ATTI PARLAMENTARI

XVI LEGISLATURA

CAMERA DEI DEPUTATI

Doc. **XXIX**
n. **2**

RELAZIONE

SUL PROGRAMMA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ E SUI RISULTATI DELL'ATTIVITÀ SVOLTA

(Anno 2008)

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

Presentata dal Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali

(SACCONI)

Trasmessa alla Presidenza il 1º ottobre 2009

STABILIMENTI TIPOGRAFICI CARLO COLOMBO

PAGINA BIANCA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2008

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN
09/17

Istituto Superiore di Sanità
Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2008.
2009, ix, 486 p. Rapporti ISTISAN 09/17

La relazione contiene un quadro di riferimento sul contesto organizzativo e normativo dell'attuale assetto dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e ne illustra sinteticamente le sue attività di ricerca, controllo, prevenzione, consulenza e formazione suddivise per Dipartimenti (e relativi Reparti), Centri e Servizi. Segue una panoramica sulle attività coordinate dall'ISS a livello nazionale e internazionale con una sintesi programmatica per il 2009. A conclusione si riportano in elenco le pubblicazioni prodotte nel 2008.

Parole chiave: Istituto Superiore di Sanità, Relazioni annuali, Sanità pubblica

Istituto Superiore di Sanità
Report of the Istituto Superiore di Sanità on the activities carried out in 2008.
2009, ix, 486 p. Rapporti ISTISAN 09/17 (in Italian)

The document contains an overview of the present structure and rules of the Istituto Superiore di Sanità (ISS, the National Institute of Health in Italy). A brief report of its research, control, prevention, advice and training activities is given for each Department (and Unit), Centre and Service. A synthesis of national and international activities coordinated by the ISS follows with hints to 2009 programmes. Finally, a list of publications produced in 2008 is included.

Key words: Annual reports, Istituto Superiore di Sanità, Public health

Questa relazione è stata realizzata con la preziosa collaborazione di Cristina D'Addazio, Fabiola Giuliano (Presidenza) e Paolo Roazzi (Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali).

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:
Istituto Superiore di Sanità. *Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2008.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/17).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani* e *Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© *Istituto Superiore di Sanità 2009*

INDICE

Lista degli acronimi IX

Prefazione XI

Parte 1
QUADRO DI RIFERIMENTO 1

Evoluzione organizzativa dell'Istituto 3
Profilo storico 3
Struttura organizzativa 4
Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo 5
L'Istituto Superiore di Sanità: dalla sanità alla salute 9
Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale 9
Accordi di collaborazione 16
Politica della ricerca in ISS 16
Attività di controllo, prevenzione, consulenza 22
Attività di formazione 26
Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica 36
Attività internazionali 39

Parte 2
ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI 47

Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria 49
Reparto Ambiente e traumi 51
Reparto Antiparassitari 51
Reparto Bioelementi e salute 51
Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale 51
Reparto Chimica tossicologica 52
Reparto Epidemiologia ambientale 52
Reparto Epidemiologia molecolare 52
Reparto Esposizione e rischio da materiali 53
Reparto Igiene dell'aria 53
Reparto Igiene delle acque interne 53
Reparto Igiene degli ambienti di vita 54
Reparto Meccanismi di tossicità 54
Reparto Qualità ambientale ed ittiocoltura 55
Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione 55
Reparto Sostanze e preparati pericolosi 55
Reparto Suolo e rifiuti 56
Reparto Tossicologia genetica 56

Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze 57
Reparto Applicazioni cliniche delle terapie biologiche 59
Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative 60
Reparto Clinica diagnostica e terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale 62
Reparto Imaging molecolare e cellulare 64
Reparto Immunoregolazione 65
Reparto Immunoterapia sperimentale 68
Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso 69

Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare ... 71
Reparto Neurobiologia molecolare ... 73
Reparto Neurologia sperimentale ... 75
Reparto Neuroscienze comportamentali ... 77
Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia ... 78
Reparto Terapia genica e cellulare ... 80

Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare ... 81
Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica ... 82
Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche ... 82
Reparto Cellule staminali ed endotelio ... 83
Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi ... 84
Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche ... 85
Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate ... 86
Reparto Lipidi ed arteriosclerosi ... 86
Reparto Metodologie trasfusionali ... 86
Reparto Oncologia medica ... 88
Reparto Oncologia molecolare ... 89

Dipartimento del Farmaco ... 90
Reparto Farmaci antitumorali ... 95
Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping ... 97
Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali ... 97
Reparto Farmacologia biochimica e unità di coordinamento dell'attività di consulenza tecnico-scientifica ... 99
Reparto Farmacologia dei processi degenerativi e dell'invecchiamento ... 100
Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale ... 101
Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus ... 101
Reparto Farmacologia molecolare e cellulare ... 102
Reparto Farmacologia per la salute del bambino e della donna ... 103
Reparto Farmacologia pre-clinica ... 104
Reparto Farmacopea e qualità dei medicinali ... 104
Reparto Medicine complementari, naturali e tradizionali. Sicurezza dei prodotti cosmetici ... 105
Reparto Qualità dei farmaci di origine chimica ... 106
Reparto Ricerca clinica e farmacologia sperimentale ... 107

Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate ... 108
Reparto Epatiti virali ... 109
Reparto Epidemiologia ... 109
Reparto Immunità antinfettiva ... 109
Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche ... 110
Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche ... 110
Reparto Malattie immunomediate ... 110
Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali ... 110
Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale ... 110
Reparto Malattie virali e vaccini attenuati ... 110
Reparto Malattie virali e vaccini inattivati ... 110
Reparto Micosi superficiali e sistemiche ... 110
Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica) ... 111
Reparto Prodotti biologici ... 111
Reparto Vaccini batterici ... 111

Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare ... 112
Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica ... 116
Reparto Alimentazione ... 117
Reparto Alimentazione, nutrizione e salute ... 117
Reparto Contaminanti chimici negli alimenti ... 117
Reparto Dietetica ... 118
Reparto Invecchiamento legato all'alimentazione ... 118
Reparto Malattie da prioni e patologia comparata delle malattie infettive emergenti degli animali ... 118
Reparto Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana ... 119
Reparto Microrganismi e tecnologie alimentari ... 119
Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina ... 119

Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti ... 120
Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche ... 120
Reparto Tossicologia alimentare e veterinaria ... 120
Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti ... 121
Reparto Zoonosi virali ... 121

Dipartimento di Tecnologie e salute ... 122
Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti e fisica biomedica ... 126
Reparto Bioingegneria cardiovascolare ... 127
Reparto Biomateriali e biosistemi ... 127
Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative ... 127
Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti ... 128
Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute ... 128
Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali ... 129
Reparto Modelli di sistemi complessi ed applicazioni alla stima dei rischi ... 129
Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale ... 129
Reparto Radiazioni non ionizzanti ... 130
Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute ... 130
Reparto Ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali ... 130
Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche ... 131

Centro nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS ... 132
Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo ... 136
Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia ... 136
Reparto Patogenesi dei retrovirus ... 137
Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani ... 137
Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione) ... 138

Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute ... 139
Reparto Epidemiologia clinica e linee guida ... 152
Reparto Epidemiologia dei tumori ... 154
Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari ... 156
Reparto Epidemiologia delle malattie infettive ... 158
Reparto Epidemiologia genetica ... 161
Reparto Farmacoepidemiologia ... 162
Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva ... 168
Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti ... 169
Reparto Salute mentale ... 179
Ufficio di Statistica ... 183

Centro nazionale delle sostanze chimiche ... 189
Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio ... 191
Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele ... 192
Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche ... 193

Centro nazionale per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici ... 195
Reparto Prodotti biologici ... 197
Reparto Vaccini batterici ... 198
Reparto Vaccini virali ... 199

Centro Nazionale Sangue ... 201
Area comunicazione e formazione ... 205
Area giuridico-amministrativa ... 205
Area sanitaria ... 206

Centro Nazionale Trapianti ... 207
Area analisi e valutazione statistiche ... 209
Area medica ... 210
Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali ... 210
Area sistema informativo trapianti ... 210

Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale ... 211
Settore Biologico ... 214
Settore Sperimentazione animale ... 214

Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali 216
Settore I - Informatica 223
Settore II - Documentazione 224
Settore III - Biblioteca 224
Settore IV - Attività Editoriali 224

Uffici della Presidenza 226
Segreteria del Presidente 226
Ufficio per le Relazioni Esterne 228
Ufficio Stampa 236
Ufficio organi collegiali 237
Unità di bioetica 238

Direzione Generale 239
Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali 241
Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche 262

Parte 3
PROGETTI SPECIALI 273

Accordo di collaborazione Italia-USA 275
Malattie rare 275
Oncologia 276
Malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica 278
Progetti tra Istituto Superiore di Sanità e *National Institutes of Health* 279
Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS 280
AIDS *Vaccine Integrated Project* (AVIP) 282
Archivi sostanze e preparati pericolosi 285
Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale 287
Attività ispettiva ad officine farmaceutiche per la verifica delle Buone Pratiche di Fabbricazione delle specialità medicinali, delle materie prime e degli eccipienti ad uso farmaceutico 290
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I 293
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia 295
Controllo dei dispositivi medici 297
Elaborazione di un modello per l'istituzione del Registro Nazionale degli interventi di protesi d'anca 298
Establishment of quality assurance for detection of highly pathogenic bacteria of potential bioterrorism risk 300
European AIDS Treatment Network (NEAT) 300
European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases (EDCTP) 302
Incidenti in ambienti di civile abitazione 303
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali 305
Lotta al doping sportivo 312
Organismo di valutazione e accreditamento 313
Osservatorio nazionale per il monitoraggio della iodoprofilassi in Italia 316
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga 319
Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie 321
Potenziamento della rete di sorveglianza virologica dell'influenza umana e del network per l'implementazione della diagnostica delle polmoniti virali 323
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta 325
Prodotti fitosanitari 326
Progetto europeo: strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla (NeuroproMiSe) 327
Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS 329
Programma nazionale per la sorveglianza delle infezioni batteriche gravi in ambito comunitario e ospedaliero 331
Programma Oncotecnologico 332
Registro nazionale AIDS (RAIDS) 334
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita 336
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori 339

Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC) 341
Registro nazionale della legionellosi 344
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate 346
Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime 349
Registro nazionale gemelli 350
Registro nazionale malattie rare 354
Progetto SARS 356
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) 357
Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA) 360
Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo 362
Sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS 364
Studio sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli esiti delle tecniche di procreazione medicalmente assistita 366
Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, *knock-out* e transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario 367
Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net) 369
Trial clinici di fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir 370
Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio 372
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiochirurgia 373
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti 374
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 376
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini 379

Parte 4
ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI 383

Articoli di rivista 385
Monografie e contributi in monografie 442
Rapporti tecnici 447
Atti di congresso 456

PAGINA BIANCA

LISTA DEGLI ACRONIMI

Dipartimenti	
AMPP	Ambiente e connessa prevenzione primaria
BCN	Biologia cellulare e neuroscienze
EOMM	Ematologia, oncologia e medicina molecolare
FARM	Farmaco
MIPI	Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate
SPVSA	Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare
TES	Tecnologie e salute
Centri	
CNAIDS	Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro l'HIV/AIDS
CNE (o CNESPS)	Centro Nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute
CRIVIB	Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici
CSC	Centro nazionale sostanze chimiche
CNS	Centro Nazionale Sangue
CNT	Centro Nazionale Trapianti
Servizi	
SBGSA	Servizio biologico per la gestione della sperimentazione animale
SIDBAE	Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali
URE	Ufficio per le Relazioni Esterne

PAGINA BIANCA

PREFAZIONE

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

L'anno 2008 vede l'Istituto emergere nei ruoli tradizionali di promozione delle attività di ricerca e di sperimentazione, nella sempre maggiore incidenza delle funzioni di controllo, vigilanza, certificazione e nelle iniziative di formazione, suo terzo pilastro.

Ricerca, innanzitutto. Attuata attraverso programmi di studio e sperimentazioni cliniche effettuate in collaborazione con gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e le Aziende Ospedaliere, essa è attestata dalle circa 950 pubblicazioni ospitate da riviste scientifiche di prestigio, tra cui *Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Science*. La ricerca scientifica è al centro della missione dell'Istituto, è il suo cuore e batte al ritmo delle collaborazioni estere e dei riconoscimenti ottenuti in ambito internazionale, tra i quali l'accordo con i *National Institutes of Health* (NIH) americani, il primo del genere ad essere siglato con un istituto americano. Ma è anche una ricerca saldamente radicata al tessuto connettivo del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), del quale l'Istituto, in qualità di organo tecnico-scientifico, valuta gli esiti delle applicazioni terapeutiche in modo da stimolare la qualità nei servizi sanitari. È, infine, una ricerca ricca e articolata che apre il suo ventaglio a una molteplicità di collaborazioni con enti e istituzioni private nelle aree di eccellenza proprie dell'Istituto: la lotta all'AIDS, la ricerca contro il cancro, lo studio delle cellule staminali, la lotta alle malattie infettive, la malattia di Creutzfeldt-Jakob, il mantenimento e lo sviluppo delle reti epidemiologiche e di sicurezza alimentare e ambientale.

L'attività dell'ISS, molteplice e variegata, è distribuita in sette Dipartimenti e quattro Centri Nazionali che si occupano della salute a trecentosessanta gradi: dagli aspetti biomedici a quelli ambientali ed epidemiologici. I sette Dipartimenti sono strutture tecnico-scientifiche che realizzano, gestiscono e sviluppano attività omogenee di ricerca, controllo, consulenza e formazione nel quadro delle funzioni istituzionali attribuite all'Istituto e in conformità ai suoi obiettivi programmatici. Articolati a loro volta in Reparti, essi sono: Ambiente e connessa prevenzione primaria; Biologia cellulare e neuroscienze; Ematologia, oncologia e medicina molecolare; Farmaco; Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate; Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare; Tecnologie e salute. Ad essi si aggiungono quattro Centri: il Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS, il Centro Nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, il Centro Nazionale delle sostanze chimiche, il Centro Nazionale per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici. Anch'essi articolati in Reparti, sono strutture tecnico-scientifiche che, come i Dipartimenti, realizzano, gestiscono e sviluppano attività di ricerca, controllo, consulenza e formazione, anche a carattere interdipartimentale, con funzione di coordinamento con le istituzioni esterne. Vanno inoltre menzionati il Centro Nazionale Trapianti, una struttura autonoma che coordina tutte le attività di donazione, prelievo e trapianto effettuate a livello nazionale, e il Centro Nazionale Sangue, struttura finalizzata al raggiungimento degli obiettivi di autosufficienza nazionale e al supporto per il coordinamento delle attività trasfusionali sul territorio nazionale.

