cellule tumorali e cellule normali di controllo per il Progetto II, che prevede lo studio dei meccanismi molecolari della resistenza chemioterapica e dell'oncogenesi.

Resoconto attività 2007

Il Programma Oncotecnologico è diviso in sei sottoprogetti.

- **Sottoprogetto I.** L'attività di ricerca è stata realizzata su due filoni differenti. Il primo ha riguardato il test EDR su campioni di carcinoma ovarico, quale attività di supporto laboratoristico allo studio clinico multicentrico già avviato. Durante questo anno sono state reclutate 62 pazienti. Le pazienti arruolate sono state randomizzate in due bracci terapeutici: la metà delle pazienti hanno effettuato la migliore terapia standard attualmente nota che si basa sull'utilizzo di un derivato del platino e un farmaco della famiglia dei taxani; l'altra metà delle pazienti ha effettuato una terapia basata sull'utilizzo di due chemioterapici antitumorali, che corrispondono a quelli verso i quali le cellule tumorali primarie hanno presentato un più basso grado di resistenza. Il secondo filone è stato rivolto allo studio dell'efficacia di un inibitore del proteasoma (Bortezomib), di un ligando di recettori di morte cellulare (TRAIL) e di un peptide che mima l'azione di Smac/DIABLO sia su linee cellulari di carcinoma ovarico che su cellule tumorali primarie.
- **Sottoprogetto II.** Al fine di indagare *in vivo* la funzione dei geni oncosoppressori FEZ1, WWOX e Fhit, precedentemente identificati, sono stati realizzati modelli murini *knock-*

out e sono state effettuate analisi molecolari sia su cellule derivate dai vari genotipi realizzati che su linee cellulari tumorali. È stata indagata la farmacoresistenza mediata dalla perdita della proteina FEZ1 ed è stato dimostrato il ruolo oncosoppressore del gene WWOX, per il quale è stato anche chiarito il meccanismo molecolare responsabile della sua downregolazione. In particolare, è stato possibile dimostrare, attraverso lo studio di animali FEZ1^{-/-}, che la proteina FEZ1 svolge un ruolo chiave nel mediare l'interazione fra CDK1/CDC25 durante la mitosi e la sua assenza determina la resistenza al taxolo. Infine, per il gene Fhit è stata valutata la correlazione tra la sua espressione e il fumo di sigaretta: in roditori esposti al fumo di sigaretta l'espressione della proteina Fhit nell'epitelio bronchiale viene rapidamente perduta, suggerendo ulteriormente che il gene Fhit rappresenta un bersaglio molecolare precoce nella cancerogenesi polmonare indotta da fumo di sigaretta.

- **Sottoprogetto III.** La rara sottopopolazione tumorigenica costituita dalle cosiddette cellule staminali tumorali è stata isolata nel carcinoma del colon e del polmone. Grazie a questa scoperta, sono stati realizzati modelli murini innovativi, il cui studio potrebbe portare allo sviluppo di terapie antitumorali più efficaci. L'isolamento delle cellule tumorali staminali a partire dai tumori del colon e del polmone rappresenta una tappa fondamentale per lo sviluppo di migliori conoscenze sulla biologia di questi tumori e per lo sviluppo di terapie antitumorali efficaci ad indurre l'eradicazione di queste cellule, che dovrebbe portare a guarigione. Inoltre, sono stati condotti esperimenti volti a chiarire l'effetto di stimoli infiammatori sulle cellule staminali neurali, che hanno evidenziato un'azione citotossica di queste ultime nei confronti di cellule monocitarie. In un secondo filone della ricerca sono stati studiati i geni HMGA1 e ARLTS1 nel carcinoma della mammella e dell'ovaio, dimostrando un ruolo delle corrispondenti proteine nei meccanismi di riparazione del DNA e nell'apoptosi rispettivamente. Infine è stata identificata l'esistenza di un polimorfismo nel gene ARLTS1 che predispone ai tumori su base familiare.
- **Sottoprogetto IVA.** È stato approfondito lo studio dell'attività anti-angiogenica di target molecolari precedentemente identificati, quali Drm/gremlin, HMGB1 e PTX3; è stato identificato il meccanismo d'azione anti-angiogenico dei derivati del trans-resveratrolo ed è stato messo a punto un nuovo modello di studio dell'angiogenesi in Zebrafish. Un secondo filone della ricerca ha indagato sull'azione anti-angiogenica degli inibitori delle proteasi dell'HIV. Infine, sono stati generati modelli murini *knock-out* per una serie di geni a monte e a valle di Akt, potenziali agenti modulatori del processo di angiogenesi tumorale.
- **Sottoprogetto IVB.** Sono iniziate sperimentazioni precliniche su modelli di carcinoma mammario e di colon per valutare l'azione antineoplastica di inibitori di NF-kB, *scavenger* di radicali liberi e inibitori della trascrittasi inversa. Sono stati inoltre condotti esperimenti preliminari su linee cellulari al fine di valutare il ruolo dell'ipossia nell'induzione della risposta infiammatoria nelle cellule tumorali.
- **Sottoprogetto V.** Grazie al completamento degli studi computazionali è stata identificata una serie di trascritti antisense per Bcl-2 in un database delle EST, la cui espressione specifica verrà esaminata in linfomi B follicolari. Nel frattempo è stata valutata la sensibilità e specificità di due tecniche molecolari che consentano un'analisi accurata del trascritto antisense in esame. Infine sono stati studiati in dettaglio i meccanismi di turnover dell'RNA di Bcl-2 e i potenziali strumenti per la sua regolazione, anche in combinazione con farmaci convenzionali.
- **Sottoprogetto VI.** Sono stati effettuati studi *in vitro* e *in vivo* per valutare l'efficacia antineoplastica e gli effetti anti-angiogenici e anti-metastatici di un inibitore delle proteasi

dell'HIV (indinavir) e della trascrittasi inversa (efavirenz). I risultati hanno evidenziato delle differenze nell'efficacia di tali farmaci imputabili al tipo di tumore trattato.

