

- È stata aggiornata la sezione normativa ed è stata aggiunta la biblioteca di ricerca nazionale e internazionale.
- Inoltre, è stata aggiornata la sezione “*Link*” dove sono disponibili collegamenti a siti di importanti istituzioni nazionali e internazionali che si occupano di fumo, alcol, droga e doping.

Attività programmata 2009

Le attività programmate nel 2009 sono:

- organizzazione nella giornata mondiale contro il tabacco promossa dalla WHO, il XI Convegno nazionale “Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale”. Il tema per il 2009 sarà: “Avvertenze Sanitarie sul Tabacco”;
- proseguimento delle attività del Telefono Verde contro il Fumo, Telefono Verde Alcol, Telefono Verde Doping ;
- realizzazione di nuovi materiali sul doping;
- realizzazione di nuovi materiali rivolti alla popolazione generale di informazione dei Servizi di Telefono Verde Fumo, Alcol e Doping;
- aggiornamento continuo della ricerca-intervento che ha realizzato la banca dati delle strutture sanitarie;
- aggiornamento continuo del sito web;
- proseguimento della collaborazione tra l’OssFAD e il Gruppo editoriale Cochrane su Droga e Alcol che si è dimostrata, nel corso degli anni, assai fruttuosa dal punto di vista scientifico.

Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell’ISS ai sensi delle direttive comunitarie

L’ISS svolge da alcuni anni un’attività di certificazione per il rilascio del marchio CE sui Dispositivi Medici (DM) ai sensi delle direttive comunitarie 90/385/CEE il cui campo di applicazione sono i DM impiantabili attivi e 93/42/CEE il cui campo di applicazione sono i DM diversi da quelli regolamentati dalla direttiva 90/385. Questa attività è svolta dall’ISS in qualità di organo tecnico del Ministro della Salute in seguito alla designazione dell’ISS presso la Commissione UE quale Organismo Notificato (ON 0373) dall’Autorità Competente Italiana (Ministero della Salute) a fronte del recepimento delle direttive europee.

La proposta nasce su richiesta del Direttore del Dipartimento TES come razionalizzazione dell’attività già espletata in origine nella condizione strutturale dei laboratori, prima della riorganizzazione proposta dal nuovo statuto dell’ISS. Si propone di affrontare la riorganizzazione procedurale delle attività in oggetto al fine di recepire gli orientamenti internazionali più recenti, garantire che l’ISS possa utilmente affrontare l’esplosione del mercato dei DM attualmente in essere, e creare un modello di sistema organizzativo aderente alle responsabilità legali che detta attività comporta. Particolare attenzione verrà posta agli aspetti economici, infatti la proposta contempla l’adesione all’orientamento recentemente indicato dal Ministero della Salute riguardante la collaborazione tra enti sia pubblici che privati, orientata a raggiungere l’autogestione finanziaria se non l’attivo finanziario, l’incremento

dell'attività in termini di efficienza e apertura di nuove linee di certificazione di prodotto, con un ritorno in termini di prestigio e di visibilità dell'ISS. Il progetto prevede, sulla base degli aggiornamenti comunitari in corso, una fase di studio e modellazione preliminare di sei mesi, cui seguirà un piano di progetto strutturale per l'implementazione effettiva. Per la realizzazione del progetto è auspicabile l'interazione tecnico-scientifico-amministrativa con i ruoli chiave (*Key people*) impegnate sulle tematiche oggetto dell'attività in ISS.

– *Trasferibilità*

Le esperienze frutto del progetto permetteranno a questa amministrazione di ottenere percorsi tecnico-amministrativi definiti per questa attività; tutte le realizzazioni che saranno poste in essere potranno essere prese in considerazione per future necessità organizzative di altri Dipartimenti (ad es. certificazione dei Diagnostici *in vitro*). Si intende stimolare la definizione di un manuale di qualità e un nuovo corpo procedurale per le attività di certificazione, facendo uso sia delle esperienze già poste in essere presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica, sia da esperienze gestionali realizzate presso altri Dipartimenti, e sia del contributo di privati accreditati. Infine si auspica che il SIDBAE dell'ISS possa fornire una piattaforma informatica (ad es. rete intranet dedicata) comprensiva di programmi appropriati per la tipologia delle pratiche da espletare e la qualità del lavoro di tutti i colleghi coinvolti.

Resoconto attività 2008

L'attività nell'ultimo anno ha permesso di completare la ricognizione dei problemi e della struttura organizzativa dell'attività così come si esercita oggi e come potrebbe essere esercitata completando i ruoli dell'ON 0373 del Dipartimento TES. In particolare, personale a contratto è stato formato con corsi certificati ai compiti relativi a detti ruoli. Tuttavia la situazione amministrativa dell'ente e l'attività legislativa del Governo hanno messo in forse il reperimento delle risorse formate. Queste attualmente sono state richieste come rinnovi di contratti, ma si rende necessaria un'attività di supporto economico da parte della Direzione e Presidenza dell'ISS.

È stata messa a punto la struttura di gestione documentale per altre tre linee di prodotto (stent, anelli per annuloplastica e vasi protesici).