La presentazione dei dati relativi all'attività 2008 rispecchia la varietà e la ricchezza delle competenze delle varie strutture scientifiche dell'Istituto.

PAGINA BIANCA

PARTE 1
Quadro di riferimento

PAGINA BIANCA

EVOLUZIONE ORGANIZZATIVA DELL'ISTITUTO

Profilo storico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

tecnologo, indispensabile per accrescere i livelli di efficacia dei compiti di supporto affidati ai servizi tecnici.

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

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

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

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

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

Il regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina di lavoro dei dipendenti dell'ISS (decreto del Presidente dell'ISS 24/01/2003) detta, come principi generali, fra gli altri, la funzionalità rispetto ai compiti e ai programmi di attività, per il perseguimento degli obiettivi di efficienza, efficacia ed economicità; l'ampia flessibilità, garantendo adeguati margini alle determinazioni operative relative all'organizzazione degli uffici e alla gestione dei rapporti di lavoro; la rispondenza dell'azione amministrativa al pubblico interesse; il collegamento delle attività delle strutture organizzative; la garanzia dell'imparzialità e della trasparenza dell'azione amministrativa; la separazione delle funzioni di indirizzo politico dalle funzioni di gestione; la garanzia della libertà di ricerca dei ricercatori e tecnologi dell'Istituto; la garanzia della non ingerenza della dirigenza amministrativa nella gestione della ricerca; la tutela della libertà e dell'attività sindacale nelle forme previste dalle disposizioni normative in materia.

Struttura organizzativa

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

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

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

Un elemento propulsivo della visibilità dell'Istituto in un contesto di azione nazionale e internazionale è costituito dalle funzioni di staff alla Presidenza rivolte alla comunicazione istituzionale sia sul fronte delle attività culturali e di cooperazione tecnico-scientifica (Ufficio relazioni esterne) sia sul piano dell'informazione ai mezzi di comunicazione sociale (Ufficio stampa). Anche sul versante della comunicazione agli operatori esterni l'Istituto si è voluto dotare di una struttura in grado di assicurare la massima trasparenza e fluidità dei flussi informativi nei confronti di tutti i soggetti che vengono in contatto con l'attività dell'Ente (Ufficio relazioni con il pubblico).

Altro settore portante della nuova intelaiatura funzionale dell'ISS è rappresentato dall'attività di verifica degli atti di gestione tecnico-scientifica e amministrativa rispetto a quelli di indirizzo, attraverso analisi degli obiettivi prescelti in rapporto alle risorse assegnate e in base alla predisposizione di indicatori di qualità dell'azione amministrativa (Servizio valutazione e controllo strategico in raccordo con Ufficio programmazione e controllo di gestione).

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

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

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

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

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

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

Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo

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

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

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

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

- garantire a tutti l'equità del sistema, la qualità, l'efficienza e la trasparenza anche con la comunicazione corretta e adeguata;
- evidenziare le disuguaglianze e le iniquità e promuovere le azioni correttive e migliorative;
- collaborare con le Regioni per valutare le realtà sanitarie e per migliorarle;
- tracciare le linee dell'innovazione e del cambiamento e fronteggiare i grandi pericoli che minacciano la salute pubblica.

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

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

- Decreto Presidente ISS 16 settembre 2004: Regolamento concernente le modalità di funzionamento dell'Ufficio per le relazioni con il pubblico presso l'Istituto Superiore di Sanità
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 234 del 5 ottobre 2004);
- Decreto Presidente ISS 31 marzo 2005: Modifica del decreto 3 ottobre 2002, concernente il regolamento recante norme per il reclutamento del personale dell'Istituto Superiore di Sanità e sulle modalità di conferimento degli incarichi e delle borse di studio
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 82 del 9 aprile 2005);
- Decreto Presidente ISS 9 novembre 2005: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto Superiore di Sanità, con l'istituzione del "Centro nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS"
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 271 del 21 novembre 2005);
- Decreto Ministero della Salute 26 aprile 2007: Istituzione del Centro Nazionale Sangue
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 145 del 25 giugno 2007);
- Decreto Presidente ISS 17 luglio 2007: Regolamento per il trattamento dei dati sensibili e giudiziari dell'Istituto Superiore di Sanità
  (*Gazzetta Ufficiale – Supplemento Ordinario* n. 197 del 25 agosto 2007);
- Decreto Presidente ISS 18 settembre 2007: Regolamento in materia di diritto di accesso ai documenti amministrativi
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 250 del 26 ottobre 2007);
- Decreto Ministero della Salute 22 novembre 2007: Piano di attività e utilizzo delle risorse finanziarie di cui all'articolo 5-bis del Decreto Legge 15 febbraio 2007, n. 10, convertito in legge, con modificazioni, dalla Legge 6 aprile 2007, n. 46, riguardante gli adempimenti previsti dal regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), recante l'istituzione del "Centro nazionale delle sostanze chimiche – CSC" (art. 5)
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 12 del 15 gennaio 2008);
- Decreto Presidente ISS 30 novembre 2007: Modifiche e integrazioni al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto Superiore di Sanità, con l'istituzione del "Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare" (articolo unico, comma 1) e l'istituzione del "Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici" (articolo unico, comma 2)
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 296 del 21 dicembre 2007).
- Decreto Presidente ISS 9 gennaio 2008: Modifica al decreto 30 dicembre 2005, recante: "Modifica dell'allegato A al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto superiore di sanità", con la determinazione delle dotazioni organiche dell'ISS
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 21 del 25 gennaio 2008).
- DPR 29 dicembre 2007: Autorizzazione alla stabilizzazione del personale non dirigenziale in servizio a tempo determinato, a norma dell'articolo 1, comma 519, della legge n. 296 del 2006, con l'autorizzazione alle stabilizzazioni mediante assunzione a tempo indeterminato
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 44 del 21 febbraio 2008).