Attività programmata 2008

Nel corso del 2008 si approfondiranno gli studi descritti nell'attività di ricerca del 2007.

Raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue ed emocomponenti e di una sempre maggiore sicurezza in campo trasfusionale

Lo scopo del progetto era quello di promuovere l'adeguata formazione del personale operante nelle Strutture Trasfusionali (ST), con i diversi compiti, su ogni fase del processo trasfusionale: dalla selezione del donatore all'impiego clinico del sangue e degli emocomponenti. Infatti, la Direttiva europea 2002/98/CE del 27 gennaio 2003 e le Direttive collegate 2005/61/CE e 2005/62/CE hanno disposto che le ST operino all'interno di un sistema di qualità che garantisca la tracciabilità del sangue e degli emocomponenti e la corretta tenuta dei registri, il rispetto delle norme di buona pratica trasfusionale e la segnalazione delle reazioni avverse imputabili alla trasfusione. Le Strutture Trasfusionali devono essere sottoposte ad accertamenti ispettivi biennali da parte delle Regioni. Nell'ambito delle competenze assegnate all'ISS, sono stati svolti corsi di formazione rivolti al personale delle Regioni nominate dagli Assessorati, al fine di armonizzare i criteri di conduzione delle verifiche ispettive alle Strutture Trasfusionali. L'unitarietà del sistema trasfusionale nazionale sotto il profilo tecnico-scientifico è un aspetto da tutti considerato fondamentale per affrontare le problematiche esistenti o emergenti.

Resoconto attività 2007

Si è assicurata la partecipazione a progetti europei che hanno come obiettivo la qualità delle ST e l'armonizzazione dei criteri di verifica ispettiva alle ST. In tali tavoli si è contribuito, con l'esperienza acquisita in questi anni, alla redazione di un manuale europeo sulla preparazione delle procedure operative standard, pubblicato nel 2007, e alla prima stesura di un altro manuale sulle verifiche ispettive alle ST.

Attività programmata 2008

Il progetto è stato sospeso poiché questa attività è stata attribuita dalla Legge 219/2005 "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati" al Centro Nazionale Sangue, istituito ad agosto 2007.

Registro nazionale AIDS (RAIDS)

Nel 1982 è stato istituito il Registro Nazionale dei casi di AIDS presso il COA (Centro Operativo AIDS) dell'ISS.

Da quella data la notifica dei casi di AIDS è stata fondamentale per guidare gli sforzi nazionali nel controllo dell'epidemia da HIV/AIDS e per attivare adeguati programmi di prevenzione e una corretta gestione dei servizi socio-sanitari.

In collaborazione con le Regioni, il COA provvede alla raccolta, all'analisi e alla diffusione dei dati relativi alle nuove diagnosi di AIDS. I dati aggiornati del Registro Nazionale AIDS sono pubblicati annualmente (prima del 2005 semestralmente e prima del 1998 trimestralmente) sul *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati presso il Centro Europeo per la sorveglianza epidemiologica dell'infezione HIV/AIDS di Parigi dove vengono interpretati insieme con quelli degli altri Paesi europei.

Un rappresentante del COA partecipa, infine, alle riunioni della Commissione Nazionale AIDS presso il Ministero della Salute.

Il Registro è servito da base per una serie di studi collaterali, quali lo studio sistematico del ritardo di notifica, la verifica dei decessi per AIDS (Codice ISTAT 279.1) e dello stato in vita dei pazienti con AIDS, consentendo la stima della sottonotifica dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza.

Sono stati, inoltre, sviluppati modelli matematici per la previsione dell'andamento della malattia che hanno premesso di costruire le basi epidemiologiche su cui si è articolato il Piano Nazionale AIDS nell'ultimo triennio.

Dal 1995 l'introduzione delle nuove terapie altamente efficaci e un'assistenza medica avanzata hanno modificato le caratteristiche principali dell'epidemia di AIDS in Italia. È aumentato il tempo di incubazione della malattia ed è contemporaneamente aumentato il tempo di sopravvivenza delle persone che vivono con l'AIDS modificando completamente la dinamica di diffusione di questa epidemia.

Per questo motivo non è più sufficiente la sola sorveglianza dei casi di AIDS ma è necessaria anche un'analisi dei nuovi infetti per stimare la diffusione di questo virus nel nostro Paese.

Ad oggi, non esiste un sistema di sorveglianza nazionale sulle nuove diagnosi di infezioni da HIV ma ci sono dieci realtà locali (Piemonte, Veneto, Trento, Bolzano, Friuli Venezia Giulia, Modena, Lazio, Liguria, Sassari e Rimini) che hanno incominciato a raccogliere i dati, alcune già da molti anni.