È tuttora in corso la preparazione dei supporti documentali per la gestione delle informazioni in arrivo alla segreteria tecnica, in particolare: è definita la modulistica in accordo con quanto fino ad ora utilizzato, mentre sono state predisposte le modifiche relative agli aggiornamenti normativi previsti per il recepimento delle modifiche alle direttive comunitarie del 2007.

Presentazione del sistema al direttore di Dipartimento attuale.

Predisposizione di un nuovo schema organizzativo/funzionale con tutte le figure coinvolte nelle operazioni previste dalle procedure del sistema di qualità nel caso di rinnovo dell'organigramma e dello schema delle responsabilità necessario ad implementare nuove linee di prodotto, procedure per nuovi allegati e certificazione ISO 13485.

È stata presentata agli esperti della certificazione di tipo la gestione documentale formalizzata secondo l'ultima edizione UNI CEI EN ISO / IEC 17025 a fronte delle riunioni di definizione dell'organico auspicabile, da richiedere con le risorse necessarie alla direzione del Dipartimento e alla Direzione e Presidenza dell'ISS.

È stato fornito supporto alla predisposizione dei documenti riorganizzativi a firma del Direttore del Dipartimento TES, presentati alla Direzione e Presidenza dell'ISS, così da poter attuare le procedure tecnico-amministrative necessarie a rendere l'attività di certificazione ben integrata con quelle di ricerca e vigilanza correntemente eseguita per il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Attività programmata 2009

Nel prossimo anno si intende supportare una azione tesa ai rinnovi dei contratti delle risorse di personale formato e da formare, per il quale è necessaria un'attività di supporto economico da parte della Direzione e Presidenza dell'ISS a completamento dei ruoli dell'ON 0373 del Dipartimento TES così come necessario per il mantenimento della struttura organizzativa richiesta dalle linee guida e normative sull'accreditamento di tali attività. È tuttora in corso

- Preparazione dei supporti documentali per la gestione delle attività della segreteria tecnica secondo le norme sull'accreditamento, in particolare saranno predisposte le modifiche relative agli aggiornamenti normativi previsti per il recepimento delle modifiche alle direttive comunitarie del 2007/47/CEE di prossimo recepimento nella legislazione nazionale.
- Predisposizione di un nuovo schema organizzativo/funzionale con tutte le figure coinvolte nelle operazioni previste dalle procedure del sistema di qualità nel caso di rinnovo dell'organigramma e dello schema delle responsabilità necessario ad implementare nuove linee di prodotto, procedure per nuovi allegati (es. l'allegato II) e certificazione ISO 13485.
- Contributo alla predisposizione dei documenti riorganizzativi a firma del Direttore del Dipartimento TES, da presentarsi alla Direzione e Presidenza dell'ISS.
- Supporto alla messa a punto di un sistema di qualità completo per le attività di certificazione almeno all'interno del Dipartimento TES.

Il lavoro sarà così svolto di concerto con gli esperti di settore secondo le linee guida della direzione del Dipartimento. Si intende proseguire la messa a punto della struttura di gestione documentale per tutte le linee di prodotto rimanenti comprese le nuove. Si intende in tal senso:

- Promuovere l'edizione dello schema "piano di certificazione" di ciascuna linea di prodotto che permetta di ottenere un percorso procedurale in grado di integrare i singoli protocolli di prova, la gestione dei campioni, e del personale coinvolto, di concerto con gli esperti di settore secondo le linee guida della direzione del Dipartimento.
- Valutare l'attuabilità della messa a punto di un percorso di certificazione secondo l'allegato II per le apparecchiature di grandi dimensioni e complessità secondo i nuovi dettami della direttiva 2007/47/CEE.
- Mantenere aggiornato il tariffario e la messa a punto di un sistema automatico della selezione tariffa in funzione dell'offerta ISS.
- Promuovere l'attività di valutazione oggetto della certificazione come attività di laboratorio d'eccellenza grazie alla possibilità di curare con le risorse opportune l'adeguamento delle dotazioni dei laboratori alle necessità manutentive attuali, agli aggiornamenti normativi come dote strumentale d'eccellenza del Dipartimento TES e infine curare il rinnovo del sito web dell'ON 0373.

Potenziamento della rete di sorveglianza virologica dell'influenza umana e del *network* per l'implementazione della diagnostica delle polmoniti virali

Il presente progetto si inserisce nelle attività di sorveglianza virologica previste dal Programma mondiale di sorveglianza dell'influenza (*Global Influenza Programme*, GIP) della WHO a cui l'Italia partecipa annualmente attraverso il Centro Nazionale Influenza-NIC

(Dipartimento MIPI). In linea con gli obiettivi del GIP, che riguardano sia le attività da condurre in periodo interpandemico che le misure da adottare per prevenire e/o controllare una eventuale pandemia, il presente Progetto prevede:

- Prosecuzione delle attività di sorveglianza virologica dell'influenza sul territorio nazionale.
- Valutazione della sensibilità di isolati di campo a farmaci antivirali.
- Comunicazione dei dati raccolti alle Organizzazioni internazionali (WHO, *European Influenza Surveillance Scheme* – EISS, EMEA).
- Elaborazione di un rapporto finale e distribuzione ai Laboratori periferici e ai medici partecipanti alla sorveglianza.
- Prosecuzione del programma di potenziamento tecnico/laboratoristico dei laboratori periferici.