- Decreto Presidente ISS 26 giugno 2008: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003 recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto superiore di sanità, con l'istituzione del Centro nazionale malattie rare (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 157 del 7 luglio 2008).
- Decreto Presidente ISS 15 luglio 2008: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l'organnizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti, con l'istituzione dell'Organismo di valutazione ed accreditamento (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 179 dell'1 agosto 2008).

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

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

Gli obiettivi principali del Programma consistono in:

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

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

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

Per quanto riguarda il terzo obiettivo, infine, saranno compiuti interventi ai fini dello scambio di conoscenze e pratiche ottimali nei settori ai quali la Comunità può apportare un reale plusvalore mediante la condivisione delle competenze di diversi paesi, come nel caso delle malattie rare o per quanto concerne i problemi transfrontalieri connessi alla cooperazione tra sistemi sanitari. Gli scambi riguarderanno anche gli aspetti sanitari legati al genere e la salute dei bambini. Saranno inoltre trattate altre problematiche di interesse comune per tutti gli Stati membri, come la salute mentale. Il terzo obiettivo comprenderà, infine, interventi atti ad estendere un sistema comunitario di vigilanza sanitaria e a mettere a punto indicatori e strumenti, nonché sistemi di divulgazione delle informazioni ai cittadini in forma comprensibile e facilmente consultabile, ad esempio attraverso il portale della salute.

L'Istituto Superiore di Sanità: dalla sanità alla salute

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

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

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

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

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

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

Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale

Il Piano Sanitario Nazionale (PSN) 2006-2008 tiene in grande conto il fatto che la tutela della salute e della sanità pubblica non è più il frutto di un'azione solamente nazionale, bensì di un'azione sinergica operata fra i vari Stati dell'Unione Europea, anche attraverso le Organizzazioni internazionali e intergovernative, nonché l'aumentata responsabilità delle Regioni nell'attuare i principi generali dettati dal Governo in materia di salute pubblica.

Il PSN vuole porre al centro di tutto il sistema il cittadino e il suo diritto al benessere attraverso la concretizzazione di 12 grandi obiettivi di salute:

1. La salute nelle prime fasi di vita, infanzia e adolescenza;
2. Le grandi patologie: tumori, malattie cardiovascolari, diabete e malattie respiratorie;
3. La non autosufficienza: anziani e disabili;
4. La tutela della salute mentale;
5. Le dipendenze connesse a particolari stili di vita;
6. Il sostegno alle famiglie;
7. Gli interventi in materia di salute degli immigrati e delle fasce sociali marginali;
8. Il controllo delle malattie diffusive e la sorveglianza sindromica;
9. La sicurezza alimentare e la nutrizione;
10. La sanità veterinaria;
11. La tutela della salute e sicurezza nei luoghi di lavoro;
12. Ambiente e salute.

Per raggiungere tali obiettivi l'SSN, di cui l'ISS è organo tecnico-scientifico, si avvarrà di strategie menzionate nel nuovo PSN: l'ISS entra a pieno titolo, attraverso la sua attività di ricerca e controllo, nel conseguimento di tali strategie.

I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), la cui attuazione era stata al primo punto degli obiettivi del PSN 2003-2005, diventano oggi un requisito necessario e imprescindibile dell'SSN per il raggiungimento di un adeguato livello qualitativo e di efficienza in tutte le prestazione sanitarie erogate dal servizio pubblico.

Sulla piena attuazione dei LEA, l'ISS offre un impegno sia sugli studi utili a definire livelli "appropriati" ed equi, che sul disegno di sistemi di indicatori sanitari, elementi costitutivi del necessario sistema di monitoraggio e valutazione dell'applicazione appropriata ed equa dei LEA.