Il COA, oltre a raccogliere i dati aggregati provenienti dalle Regioni/Province ed elaborarli per descrivere l'infezione da HIV in Italia, è in continuo contatto con il Ministero della Salute per estendere la sorveglianza HIV a tutte le Regioni italiane e creare una sorveglianza nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV.

Resoconto attività 2007

Dall'inizio dell'epidemia al dicembre 2006, in Italia sono stati notificati 57.531 casi di AIDS con un tasso di letalità totale del 61,0%. Data la non obbligatorietà della notifica del decesso per AIDS, la quota dei decessi è probabilmente sottostimata. L'incidenza dei casi di AIDS è andata aumentando nel corso degli anni sino al 1995; in seguito si è verificata una tendenza alla diminuzione.

La proporzione delle donne è andata progressivamente aumentando (16% nel 1985, 22,5% nel 2006). L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti è in aumento sia tra gli uomini che tra le donne (nel 1985 era 29 anni per i maschi e 24 anni per le donne, nel 2006 rispettivamente 43 e 39 anni).

Si evidenzia un gradiente decrescente Nord-Sud nella diffusione della malattia.

La proporzione di casi attribuibili all'uso di sostanze stupefacenti è andata diminuendo nel tempo (67,7% nel 1991, 28,4% nel 2005-06) mentre quella attribuita a contatti eterosessuali è in

aumento (6,6% nel 1991, 43,8% nel 2005-06). I casi pediatrici (età inferiore ai 13 anni) segnalati fino a dicembre 2006 sono stati 762 e hanno mostrato un andamento in diminuzione parallelo a quello dei casi adulti. Il 93% di questi ha contratto l'infezione dalla madre. La proporzione di stranieri affetti da AIDS presenti in Italia è aumentata negli ultimi anni (dal 4,2 % nel 1993-94 al 21,7% nel 2005-06).

Attività programmata 2008

Nel 2008 verrà attivata una verifica dei decessi in soggetti HIV-positivi (con AIDS e non) per studiare meglio le cause di mortalità in soggetti sieropositivi, per stimare la sottonotifica dei casi di AIDS, e per elaborare accurate stime di sopravvivenza. Sarà studiata la sopravvivenza dei pazienti affetti da AIDS e sarà stimato il numero dei casi di AIDS viventi.

Saranno particolarmente analizzate alcune sottopopolazioni di soggetti con AIDS, quali gli anziani, gli adolescenti, gli eterosessuali e gli stranieri.

Verrà realizzata una *survey* nazionale per studiare le caratteristiche socio-demografiche, cliniche, immunologiche e comportamentali delle persone con infezione da HIV che vengono curate presso i centri clinici italiani allo scopo di caratterizzare la persona attualmente ammalata, conoscere il numero di coloro che stanno assumendo un trattamento farmacologico e definire la spesa terapeutica.

Inoltre, sono stati avviati i contatti con la regione Lombardia per la realizzazione di uno studio caso-controllo sulle nuove diagnosi di infezione da HIV allo scopo di confrontare le caratteristiche socio-demografiche e comportamentali dei soggetti con una nuova diagnosi di infezione da HIV rispetto a soggetti appartenenti alla popolazione generale. Sarà possibile stimare la proporzione di soggetti HIV-positivi con infezione recente (inferiore o uguale ai sei mesi) tra tutti i soggetti con una nuova diagnosi di HIV e confrontare le caratteristiche cliniche, socio-demografiche e comportamentali dei soggetti HIV-positivi con infezione di recente acquisizione rispetto ai soggetti con infezione più datata. Lo studio, infine, sarà utile per stimare l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV e delle infezioni recenti in Lombardia.

Sulla scorta dei dati dei casi di AIDS e delle nuove diagnosi di infezione da HIV verranno sviluppati modelli matematici per ricostruire l'incidenza dell'infezione da HIV, per valutare con buona approssimazione le dimensioni dell'epidemia HIV e per prevedere l'andamento futuro dell'epidemia in Italia.

A livello sia nazionale che regionale verranno proposti corsi di formazione e aggiornamento rivolti a medici, infermieri professionali, psicologi e sociologi operanti nelle strutture adibite a effettuare il test e il *counselling* per l'infezione da HIV al fine di migliorare la copertura del registro e la qualità dei dati riportati.

Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita è operativo in Istituto sulla base di un DM del 29 novembre 1993, (GU n. 290 dell'11 dicembre 1993) che ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, detto anche ormone della crescita o HGH, al fine di evitare che un uso incontrollato delle stesse potesse determinare situazioni di pericolo per la salute pubblica e spreco di risorse. Questo provvedimento deriva dal DL 30 ottobre 1987, n. 443 e dal parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità (26 gennaio 1989/25 settembre e 23 ottobre 1991), il

quale propone che le prescrizioni siano effettuate da centri specializzati e che tutti i pazienti siano iscritti in appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'Istituto Superiore di Sanità.