Le attività previste al punto quattro saranno svolte anche nell'ambito del Progetto Ministero del Lavoro, della Salute e delle politiche Sociali – CCM / NIC –ISS dal titolo “Costruzione e implementazione di una rete di laboratori per la sorveglianza virologica dell'influenza, con particolare riferimento alla diagnostica dei virus influenzali con potenziale pandemico”, che è a tutti gli effetti la prosecuzione e il potenziamento del presente progetto.

Resoconto attività 2008

I risultati conseguiti sono di seguito riportati in relazione ai punti di cui alla precedente sezione.

Per quanto riguarda i primi tre punti, sono proseguite sia le attività di sorveglianza virologica dell'influenza sul territorio nazionale che la successiva comunicazione dei dati raccolti alle Organizzazioni internazionali (WHO, EISS, EMEA). In particolare, durante la stagione 2007-2008, è stata eseguita la valutazione della suscettibilità virale ai farmaci antivirali di più recente introduzione in commercio (i cosiddetti Inibitori della Neuraminidasi – NAI; Oseltamivir e Zanamivir). A partire dal 2008, infatti, sono stati segnalati in Europa (dapprima in Norvegia e poi in molti altri Paesi europei) isolamenti via via più frequenti di virus circolanti di tipo A (sottotipo H1N1) resistenti all'Oseltamivir (~25%), sebbene ancora sensibili verso lo Zanamivir. Ulteriori recenti dati evidenziano un incremento preoccupante delle percentuali di resistenza rilevate in diversi Paesi del mondo e questo sottolinea l'importanza di questo tipo di analisi. Il nostro laboratorio ha potuto partecipare a questi primi studi in quanto ha recentemente messo a punto le specifiche metodologie, essendo già partner di un Progetto europeo di sorveglianza per la vigilanza della resistenza virale (VIRGIL). Tali studi sono stati da noi effettuati in aggiunta alle normali attività di sorveglianza virologica dell'influenza e in linea con le raccomandazioni della WHO e dell'ECDC. Dalle analisi effettuate nel nostro laboratorio su un numero rappresentativo di isolati virali di tipo A, sottotipo H1N1, dell'ultima stagione 2007-2008, è stato evidenziato un unico caso di isolamento di un virus A/H1N1 resistente all'Oseltamivir, uno dei due farmaci NAI. L'isolato virale in questione ha mostrato di possedere un valore di IC₅₀ (concentrazione di farmaco in grado di inibire l'attività della Neuraminidasi del 50%) particolarmente elevato nei confronti dell'Oseltamivir, mentre risultava ancora sensibile allo Zanamivir. Le analisi di sequenza effettuate su entrambi i geni della Neuraminidasi e dell'Emagglutinina virale hanno confermato la presenza di mutazioni aminoacidiche associate con il fenotipo di resistenza a tali farmaci. Nel complesso, quindi, poco più dell'1% dei virus italiani A/H1N1 analizzati è risultato pertanto resistente all'Oseltamivir, mentre le percentuali di resistenza rilevate nei ceppi europei sono generalmente più elevate. La Norvegia continua a mantenere la più alta percentuale di virus resistenti all'Oseltamivir (69%) rispetto agli altri Paesi.

Per il punto quattro, come ogni anno, a conclusione della stagione di sorveglianza virologica, è stato elaborato un rapporto finale che è stato distribuito ai Laboratori periferici e ai medici partecipanti alla sorveglianza.

Per il punto cinque è proseguito il programma di potenziamento tecnico/laboratoristico dei laboratori periferici che si sono svolte nell'ambito del progetto CCM / NIC-ISS dal titolo: "Costruzione e implementazione di una rete di laboratori per la sorveglianza virologica dell'influenza, con particolare riferimento alla diagnostica dei virus influenzali con potenziale pandemico", che è a tutti gli effetti la prosecuzione e il potenziamento del presente progetto. Nel 2008 tali attività hanno riguardato la valutazione e il potenziamento di nuovi laboratori, identificati dalla Regioni, come potenzialmente arruolabili nella rete Influnet.

Attività programmata 2009

Il presente progetto si è concluso in data 27 settembre 2008.

Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta

Il progetto di ricerca "Prevenzione dei rischi della Radiazione Ultravioletta" (RUV), approvato dal Ministero della Salute e la cui esecuzione è stata affidata a questo Istituto, ha come fine un aumento del livello di protezione dei cittadini italiani dai rischi dell'eccessiva esposizione alla RUV solare e/o artificiale. Gli elementi di valutazione che sono alla base del progetto sono sostanzialmente di ordine scientifico e di ordine socio-economico, e sono tali da far risaltare ampiamente la sua valenza sanitaria.

In sintesi essi sono:

- l'evidenza di effetti sanitari;
- la notevole rilevanza dei costi umani e sociali associati agli effetti provocati dalla eccessiva esposizione alla RUV solare o da sorgenti artificiali;
- la dimostrazione, fornita dai programmi simili al Progetto, adottati in altri Paesi, che è possibile ridurre in misura tangibile i rischi e i costi ad essi associati con misure di prevenzione primaria.