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) ha avviato da tempo un ventaglio di attività di ricerca applicata su aree strategiche per permettere a Regioni e Aziende di applicare e monitorare i LEA: i modelli di sistemi integrati di indicatori sanitari di assistenza, insieme a numerosi studi sugli esiti dell'assistenza, correlati da attività sulla verifica di qualità dell'assistenza sanitaria, forniranno ai servizi sanitari utili indicazioni tecniche, sviluppate anche in un contesto di collaborazione internazionale con centri di eccellenza quali la *Mac Mastern University* del Canada e la *Jefferson University* di Philadelphia.

Per quanto riguarda l'integrazione delle reti assistenziali occorre sottolineare lo stretto collegamento tra l'ISS e gli IRCCS e le Università per la costruzione di reti e centri di eccellenza: le nuove bioterapie antitumorali e l'AIDS, la post-genomica, le malattie rare sono solo alcuni esempi del vantaggio della simbiosi esistente tra ricerca e assistenza. La costituzione di centri di eccellenza nelle strutture sanitarie periferiche apre la possibilità di estendere la missione dell'Istituto a tante componenti scientifiche fondamentali non necessariamente disponibili intramenia: il modello dei *Collaborating Centers* della Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO) può esserne un esempio; l'Istituto già da tempo sostiene e finanzia progetti collaborativi di ricerca di base e applicata con centri di eccellenza non soltanto accademici ma anche inseriti nel tessuto delle strutture sanitarie regionali, spesso in collegamento con altri Paesi europei. Inoltre, i servizi di urgenza e di emergenza sono di particolare interesse per l'ISS, non solo per il loro potenziale informativo già utilizzato dal CNESPS per la rilevazione di incidenti stradali e domestici, dei suicidi e degli episodi di violenza, ma anche per le recenti attività di ricerca applicata sul terrorismo chimico e biologico che vede il Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate (MIPI) in prima linea.

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) si propone quale strumento epidemiologico per definire prevalenza/incidenza di malattie rare e la loro distribuzione sul territorio anche attraverso l'integrazione con altri flussi informativi (es. schede di dimissione ospedaliere e i certificati di assistenza al parto). Altri obiettivi sono: identificare possibili fattori di rischio; supportare la ricerca clinica; valutare i tempi di latenza tra l'esordio della sintomatologia e la diagnosi; promuovere il confronto tra gli operatori sanitari per la definizione dei criteri diagnostici. Il Registro ha previsto per il prossimo triennio lo sviluppo di sistemi informatici per la raccolta massiva di dati dai Presidi e dai Centri di Riferimento Regionali, attraverso l'aggiornamento del software per l'invio di dati mediante la rete web. I dati epidemiologici forniti dall'attività dell'RNMR saranno utilizzati al fine di ottenere indicatori dello stato di salute della popolazione italiana.

Lo studio per la valutazione degli esiti degli interventi di trapianto di organi effettuati nei centri trapianto italiani si propone di affiancare alla semplice valutazione della sopravvivenza dell'organo e del paziente il peso del *case-mix* e di altri indicatori dell'efficienza del centro di trapianto. Ovviamente queste valutazioni devono essere effettuate per ogni tipologia di organo trapiantato e per ogni centro di trapianto.

Per quanto riguarda il dolore e la sofferenza nei percorsi di cura e l'umanizzazione dell'ospedale, nonché per quanto riguarda la rete assistenziale per le cure palliative l'ISS è coinvolto con progetti su cure palliative e nuovi approcci farmacologici per il controllo del dolore acuto e cronico.

La promozione della ricerca sanitaria è proprio una delle funzioni istituzionali dell'ISS: dalla ricerca di base a quella applicata, dalla ricerca sulla diagnostica a quella sulla terapia, con un particolare riguardo alla ricerca applicata alla prevenzione, filone privilegiato nell'attività dei ricercatori dell'Istituto. Tutti i Dipartimenti e i Centri sono fortemente impegnati su questo obiettivo. Le attività sono sinteticamente descritte nella Relazione: a titolo di esempio occorre menzionare la ricerca su tumori e cellule staminali, effettuata prevalentemente dal Dipartimento di Ematologia, oncologia, e medicina molecolare, quella sui nuovi vaccini, svolta soprattutto dal Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate, sul vaccino HIV, oggetto fondamentale delle ricerche del Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro AIDS/HIV (CNAIDS), la ricerca sulla genomica avanzata, prevalente nel Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze (BCN).