In seguito a tali disposizioni, il DM del 29 novembre 1993 ha stabilito che l'HGH dovesse essere somministrato solo ai soggetti con deficit accertato di tale ormone, inclusi i pazienti con sindrome di Turner, e che la prescrizione di tale farmaco potesse essere attuata solo da centri regionali abilitati (presidi sanitari delle ASL, centri universitari od ospedalieri di endocrinologia elencati nella GU n. 165 del 16/07/1994).

Negli anni successivi, il Ministero della Salute ha dato incarico alla Commissione Unica del Farmaco (CUF) di classificare i medicinali autorizzati all'immissione in commercio, per l'individuazione di quelli che possono essere erogati a totale o parziale carico del Servizio Sanitario Nazionale. La CUF, e in seguito l'AIFA, ha, quindi, adottato note relative alla prescrizione e al controllo delle confezioni di alcuni medicinali inquadrandoli in classi di rimborsabilità.

Queste disposizioni vengono periodicamente aggiornate e attualmente sono in vigore le note AIFA 2006-2007 pubblicate sul Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2007, che con la nota 39 indicano le limitazioni di prescrivibilità, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione della terapia con ormone della crescita.

La nota 39 ribadisce, inoltre, l'incarico all'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'Ormone della Crescita.

Il Registro nazionale dell'Ormone della Crescita rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone e opera attraverso le segnalazioni provenienti dai Centri, accreditati dalle Regioni e dalle Province autonome per la diagnosi del deficit di GH e per la prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita.

L'attività del Registro nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita è, quindi, indirizzata a realizzare e gestire la piattaforma comune cui hanno accesso le gestioni locali, effettuare il coordinamento nazionale di tali procedure attraverso lo strumento del Registro nazionale, e offrire la propria sede come punto di incontro, a cadenze regolari, delle realtà cliniche e amministrative coinvolte in tale progetto.

Le schede di segnalazione pervenute al RNAOC dalla fine degli anni '90 al 2005 come comunicazioni cartacee non standardizzate, sono state inserite in un archivio informatizzato, realizzato in ISS, che ha consentito di archiviare e gestire tutte le segnalazioni ricevute.

Al 2005 sono stati comunicati 4.371 ingressi in terapia e 6.046 visite di follow-up. Da queste elaborazioni emerge che la percentuale di pazienti in età evolutiva che iniziano la terapia rappresenta il 90,1% del totale dei pazienti in trattamento e che il sesso maschile costituisce la percentuale maggiore sia tra i pazienti in età evolutiva (56,3%) che rispetto al totale delle segnalazioni di ingresso in terapia (58,1%). I dati dei follow-up confermano la maggior percentuale di pazienti maschi e di bambini, ma consentono di verificare che i casi con almeno un follow-up sono solo il 28,9% del totale (27,2% nei casi fino a 15 anni e 45,11% nei casi dell'età adulta). Il tempo intercorso tra la prima visita e il successivo controllo risulta, mediamente, pari a 33 settimane nei bambini e 26 settimane negli adulti. La dose media settimanale nelle femmine è pari a 7 mg/settimana fino a 15 anni e 7,3 mg/settimana dopo i 15 anni, mentre nei maschi è di 7,3 mg/settimana nei bambini e 8,6 mg/settimana negli adulti.

L'analisi dei dati rileva un'alta percentuale di schede incomplete anche di dati indispensabili per la loro classificazione. Anche il dato relativo al numero delle visite di controllo, che, in media, risultano 1,5 per ogni ingresso in terapia, mentre, la maggior parte dei pazienti che hanno iniziato il trattamento, nella maggioranza dei casi, dovrebbero proseguire almeno fino alla cessazione dell'accrescimento, suggeriscono una scarsa aderenza alla normativa, per cui non sono segnalati le visite successive.

L'analisi delle segnalazioni raccolte in oltre 15 anni evidenzia, quindi, un flusso discontinuo delle segnalazioni e dati incompleti e/o inutilizzabili con la conseguente impossibilità a verificare appropriatezza e sicurezza del farmaco stesso.

Il Registro nazionale si propone, quindi, di stabilire una comunicazione fra le entità coinvolte dalla gestione di questa problematica allo scopo di adempiere al compito previsto per ciascuno dalla normativa attualmente vigente anche attraverso un linguaggio comune e, a tal fine, di proporre uno schema di segnalazione che soddisfi i requisiti necessari. Per questo il progetto speciale riguardante il RNAOC si basa sulla produzione di una scheda di segnalazione condivisa e utilizzabile in ambiente web, che consenta di raccogliere comunicazioni complete da tutti i centri.

Resoconto attività 2007

Riguardo le procedure di informatizzazione, nel 2007 si è proceduto alla progettazione di una scheda di segnalazione accessibile in ambiente web, che consente l'inserimento dei dati in maniera completa e guidata da parte dei centri specializzati autorizzati e la possibilità di accesso alle Regioni. Tale scheda è stata formulata tenendo conto della nuova normativa pubblicata dall'AIFA nelle "Nuove Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci" (GU n. 7 del 10 gennaio 2007).

Tale scheda è stata progettata dal Servizio Informatico del nostro Istituto in collaborazione con i membri della Commissione regionale del Piemonte che si occupa delle prescrizioni di GH, e, in particolare con il gruppo coordinato dal Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia dell'Università di Torino, che ha già creato, da diversi anni, un Registro regionale, cui accedono via web tutti i centri regionali autorizzati del Piemonte.