Resoconto attività 2008

Nel corso del 2008, non essendo stati assegnati fondi per uno sviluppo del progetto, così come era accaduto nel 2005, 2006 e 2007, le attività afferenti sono state necessariamente limitate. Ciò nonostante, è stato svolto un impegnativo lavoro di supporto al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, che ha comportato anche la stesura di relazioni e documenti tecnici, nell'ambito del Gruppo di Lavoro Interministeriale che ha il compito di definire le caratteristiche tecniche e le modalità d'uso delle apparecchiature elettromeccaniche utilizzate in campo estetico (Legge n. 1 del 04/01/1990). In particolare, un notevole lavoro è stato svolto per quanto attiene l'impiego delle cosiddette lampade abbronzanti.

Attività programmata 2009

Nel corso del 2009 è auspicabile che vengano fornite le risorse affinché il progetto possa sopravvivere e nel contempo si possano introdurre, nei prodotti di informazione sanitaria già realizzati, gli aggiornamenti necessari, tenuto conto degli sviluppi scientifici e normativi più recenti.

Prodotti fitosanitari

Nell'ambito degli adempimenti previsti ai fini della semplificazione delle procedure di autorizzazione alla immissione in commercio dei prodotti fitosanitari è stato pubblicato il DPR 290/2001, che prevede due elementi fondamentali:

- abrogazione della Commissione Consultiva, di cui all'art. 20 del DL 17 marzo 1995 n. 194 (Commissione Fitofarmaci), attualmente operativa presso il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali;
- attribuzione all'ISS di buona parte dei compiti precedentemente svolti dalla suddetta Commissione.

Tali compiti, per i quali il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministero Ambiente, Tutela del Territorio e del Mare e il Ministero Politiche Agricole, Alimentari e Forestali stipulerà una convenzione con l'ISS e, eventualmente, con altri Istituti di diritto pubblico di specifica competenza, consistono in:

- proporre, in base alla documentazione presentata dal richiedente, la classificazione tossicologica dei prodotti fitosanitari e dei presidi sanitari;
- proporre la concessione o il diniego dell'autorizzazione;
- effettuare il controllo analitico, tossicologico, agronomico e dei rischi ambientali, dei prodotti fitosanitari e dei principi attivi in essi contenuti e dei presidi sanitari, anche attraverso l'esame dei dati forniti da richiedenti le autorizzazioni;
- proporre l'eventuale modifica di classificazione dei principi attivi dei prodotti fitosanitari e dei presidi sanitari;
- proporre, per ciascun principio attivo e per ciascun prodotto fitosanitario o presidio sanitario, eventuali prescrizioni e limitazioni particolari quali: tipo di formulazione, compatibilità di miscela, natura e caratteristiche delle confezioni e loro contenuti precisando, caso per caso, la massima contrazione dei principi attivi che può essere consentita nel presidio sanitario, l'eventuale colorazione o altro trattamento dello stesso, le indicazioni e istruzioni particolari da inserire in etichetta e le eventuali misure minime delle indicazioni obbligatorie;
- proporre, per ciascun principio attivo o per associazione di principi attivi, i limiti di tolleranza nei diversi prodotti agricoli e derrate alimentari e l'intervallo minimo di tempo che deve intercorrere tra l'ultimo trattamento e la raccolta e, per le derrate immagazzinate, tra l'ultimo trattamento e l'immissione al consumo;
- esprimere, in base all'esame della relativa documentazione tecnica, un giudizio sulla effettiva consistenza dei metodi d'analisi proposti dalla ditta richiedente per effettuare le determinazioni sia dei principi attivi nel presidio sanitario e prodotti fitosanitari, sia dei residui dei principi attivi e dei loro eventuali metabolici nocivi, secondo quanto richiesto in forza di legge e del presente regolamento;
- scegliere e proporre i metodi d'analisi, sia per il controllo dei principi attivi nei presidi sanitari e prodotti alimentari, nel suolo e nelle acque, nonché i rispettivi aggiornamenti;
- provvedere ad effettuare il programma di valutazione delle sostanze attive oggetto di revisione comunitaria, nonché procedere alla valutazione tecnico-scientifica delle domande prodotte ai fini dell'iscrizioni di una sostanza attiva nell'allegato I del DL.vo 17 marzo 1995, n. 194.

Oltre a queste attività, a seguito dell'assegnazione di nuovi compiti e dell'estensione di compiti esistenti, attraverso precisi provvedimenti, l'Istituto svolgerà:

- compiti di certificazione per i dispositivi medici dell'UE;
- controllo delle attività trasfusionali e dei prodotti derivanti dal plasma;

- valutazione e controllo delle sostanze chimiche “esistenti” (regolamento UE 93/793; DPCM 29 novembre 1994);
- collaborazione con il Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali per l’individuazione e l’adeguamento dei percorsi diagnostici e terapeutici (art. 1, comma 28, Legge finanziaria 23 dicembre 1996, n. 662);
- collaborazione con il Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali allo scopo di acquisire, con l’apporto dell’Osservatorio nazionale sulla salute mentale, i dati relativi all’attuazione della Legge 13 maggio 1978, n. 180, al fine, tra l’altro, di redigere il progetto obiettivo “Tutela della salute mentale”, all’interno del PSN (art. 32, comma 5 della Legge 27 dicembre 1997, n. 449);
- attività relative alla realizzazione dei piani triennali di indagini previste dall’art. 17, comma 4, del DL.vo 194/195, la cui attuazione sarà regolamentata con un DM di prossima attuazione.