Per quanto riguarda le politiche per la qualificazione delle risorse umane dell'SSN l'ISS sta portando avanti il grande progetto della creazione di una scuola di sanità pubblica virtuale; l'Ufficio per le Relazioni Esterne (URE) applicherà i principi e le metodologie di accreditamento istituzionale all'intero piano formativo dell'ISS, curandone il mantenimento certificativo secondo le norme ISO e secondo le indicazioni vincolanti emanate dalla commissione nazionale Educazione Continua in Medicina (ECM). La formazione a distanza diventerà l'elemento prioritario e fondamentale caratterizzante l'attività specifica dell'URE. A tale scopo, verrà potenziata e pienamente sviluppata la nuova piattaforma basata su sistemi *open source*. Verranno attivate le procedure di collaborazione istituzionale con qualificate strutture accademiche che permetteranno il riconoscimento universitario dei curricula formativi dell'ISS. Continueranno le attività specifiche commissionate dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali in tema di bioterrorismo, comunicazione interpersonale, diabetologia; l'URE fornirà anche supporto e assistenza ad altri centri di responsabilità interni: verrà continuata la collaborazione con i centri di responsabilità proponenti eventi istituzionali, garantendo il loro accreditamento nel quadro delle previsioni della commissione nazionale ECM e del manuale di certificazione adottato dall'ISS. L'impegno di formazione è altresì delegato a ciascun Dipartimento e Centro e vedrà un grande sviluppo nell'offerta formativa in aree specialistiche della salute: la formazione è infatti compito istituzionale dell'ISS, anche perché permette un utile e veloce trasferimento delle conoscenze scientifiche nell'offerta di salute ai cittadini.

La politica del farmaco è tematica rilevante per il Dipartimento del Farmaco (FARM), anche attraverso lo stretto contatto che l'Istituto ha con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Le attività di consulenza di natura prettamente tecnico-scientifica sono generalmente svolte dall'ISS su mandato del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'AIFA e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti il Dipartimento del Farmaco esegue la valutazione dei dossier registrativi per quanto attiene qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e alle norme di mutuo riconoscimento.

L'Istituto è inoltre impegnato in una intensa attività di formazione degli operatori sanitari su farmaci e terapie; partecipa alla messa a punto di linee guida e protocolli terapeutici e svolge studi su qualità della vita e farmacoeconomia.

Per quanto riguarda i progetti di ricerca, sia clinica che di base, il FARM sviluppa, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, con l'AIFA e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica. Questa attività

viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, università, aziende sanitarie e ospedali, società scientifiche, enti di ricerca pubblici e privati) e internazionali in modo da creare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali l'Istituto potrà fornire servizi di supporto e coordinamento.

Il Dipartimento di Tecnologie e salute (TES) insieme a quello di Ambiente e connessa prevenzione primaria (AMPP) si occupano di dispositivi medici come oggetto sia di numerosi progetti di ricerca che di attività di controllo.

Una parte consistente delle attività dell'ISS presenta ricadute orizzontali sugli obiettivi previsti dal PSN. Si tratta di ricerche di base, propedeutiche ed essenziali per una qualificata risposta ai problemi di salute, ma anche di una gran quantità di attività di servizio riconducibili a funzioni regolatorie permanenti, che non devono essere necessariamente oggetto di programmi a breve termine di politica sanitaria. Infine vi sono tematiche ambientali, di rischio fisico e di rischio chimico, che vedono l'Istituto interagire con numerosi settori non sanitari del Paese (dall'industria all'ambiente, dagli interni ai trasporti, dal *welfare* all'istruzione e ricerca). Senza dimenticare il ruolo internazionale ed europeo che l'Istituto svolge che è documentato da molte forme di collaborazione e cooperazione scientifica.

Senza pretendere quindi un'esaustiva menzione della considerevole mole di attività di ricerca e servizi che svolge ogni anno l'Istituto, appare opportuno segnalare alcune linee che sono direttamente in relazione al PSN.

- *Obiettivo 1*
  La salute nelle prime fasi di vita, infanzia e adolescenza è un argomento di grande impatto sociale e affettivo trattato dall'Istituto nelle sue più diverse sfaccettature (promozione dell'allattamento al seno, determinanti genetiche e ambientali delle nascite pretermine, studio epidemiologico Hera sul rischio di morte per cause improvvise o maldefinite durante i primi due anni di vita, promozione della salute mentale nella scuola, studio multicentrico sulle reazioni avverse a farmaci in pediatria, sperimentazione e valutazione sul campo di modelli operativi di corsi di accompagnamento alla nascita e incontri in puerperio, indagine campionaria sugli esiti della gravidanza e parto riguardo la salute delle donne e del/la bambino/a, indagine campionaria su conoscenze, attitudini e comportamenti degli/lle adolescenti riguardo la salute riproduttiva).
  L'Istituto svolge attività di sostegno alla famiglia anche attraverso l'attivazione del Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della Legge 40/2004 (art. n. 11 e 15) e attraverso il progetto di promozione dell'allattamento materno.