L'elaborazione della scheda si è avvalsa anche della consulenza di un gruppo di esperti clinici individuati nelle società scientifiche che raccolgono i medici specialisti coinvolti in tale problematica, allo scopo di fornire una consulenza specifica sulla formulazione della scheda di segnalazione. Questo *panel* comprende anche il gruppo di lavoro dell'ISS, che collabora per i diversi aspetti del Registro, informatici, clinici e di farmaco epidemiologia, e un responsabile del settore di farmacovigilanza dell'AIFA, oltre ai responsabili del Registro regionale della regione Piemonte. Sono state organizzate due riunioni nei mesi di maggio e giugno 2007, qui in ISS.

Il 4 luglio 2007 è stato, inoltre, organizzato il congresso nazionale cui sono stati invitati sia i clinici che i rappresentanti regionali, con lo scopo di presentare il prototipo della scheda e di informare e coinvolgere responsabili della farmacovigilanza regionale. In sede di convegno è stata presentata la proposta di inviare una lettera alle Regioni, nella persona degli Assessori alla salute e dei Responsabili della farmacovigilanza, allo scopo di sensibilizzare le autorità regionali a questa problematica. Tale documento è stato firmato dal Presidente dell'Istituto e inviato, per conoscenza, anche all'AIFA.

Il 21 novembre è stato, quindi, organizzato un incontro cui sono stati invitati tutti i rappresentanti regionali, allo scopo di presentare la scheda e definire eventuali necessità specifiche delle Regioni.

Verbal di queste riunioni sono stati inseriti nel sito web, allo scopo di informare tutte le entità coinvolte in questo progetto sullo stato di attività del Registro nazionale.

Si è anche provveduto all'aggiornamento del sito web, con la nuova normativa, sia in formato scaricabile, che come link al sito dell'AIFA, e con le date degli appuntamenti e report delle riunioni.

Attività programmata 2008

È in corso di elaborazione una versione demo della scheda che sarà in prova presso il Reparto di Endocrinologia pediatrica dell'Ospedale Bambino Gesù e verrà utilizzata in ISS per l'inserimento delle schede cartacee che sono pervenute al Registro nazionale nel 2006-2007.

La scheda verrà, quindi, posta in ambiente web e si procederà alla sua sperimentazione con centri pilota, clinici e regionali. Questo consentirà di verificare sia gli aspetti informatici che quelli relativi al contenuto della scheda di segnalazione stessa.

Saranno organizzati incontri periodici a contenuto scientifico e come occasione per coordinare quesiti legati all'attuazione della nota 39 dell'AIFA, tra cui insediamento e compiti delle Commissioni regionali e requisiti utili per l'accreditamento dei centri autorizzati a prescrivere l'ormone della crescita.

Si terrà anche un workshop annuale sui temi del trattamento con ormone della crescita, che consisterà in un aggiornamento delle tematiche relative alla terapia con ormone somatotropo e in una sessione dedicata alle Regioni.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Progetto "Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori" ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari in aree geografiche rappresentative del Paese in particolare di calcolare i tassi di attacco e la letalità, di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta e di studiare l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche.

Resoconto attività 2007

Riattivazione delle aree del Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari al fine di valutare a cinque anni di distanza dalla prima determinazione (1998-99) l'impatto delle malattie cardiovascolari di origine arteriosclerotica (infarto del miocardio, ictus). La metodologia applicata è standardizzata e validata dalla precedente esperienza, in modo da permettere il confronto. L'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera permette, assieme alla validazione di un campione di eventi consecutivi, di identificare i valori predittivi positivi dei singoli codici delle malattie cardiovascolari, al fine di stimare gli eventi correnti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e valutarne la letalità. Sono stati recentemente pubblicati (*Circulation* 2003;108:2543-2549) i nuovi criteri per la definizione epidemiologica dei casi di cardiopatia ischemica acuta e c'è un dibattito in letteratura sulla modalità più appropriata di gestione della componente ospedaliera dei registri dell'ictus, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia. Le domande di ricerca a cui vuole rispondere la sezione sui registri degli eventi acuti coronarici e cerebrovascolari sono: per gli eventi coronarici "che modificazioni del valore predittivo positivo dei singoli codici principali di dimissione ospedaliera e di morte ci sarebbero se si applicassero i nuovi criteri diagnostici?"; per gli eventi cerebrovascolari "che incremento del valore informativo in sanità pubblica comporterebbe la raccolta dei dati al momento del ricovero di un paziente con ictus in relazione a quella eseguita dalla consultazione della cartella clinica dopo la dimissione?"

Dato che le domande di ricerca sono specifiche, il sistema viene tarato su una casistica ospedaliera, considerando che è necessario valutare gli stessi casi con due sistemi diversi: i

criteri tradizionali di validazione *vs* i nuovi nel caso degli eventi coronarici acuti e la codifica al momento del ricovero, con strumenti aggiuntivi (scala dell'ictus dell'NIH), verso quella da cartella clinica archiviata nel caso degli eventi cerebrovascolari acuti. È in corso di realizzazione la scheda di raccolta informatizzata per evento coronarico da validare secondo i nuovi criteri diagnostici.