Resoconto attività 2008

L’attività 2008 ha provveduto ad effettuare il programma di valutazione comunitaria attraverso la valutazione tecnico-scientifica delle domande di registrazione per i preparati contenenti sostanze attive già iscritte nell’Allegato I del DL.vo 17/4/1995, n. 194. È proseguita:

- l’attività di riclassificazione dei preparati esistenti;
- la partecipazione ai gruppi di lavoro e alla Commissione Plenaria;
- la partecipazione ai lavori del GR 1 (sostanze nuove), GR 2 (sostanze note), GR 3 (sostanze in revisione), GR 6 (variazioni tecniche), GR microorganismi (prodotti biologici);
- la prosecuzione dei lavori per la revisione della classificazione dei preparati fitosanitari esistenti ai sensi del DL.vo 65/2003. Questa attività è stata concretizzata tramite convenzione con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali su “Riclassificazione di preparati fitosanitari ai sensi della direttiva 1999/45/CE” per la quale è stato previsto un contributo di Euro 1.000.000;
- la revisione delle etichette dei prodotti fitosanitari ai sensi della direttiva 2006/8/CE recepita da DM del 3 aprile 2007.

Attività programmata 2009

Non è più di pertinenza del Dipartimento Ambiente poiché non è stato applicato il DPR 290.

Progetto europeo: strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla (NeuroproMiSe)

Al progetto NeuroproMiSe, coordinato dall’ISS, afferiscono 18 gruppi di ricerca e tre *Small and Medium Enterprise* (SME) di nove Stati membri dell’Unione Europea che si propongono di contribuire all’avanzamento delle conoscenze sulla eziopatogenesi della sclerosi multipla (SM) e allo sviluppo di terapie anti-infiammatorie e neuroprotettive in modelli preclinici attraverso il conseguimento dei seguenti obiettivi: i) identificazione dei geni che influenzano il rischio di SM attraverso un approccio combinato in modelli sperimentali e nei pazienti (Sottoprogetto “*Identification*”); ii) identificazione dei meccanismi immunopatogenetici che sottendono alla formazione delle lesioni cerebrali responsabili dei deficit neurologici progressivi caratteristici di questa malattia, attraverso la messa a punto di modelli sperimentali idonei ad analizzare il danno

mielinico e neuronale causato dall'infiammazione e l'analisi di tessuto cerebrale *post-mortem* da pazienti con SM (sottoprogetto "*Mechanisms*"); iii) identificazione di nuovi marcatori molecolari di neurodegenerazione e di bersagli terapeutici per il trattamento delle forme recidivanti-remittenti e progressive della SM (Sottoprogetto "*Validation*"); e iv) creazione di infrastrutture e piattaforme tecnologiche per l'analisi e comparazione dei profili di espressione genica e proteica in materiale biologico da pazienti con SM e modelli sperimentali di neuroinfiammazione (sottoprogetto "*Horizontal Integration*"). Il progetto ha inoltre finalità formative attraverso l'organizzazione di workshop tematici e di corsi tecnici e teorici indirizzati sia ai componenti del consorzio che a studenti e giovani ricercatori in ambito europeo e internazionale (sottoprogetto "*Training*"). L'ISS è responsabile del coordinamento delle attività scientifiche, formative e amministrative del progetto attraverso una struttura interna al Dipartimento BCN con il supporto dei servizi amministrativi e informatici dell'ISS e di un comitato di gestione composto da sette partner del consorzio (sottoprogetto "*Management*").

Resoconto attività 2008

Nel corso del 2008 sono proseguite le attività di ricerca, formazione e coordinamento in accordo con il programma di lavoro approvato dalla Commissione Europea per il terzo anno di attività. Nell'ambito del sottoprogetto "*Identification*", sono stati conseguiti importanti risultati nell'identificazione di geni non-MHC e di interazioni tra geni MHC di classe I e II che regolano le risposte immunitarie predisponendo allo sviluppo di patologie infiammatorie del sistema nervoso centrale in modelli sperimentali e nella SM, e nella messa a punto di piattaforme sperimentali per l'analisi dei meccanismi molecolari implicati nei processi neuroinfiammatori e neurodegenerativi. Nell'ambito del sottoprogetto "*Mechanisms*", il progetto ha contribuito all'avanzamento delle conoscenze sul contributo dell'immunità innata e acquisita ai processi demielinizzanti e neurodegenerativi e sul ruolo del virus di Epstein-Barr nell'induzione della risposta immunitaria umorale e cellulare persistente che caratterizza la SM. Nell'ambito del sottoprogetto "*Validation*", l'identificazione e validazione di *pathway* molecolari implicati nei processi anti-infiammatori e neuroprotettivi è proceduta in parallelo con lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche cellulari e di composti che regolano detti *pathway* molecolari, e con lo studio in modelli sperimentali di neuroinfiammazione dell'azione neuroprotettiva di composti utilizzati in trial clinici. Il progetto ha prodotto 50 pubblicazioni (39 articoli originali, 11 rassegne) su riviste internazionali *peer-reviewed*; informazioni riguardanti attività scientifica e didattica e iniziative promosse dal consorzio sono disponibili online (www.neuropromise.eu).