Attività programmata 2008

Tassi di incidenza, prevalenza, letalità, sopravvivenza, e utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche per le malattie cardiovascolari per fasce di età e sesso; distribuzione dei fattori di rischio e delle condizioni a rischio cardiovascolare; applicazione del modello IMPACT per spiegare l'andamento in discesa della mortalità coronarica dal 1980 al 2000. Raccomandazioni e metodologie per implementare i sistemi di sorveglianza cardiovascolare a livello europeo.

Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC)

L'Ipotiroidismo Congenito è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all'introduzione, nei Paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello screening tiroideo di massa. La patologia si presenta prevalentemente nelle bambine rispetto ai maschietti e può associarsi a malformazioni extra-tiroidee, anche multiple, riguardanti principalmente l'occhio, il cuore e il sistema nervoso. Nel mondo 1 neonato su 3.000-4.000 nati vivi è colpito da questa patologia causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia, o con la presenza di un abbozzo tiroideo in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficiente ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente la patologia è provocata da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa 1 su 100.000) sono le forme secondarie di ipotiroidismo congenito dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

I danni dovuti alla carenza protratta di ormoni tiroidei sono molteplici e diffusi a tutti gli organi e sistemi. In particolare, le lesioni a carico del sistema nervoso centrale determinano grave ritardo mentale. Tuttavia un'adeguata terapia ormonale sostitutiva (L-tiroxina), poco costosa e di semplice somministrazione, consente di prevenire tali danni purché sia attuata precocemente. Poiché alla nascita la sintomatologia dell'ipotiroidismo congenito può essere aspecifica, sfumata o spesso completamente assente, è estremamente difficile effettuare una diagnosi clinica della patologia in epoca neonatale. È invece possibile effettuare una diagnosi sicura mediante la esclusiva determinazione biochimica dell'ormone ipofisario tireostimolante TSH (sempre al di sopra della norma nei casi di ipotiroidismo congenito) o in associazione alla determinazione dell'ormone tiroideo T4, attraverso metodi di dosaggio in grado di determinare questi ormoni su piccolissime quantità di sangue prelevato e assorbito su carta prima della dimissione dal reparto di nascita.

In Italia lo screening neonatale tiroideo è iniziato nel 1977 estendendosi progressivamente a tutto il territorio nazionale e raggiungendo velocemente livelli eccellenti di copertura della popolazione neonatale. Dal 1995 la totalità dei nati in Italia viene sottoposta a screening grazie all'esistenza di 26 Centri di Screening per la diagnosi precoce di IC, regionali o interregionali,

dislocati su tutto il territorio nazionale (Legge n. 104 del 05/02/1992 che prevede, nell'ambito degli interventi di medicina preventiva, lo screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito).

L'attuazione su scala nazionale di tale programma di prevenzione ha comportato uno stretto collegamento tra reparti neonatali, centri di screening e strutture di riferimento per la cura e il follow-up dei bambini con ipotiroidismo congenito, e la necessità di realizzare un coordinamento nazionale dello screening tiroideo e delle altre attività connesse a tale patologia attraverso il Registro nazionale degli Ipotiroidici Congeniti. Il Registro è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 con l'adesione di tutti i Centri di screening e delle strutture deputate alla cura e al follow-up dei bambini con ipotiroidismo congenito che operano nel nostro Paese. Come previsto dal Piano Sanitario Nazionale e dal DPC del 09/07/1999, il coordinamento del Registro è affidato all'ISS.

Il Registro è una struttura epidemiologica che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione di dati relativi ai bambini affetti da ipotiroidismo congenito identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di sorveglianza permette la conoscenza dell'incidenza e delle fluttuazioni nello spazio e nel tempo della patologia e rende possibile, inoltre, la verifica dell'efficienza, in termini di organizzazione e di funzionamento, e dell'efficacia delle azioni di prevenzione intraprese e delle scelte sanitarie effettuate.

Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- il censimento di tutti i bambini con ipotiroidismo congenito diagnosticati mediante screening neonatale;
- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia dello screening stesso;
- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidici si avvale di schede informatizzate contenenti i risultati dei test di screening (a cura del centro di screening); l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita (a cura del reparto di nascita); l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio e il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow-up ad un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 2-3 anni di vita (a cura delle strutture deputate al follow-up dei bambini con ipotiroidismo congenito).

Data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un efficace strumento di sorveglianza della patologia sul territorio, ma anche un potente strumento di ricerca. Dai dati del Registro infatti si sono originati studi multicentrici che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di ipotiroidismo congenito e hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia.

Resoconto attività 2007

Nell'anno 2007 l'attività di ricerca relativa al Registro nazionale degli Ipotiroidici Congeniti ha riguardato fondamentalmente lo studio delle fluttuazioni spazio-temporali dell'Ipotiroidismo Congenito sul territorio nazionale e gli studi di tipo eziologico finalizzati all'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia, nonché l'aggiornamento del sito web del Registro (www.iss.it/rnic/) e l'organizzazione dell'annuale Convegno sull'Ipotiroidismo Congenito in cui vengono presentate e discusse le problematiche emergenti relative alla patologia.