Nel corso del 2008, il team dell'ISS ha contribuito alle attività svolte nell'ambito di tutti i sottoprogetti sopra menzionati. Sul piano scientifico, è da sottolineare il contenuto altamente innovativo delle ricerche svolte sui fattori eziologici della SM, in particolare sul coinvolgimento di EBV nella genesi delle lesioni cerebrali, e l'ampliamento dell'ipotesi di lavoro ad altre patologie autoimmuni, quali la *miastenia gravis* (in collaborazione con l'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano), l'artrite reumatoide, le tiroiditi autoimmuni e le polimiositi (in collaborazione con gruppi europei esterni al consorzio). I dati ottenuti hanno promosso un ampio studio di correlazione tra parametri sierologici e fattori genetici in pazienti con SM e soggetti di controllo condotto dal *Karolinska Institute* di Stoccolma, partner di NeuroproMiSe. I risultati delle analisi neuropatologiche condotte dal team ISS hanno inoltre promosso ulteriori studi sulla risposta citotossica EBV-specifica in pazienti con SM e la valutazione di eventuali associazioni con parametri clinici e di risonanza magnetica. Il team ISS ha inoltre collaborato con altri partner del consorzio nell'ambito di ricerche sulle vie di segnalazione del fattore di necrosi tumorale (*Tumor Necrosis Factor*, TNF) nei processi infiammatori cerebrali e sui meccanismi di attivazione microgliale. Sul piano delle iniziative a carattere divulgativo e didattico è stato organizzato in ISS un workshop internazionale (*Viral triggers of autoimmunity*:

focus on Epstein-Barr virus and multiple sclerosis, 19-20 maggio 2008, 25 relatori, 200 partecipanti) e sono stati promossi in ambito nazionale e internazionale workshop e simposi dedicati ai temi emergenti dell'eziologia virale della SM e delle terapie neuroprotettive. Il team ISS ha coordinato le attività di gestione scientifica e amministrativa del consorzio e ha curato la presentazione delle relazioni annuali per la Commissione europea. A conferma della rilevanza dei risultati conseguiti, per il terzo anno consecutivo sia la Commissione Europea che l'*International Advisory Board* di NeuroproMiSe hanno espresso un giudizio molto positivo sulle attività del progetto (*score = good to excellent*), confermando il finanziamento per i prossimi 18 mesi.

Attività programmata 2009

Per il 2009, è prevista la prosecuzione delle attività scientifiche, didattiche e gestionali del progetto in accordo con il programma di implementazione per i prossimi 18 mesi approvato nel febbraio 2009 dalla Commissione Europea. Verranno ampliati gli studi sulle interazioni tra fattori genetici e ambientali implicati nello sviluppo della SM, sulla risposta immunologica umorale e cellulare al virus di Epstein-Barr in pazienti con SM, e sulle correlazioni tra parametri neuropatologici, marcatori liquorali e decorso della malattia. Verranno inoltre proseguiti gli studi in modelli sperimentali mirati a ottenere maggiori informazioni sui meccanismi di danno cerebrale mediati dall'infiammazione e a validare i meccanismi di neuroprotezione e immunosoppressione che sottendono all'azione terapeutica di nuovi composti generati nell'ambito del progetto. A livello didattico, sono stati programmati diversi eventi. È prevista l'organizzazione presso l'ISS di un workshop internazionale "*CD8 T cells in central nervous system inflammation*" (5-6 marzo 2009, 25 relatori, 170 partecipanti) con lo scopo di discutere e far convergere l'interesse della comunità scientifica internazionale su uno dei temi emergenti dalle attività del progetto. È stata inoltre programmata l'organizzazione di workshop e simposi su argomenti inerenti alle attività del progetto nell'ambito di eventi educativi e congressuali di carattere internazionale in sinergia con *European School of Neuroimmunology*, *European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis* – ECTRIMS, *EU COST Action Neurinfnet* e Associazione Italiana di Neuroimmunologia.

Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 e finanziato dal Ministero della Salute, è coordinato dal Centro Nazionale AIDS. Tale Programma ha portato l'Italia all'avanguardia per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività scientifica nel campo. Grazie al Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori di alta qualità e inserita nei circuiti internazionali. In particolare, il Programma ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo preminente nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti in ambito internazionale ottenuti dai nostri ricercatori. Recentemente un'analisi pubblicata sulla rivista "*AIDS*" ha confermato che la produttività scientifica italiana sull'AIDS è al quarto posto sul totale delle pubblicazioni mondiali sul tema.

L'organizzazione e la gestione di Progetti annuali hanno subito nel corso degli anni alcune modifiche nell'impostazione e articolazione per consentire quel rinnovamento indispensabile ad affrontare le mutate situazioni dell'epidemia dell'AIDS. Tra queste, si sottolinea una maggiore cooperazione con i Paesi in via di sviluppo e l'allineamento del Programma, almeno in alcune sue parti, con i programmi della Comunità Europea.

Fino al V Programma nazionale AIDS (2003-2005) si è provveduto ad una suddivisione dei finanziamenti tra fondi intramurali, destinati ad unità interne dell'ISS, e fondi extramurali, per unità esterne. I finanziamenti sono stati assegnati sia sulla base di bandi per singole proposte di ricerca, sia sulla presentazione di azioni concordate su argomenti ritenuti prioritari, svolti da gruppi di ricerca di consolidata esperienza. Nel V Programma Nazionale non si è operata la distinzione tra fondi intramurali e fondi extramurali, ma si è provveduto ad emanare un bando unico per i partecipanti interni o esterni all'ISS.

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

Ulteriore elemento di valutazione per i Comitati Scientifici è l'annuale Convegno di Rendicontazione scientifica dell'attività svolta. Tale Convegno, organizzato dal Centro Nazionale AIDS, oltre ad essere un momento estremamente importante di confronto scientifico fra tutti i Responsabili delle varie Unità Operative finanziate, è sicuramente un valido ausilio per i componenti dei Comitati Scientifici per la valutazione delle attività svolte, in vista di un possibile rinnovo dei finanziamenti.

L'articolazione del V 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.

Una speciale menzione la merita l'ICAV per la sua capacità di coagulare la ricerca sul vaccino contro l'HIV/AIDS di 70 centri di ricerca italiani ad alto livello di esperienza scientifica.

Infatti, l'ICAV, che da solo costituisce il Progetto "Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS", è un programma traslazionale, dalla ricerca di base agli studi preclinici e clinici, indirizzati allo sviluppo di un vaccino preventivo e terapeutico contro l'HIV/AIDS. L'ICAV è nato nel 1998 come controparte dell'Accordo Italia/USA tra ISS e gli NIH – rinnovato a Palazzo Chigi nel 2003 per "lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS". L'ICAV è anche parte dello European HIV/AIDS Prevention Network (EAPN), un consorzio che riunisce specialisti europei nel campo della ricerca sull'HIV/AIDS, mirato allo sviluppo di vaccini e microbici. Molti partecipanti dell'ICAV sono anche parte del Consorzio europeo "AIDS Vaccine Integrated Project" (AVIP) che riunisce 20 centri da sette Paesi (Italia, Francia, Germania, Finlandia, Svezia, Regno Unito e Sudafrica) e si propone di sviluppare e saggiare in fase I quattro nuovi candidati vaccinali sviluppati dall'Italia, Svezia, Finlandia e Germania.

Resoconto attività 2008

Il Programma nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 e finanziato dal Ministero della Salute, è stato coordinato, fino al 2008, dal Centro Nazionale AIDS. Tale Programma ha portato l'Italia all'avanguardia per qualità e importanza delle iniziative intraprese e

per produttività scientifica nel campo. Grazie al Programma nazionale di ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori di alta qualità e inserita nei circuiti internazionali. In particolare, il Programma ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo 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). Ulteriori finanziamenti negli anni successivi non sono pervenuti. 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 2009

Dal 2009, il Programma nazionale di ricerca sull'AIDS sarà coordinato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e l'ISS manterrà la gestione dei fondi.

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 2008

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 2009

È stato completato lo studio del sequenziamento di *Acinetobacter* e di un clone multiresistente di pneumococco. La ricerca continuerà la sua espansione anche attraverso la messa in opera di un nuovo ultrasequenziatore che è in fase di installazione.

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 2008

Nel corso del 2008 sono state ultimate la maggior parte delle attività scientifiche previste dai sei Sottoprogetti nei quali è stato articolato il Programma Oncotecnologico. Tale attività ha portato alla pubblicazione, tra il 2007 e il 2008, di un totale di 65 articoli su riviste scientifiche *peer-reviewed*, di cui circa 30 con IF>5.

In particolare, per quanto riguarda lo studio clinico multicentrico che ha come obiettivo la comparazione tra chemioterapia standard e quella basata sui risultati del test EDR, ovvero sull'impiego di farmaci antineoplastici verso i quali le cellule tumorali abbiano dimostrato *in vitro* un più basso grado di resistenza, alla data del 31/12/2008 il test dell'EDR è stato effettuato

su 254 pazienti ed è risultato interpretabile nell'80% dei casi. Di questi è stato possibile arruolare nello studio circa la metà, ossia 102 pazienti. In base alle proiezioni statistiche effettuate è necessario raggiungere un arruolamento di almeno 200-250 pazienti prima che lo studio possa essere decodificato e valutato in termini di risposta al trattamento, determinato in base a vari parametri.