In particolare, per ciò che riguarda lo studio delle fluttuazioni spazio-temporali della patologia sul territorio, l'aggiornamento del database del Registro, nel quale ad oggi sono reclutati circa 3.800 bambini diagnosticati mediante screening neonatale, ha confermato un valore di incidenza nel nostro Paese di 1 caso su 2.400 nati vivi, seppure con ampie variazioni

all'interno del territorio nazionale. È stata osservata infatti un'ampia variabilità di incidenza della patologia a livello regionale con valori che oscillano tra 1:4.920 nati vivi in Valle d'Aosta e 1:1.545 nella regione Marche. Le differenze sono ancora più evidenti se si osservano i dati relativi all'analisi di incidenza per comune la quale ha dimostrato che i casi di ipotiroidismo congenito si concentrano solo in poche aree sul territorio nazionale definendo in tal modo dei veri e propri *hot spot* ad alta incidenza della patologia. È stato stimato infatti che, nel periodo 1995-2002, i casi di ipotiroidismo congenito reclutati nel Registro risiedevano solo in 793 dei 7.719 comuni considerati nell'analisi con valori di incidenza molto variabili e inclusi tra $>1:100$ e $<1:10.000$ nati vivi. È evidente che la ristretta localizzazione dei casi affetti da ipotiroidismo congenito rilevati in Italia suggerisce il rilevante ruolo che i fattori di rischio ambientali possono svolgere nell'eziologia della patologia, in perfetto accordo con l'origine multifattoriale di questa già dimostrata da precedenti studi.

Per ciò che riguarda gli studi di tipo eziologico realizzati sulla base dei dati raccolti dal Registro, è stato completato lo studio sui gemelli con ipotiroidismo congenito. Nonostante l'elevato numero dei gemelli reclutati nel Registro, l'analisi ha messo in evidenza una bassissima frequenza di concordanza per la patologia alla nascita (*pairwise concordance rate* = 4,3%) confermando il ruolo centrale svolto dai fattori di rischio ambientali nell'eziologia della patologia. Tuttavia, quando è stato stimato il rischio di ricorrenza dell'ipotiroidismo congenito tra i fratelli (*sibling recurrence risk*), questo è risultato molto elevato (35%) tra i fratelli di casi affetti rispetto ai bambini della popolazione generale. Questo dato che solo all'apparenza può sembrare in contrasto con il precedente, suggerisce fortemente che il/i fattore/i di rischio ambientale debba agire su un background genetico suscettibile perché possa esprimersi il fenotipo patologico. Inoltre, il confronto dei dati raccolti nel Registro e i dati ISTAT sui parti in Italia (disponibili per lo stesso periodo di osservazione) ha messo in evidenza un rischio di ipotiroidismo congenito tre volte superiore nelle gravidanze multiple rispetto alle gravidanze singole. Tale risultato riveste una particolare rilevanza per la salute pubblica se si considera il crescente numero di gravidanze multiple, a seguito dell'incremento delle gravidanze medicalmente assistite, nel nostro Paese come negli altri Paesi occidentali.

Attività programmata 2008

Sebbene nel nostro Paese si effettui un'efficace prevenzione secondaria dell'ipotiroidismo congenito attraverso lo screening neonatale tiroideo su tutti i nati, tuttavia le cause di questa patologia non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, THOX2) rilevate fino ad oggi in pazienti con ipotiroidismo congenito può spiegare soltanto un minimo numero di casi (circa il 5%). Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari della patologia e nonostante il numero sempre crescente di ipotiroidi congeniti diagnosticati mediante screening che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'ipotiroidismo congenito continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Per tali motivi la programmazione dell'attività connessa al Registro nazionale degli Ipotiroidi Congeniti verrà focalizzata agli studi di tipo eziologico con particolare attenzione allo studio dei fattori di rischio "modificabili" (ambientali) la cui riduzione può contribuire alla prevenzione primaria della patologia. In particolare, verrà approfondito lo studio della relazione esistente tra carenza iodica ambientale e frequenza di ipotiroidismo congenito e verranno attivate indagini mirate all'identificazione del possibile ruolo svolto dall'esposizione in gravidanza a sostanze chimiche di sintesi (*endocrine disruptors*) nell'eziologia della patologia.

Un'altra tematica che si intende affrontare nel prossimo anno di attività è quella relativa allo sviluppo neuropsichico dei bambini affetti da questa patologia. Infatti, sebbene la diagnosi

precoce mediante screening neonatale consenta di prevenire i gravi danni a carico del sistema nervoso centrale, in molti casi i bambini affetti da ipotiroidismo congenito presentano sequele neuropsichiche minori, le cui cause sono ancora oggi non completamente chiarite. Verranno avviati pertanto, studi multicentrici mirati ad identificare i principali fattori di rischio legati alla gravidanza, all'epoca neonatale e alla prima infanzia che possano essere associati all'insorgenza di deficit neuropsichici minori, al fine di migliorare la qualità della vita di questi bambini e di ridurre i costi socio-sanitari legati alla patologia.

Registro nazionale della legionellosi

Il MIPI, insieme al CNESPS, coordina le attività del Registro nazionale della Legionellosi, ove vengono raccolte tutte le schede di sorveglianza dei casi attribuiti ad infezioni da *Legionella*.

Funzione primaria del Registro è quella di rilevare *cluster* epidemici, consentendo un tempestivo intervento sul campo al fine di individuare la sorgente di infezione e impedire il verificarsi di ulteriori casi attraverso l'adozione di sistemi di controllo e prevenzione.

I dati ottenuti dall'analisi di tali schede consentono inoltre di avere informazioni sull'andamento dei casi, sui fattori di rischio associati alla malattia e sulla distribuzione del microrganismo nell'ambiente.

Nell'ambito dell'attività del Registro nazionale della legionellosi, un aspetto curato dal Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Legionelle, presente nel Dipartimento MIPI è quello relativo alla raccolta di ceppi provenienti da campioni clinici e ambientali eventualmente associati con i casi. Le informazioni relative a questa attività consentono di individuare le specie e i sierogruppi che sono maggiormente causa di malattia nel nostro Paese, la loro distribuzione sul territorio e, attraverso studi volti alla caratterizzazione di tali ceppi da un punto di vista fenotipico e genomico, individuare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati.

Inoltre, essendo nel 69% dei casi, (dati del 2006), non nota una fonte di infezione, il Laboratorio Nazionale di Riferimento si è fatto promotore della costituzione di una rete di laboratori per la diagnosi microbiologica di *Legionella* su campioni clinici, da affiancare a quella già esistente per la diagnosi su campioni ambientali.

Resoconto attività 2007

Nel 2006 sono pervenute all'ISS 923 schede di sorveglianza relative ad altrettanti casi di legionellosi, di cui 890 confermati e 33 presunti. Inoltre per 68 casi sono stati inviati campioni clinici al Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Legionelle del Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate dell'ISS per la conferma della diagnosi.

Il 79% dei casi è stato notificato da sei Regioni (Lombardia, Piemonte, Veneto, Emilia Romagna, Toscana e Lazio), il rimanente 21% è stato notificato da 13 Regioni e Province autonome; due Regioni non hanno notificato alcun caso di legionellosi. Ulteriori dettagliate informazioni possono essere attinte dal *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità: Legionellosi in Italia: dati del 2006*.

L'elaborazione dei dati relativi ai casi registrati nel 2007 è ancora in corso.

In relazione all'attività del Registro, siamo intervenuti nell'epidemia di legionellosi (ancora in corso) in un comune della provincia di Milano. Sono state effettuate delle indagini ambientali con conseguenti campionamenti di siti sospettati essere la causa dell'epidemia. I campioni sono stati analizzati nel nostro laboratorio e i ceppi isolati sono stati confrontati, attraverso metodi

molecolari, con quelli già ottenuti da altri campionamenti, compreso l'unico ceppo isolato da un paziente.

Non essendo pervenuti ad alcun risultato riguardo l'origine dell'infezione, in aggiunta a queste ricerche, sospettando una possibile fonte di infezione dall'acquedotto, è stato intrapreso uno studio caso-controllo analizzando le acque dell'acquedotto del comune coinvolto con l'epidemia con le acque di altri due acquedotti di due comuni limitrofi. I risultati di tali analisi sono ancora in corso.

Il laboratorio nazionale di riferimento ha continuato ad analizzare i ceppi pervenuti (sia di origine ambientale che umana) da casi sporadici o da piccoli *cluster* epidemici, confrontandoli con quelli già analizzati e quelli presenti nella propria ceppoteca al fine di identificare la distribuzione delle varie specie e sierogruppi in Italia.

Il 29 e 30 novembre è stato organizzato un corso dal titolo: "Legionella: valutazione del rischio, indagini ambientali, sistemi di controllo e aspetti normativi", rivolto ai medici, microbiologi e tecnici della prevenzione.

Sono stati organizzati due controlli di qualità per la rilevazione di legionella in campioni ambientali, distribuiti a tutti i 21 laboratori di riferimento regionali. L'analisi dei risultati ottenuti è risultata abbastanza soddisfacente nel primo controllo e più che buona nel secondo.

Attività programmata 2008

Nel 2008 si continuerà la raccolta di tutte le schede di notifica dei casi di legionellosi, prestando attenzione al verificarsi di *cluster* epidemici, comunitari, nosocomiali e associati ai viaggi (questi ultimi nell'ambito dell'attività dello *European Working Group for Legionella Infections*, di cui sono presenti i collaboratori nazionali nel laboratorio nazionale di riferimento per le legionelle e nel CNESPS). L'individuazione dei laboratori di riferimento regionali con attività di diagnosi dovrebbe implementare l'identificazione dei casi con conseguente reperimento di un maggior numero di isolati clinici da confrontare con i relativi ceppi ambientali.

È in corso inoltre la revisione delle linee guida per il controllo e la prevenzione della legionellosi, ad opera di un gruppo di lavoro in cui sono coinvolti gli stessi coordinatori dell'attività del Registro nazionale della legionellosi.

Sono in programma due corsi:

- Legionella: valutazione del rischio, indagini ambientali, sistemi di controllo e aspetti normativi" (è una replica di quello effettuato lo scorso anno, riproposto di nuovo a causa delle numerose richieste pervenute).
- Polmoniti da legionella: patogenesi, diagnosi, terapia e prevenzione del rischio di infezione.

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'ISS per attuare la sorveglianza delle encefalopatie spongiformi trasmissibili dell'uomo (TSE) su tutto il territorio nazionale. Le TSE sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d'incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perché la diagnosi di certezza si può ottenere