Una parte dell'attività di ricerca si è focalizzata sullo studio della popolazione cellulare con caratteristiche di staminalità all'interno della massa tumorale. Nel corso del 2008, sono stati pubblicati importanti risultati sia per il carcinoma del polmone, nel quale è stato possibile isolare cellule staminali tumorali, sia per il glioblastoma, tumore per il quale l'analisi delle cellule staminali si è rivelata un valido strumento prognostico. Inoltre, sono stati ottimizzati i modelli murini basati sull'inoculo delle cellule staminali tumorali, per cui sarà possibile non solo seguire la crescita tumorale *in vivo* senza sacrificare l'animale, ma anche valutare l'effetto del microambiente tumorale, grazie allo sviluppo di modelli ortotopici e metastatici.

La disponibilità di cellule staminali di una varietà di tumori solidi e di modelli animali affidabili e innovativi rappresentano una tappa fondamentale per lo sviluppo di terapie antitumorali efficaci ad indurre l'eradicazione di queste cellule, che dovrebbe portare a guarigione. In tale direzione, attraverso analisi genomica, trascrittomica e proteomica, nel corso del 2008 è stato avviato uno studio in *high throughput* volto alla caratterizzazione di tali cellule.

Su un altro fronte del Programma, sono state studiate le attività di una serie di oncogeni e oncosoppressori coinvolti nella resistenza dei tumori alle terapie antitumorali, in modo tale da ottenere informazioni rilevanti sulle strategie terapeutiche più efficaci. Questi studi sono stati affiancati dalla generazione di una serie di modelli sperimentali basati sulla alterazione delle vie del segnale responsabile dell'attività angiogenetica dei tumori. Inoltre sono stati definiti dei nuovi bersagli molecolari verso cui indirizzare la terapia citotossica e anti-angiogenetica attraverso l'impiego di nuovi farmaci molecolari e di strategie basate sull'uso di molecole con attività inibitoria su specifiche molecole di RNA.

Un'ulteriore attività di ricerca è stata indirizzata sull'azione anti-angiogenica e antitumorale degli inibitori delle proteasi dell'HIV, della trascrittasi inversa e di NF-kB, che hanno dimostrato un'elevata attività antitumorale, sia *in vitro* che *in vivo*. Analogamente, è stato dimostrato che la riduzione dell'infiammazione può contribuire in modo significativo a prevenire lo sviluppo tumorale e l'insorgenza di chemio resistenza. In atto, si sta valutando l'efficacia di trattamenti combinati che mirano a bloccare simultaneamente le cellule e il microambiente tumorale, in modo da ottenere un effetto terapeutico sinergico.

Attività programmata 2009

Data l'estrema rilevanza sul piano clinico-terapeutico dei vari filoni di ricerca del Programma e in considerazione degli ottimi risultati finora ottenuti, è auspicabile dare un seguito alle attività scientifiche condotte. A tale proposito è stata presentata all'Organo competente una richiesta di rinnovo, per la quale siamo in attesa di ricevere risposta.

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'ISS.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati allo *European Centre for Disease Prevention and Control* dove vengono commentati insieme con quelli degli altri Paesi europei.

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

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 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 permesso 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 undici realtà locali (Piemonte, Veneto, Trento, Bolzano, Friuli-Venezia Giulia, Modena, Lazio, Liguria, Sassari, Rimini e Catania) 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 stato 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. In data 31/03/2008 (GU n. 175 del 28/07/2008), il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, ha promosso l'attivazione del sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, provvedendo ad aggiungere l'infezione da HIV all'elenco della Classe III delle malattie infettive sottoposte a notifica obbligatoria. Come indicato nel decreto, l'ISS ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare tali dati e di assicurare un pronto ritorno delle informazioni.

Resoconto attività 2008

Dall'inizio dell'epidemia al dicembre 2007, in Italia sono stati notificati 59.106 casi cumulativi di AIDS con un tasso di letalità totale del 59,8%. 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, 24% nel 2007). 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 2007 rispettivamente 43 e 40 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, 26,7% nel 2006-07) mentre quella attribuita a contatti eterosessuali è in aumento (6,6% nel 1991, 43,9% nel 2006-07). I casi pediatrici (età inferiore ai 13 anni) segnalati fino a dicembre 2007 sono stati 765 e hanno mostrato un andamento in diminuzione parallelo a quello dei casi adulti. Il 90,9% 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 20,8% nel 2006-07).

Attività programmata 2009

Nel 2009 proseguirà la 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.

Inoltre, proseguirà lo studio trasversale con la Regione Lombardia sulle nuove diagnosi di infezione da HIV allo scopo di analizzare le caratteristiche socio-demografiche e comportamentali dei soggetti con una nuova diagnosi di infezione da HIV. 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.

Verranno inoltre sviluppati modelli matematici per ricostruire l'incidenza dell'infezione da HIV e per valutare con buona approssimazione le dimensioni dell'epidemia HIV. Inoltre, attraverso l'uso di pacchetti statistici forniti dall'UNAIDS (il *Workbook* e lo *Spectrum*) sarà possibile non solo stimare il numero delle persone infette attualmente viventi in Italia ma anche fare proiezioni di possibili scenari e prevedere l'andamento futuro della epidemia.

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 (RNAOC) 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 *Human Growth Hormone* (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 CSS (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'ISS.

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