- *Obiettivo 2*
  Per quanto riguarda le grandi patologie: tumori, malattie cardiovascolari, diabete e malattie respiratorie, l'ISS è naturalmente in prima linea con i suoi numerosi progetti di ricerca focalizzati sulla prevenzione, sulla diagnosi e sul trattamento di tali patologie. Gran parte dell'attività dei Dipartimenti di EOMM e di BCN è dedicata allo studio dei tumori e delle metodologie innovative per il loro trattamento, insieme alle attività del CNESPS, che si occupa dell'epidemiologia e dei registri dei tumori in Italia e in Europa.
  La crescente dimensione del problema e la consapevolezza che un attento follow-up e un trattamento efficace possono migliorare lo stato di salute delle persone con diabete hanno indotto il Ministero della Salute a inserire il diabete fra le quattro priorità sanitarie nazionali su cui concentrare le attività del Piano nazionale di prevenzione attiva.

Nell'ambito di tale attività è stato avviato il progetto IGEA per l'attuazione di programmi di *disease management* per la patologia diabetica.
È attivo in Istituto il "Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori" con 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. Focus del progetto è anche l'applicazione della carta del rischio e del punteggio individuale nella pratica clinica da parte degli MMG, dei centri di medicina preventiva, dei centri trasfusionali e valutazione del loro utilizzo e applicazione.
Il Progetto CUORE – Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiovascolari si articola in differenti linee di ricerca i cui fini sono: stimare incidenza, prevalenza, letalità, sopravvivenza, utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche per le malattie cardiovascolari; descrivere la distribuzione dei fattori di rischio e le condizioni a rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, obesità, sindrome metabolica); aggiornare il rischio cardiovascolare della popolazione italiana; valutare il ruolo dei classici e dei nuovi fattori di rischio nella predizione delle malattie cardiovascolari (attività fisica, fattori socioeconomici, proteina C reattiva fattori infiammatori); applicazione della carta del rischio e del punteggio individuale nella pratica clinica e valutazione del loro utilizzo e applicazione.
Il Dipartimento di MIPI, infine, si occupa dei vari aspetti delle malattie infettive respiratorie, inclusi quelli legati ai disordini immunologici e alle emergenze da virus respiratori.

- *Obiettivo 3*
  La tematica della non autosufficienza è trattata dall'ISS attraverso numerosi progetti rivolti alla cura dell'anziano o alla terapia di malattie disabilitanti (Alzheimer, Parkinson).

- *Obiettivo 4*
  Per quanto riguarda la tutela della salute mentale l'ISS è pienamente coinvolto attraverso l'attivazione di progetti gestionali per le patologie psichiatriche a maggiore impatto sociale, anche con il coinvolgimento del volontariato.

- *Obiettivo 5*
  Le dipendenze connesse a particolari stili di vita sono il tema principale dell'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga gestito dal Dipartimento del Farmaco in collaborazione con il CNESPS. L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN e raccomandate dalla WHO e dall'UE. Con il progetto 9 sulla promozione degli stili di vita salutari, il PSN 2002-2004 si era proposto di favorire l'adozione di comportamenti e stili di vita in grado di promuovere la salute e di sostenere la diffusione di attività di controllo e di riduzione dei fattori di rischio attraverso azioni concernenti, fra l'altro, il fumo e l'alcol.
  L'Osservatorio in questi anni ha:
  - attivato un Telefono Verde su Fumo e Alcol e un sito web;
  - prodotto le "Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo";
  - attuato una rete di centri per la disassuefazione;
  - effettuato il monitoraggio della comunicazione su fumo, alcol e droga;
  - costituito un network nazionale per la rilevazione delle attività regionali e locali dedicate al monitoraggio e alla valutazione nel settore dell'alcol;

- effettuato una campagna di educazione/informazione/sensibilizzazione sulla popolazione generale e su target specifici considerati "sensibili" (giovani al di sotto dei 15 anni di età, donne in gravidanza).

Le attività dell'Osservatorio hanno ottenuto un favorevole impatto sia negli operatori sanitari, sia nei mezzi di comunicazione.

- *Obiettivo 6*
  Tale obiettivo non trova finora oggettivamente linee di ricerca mirate sostenute in ISS, anche se l'azione indirizzata ad altri obiettivi del PSN potrebbe essere propedeutica o di supporto all'attuazione dell'obiettivo del sostegno alle famiglie.
- *Obiettivo 7*
  Gli interventi in materia di salute degli immigrati e delle fasce sociali marginali sono oggetto di studi anche con riferimento alle malattie a trasmissione sessuale (MST), in particolare ai cambiamenti degli agenti eziologici, alle patologie emergenti, ai nuovi vaccini.
- *Obiettivo 8*
  Davvero notevole l'apporto dell'ISS per il controllo delle malattie diffusive e la sorveglianza sindromica. L'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita rappresenta attualmente in Italia la principale priorità in tema di malattie prevenibili da vaccino. L'eliminazione di queste malattie si inserisce in un contesto globale, in cui quattro delle sei regioni WHO hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione del morbillo (Americhe, Europa, Mediterraneo Orientale e Pacifico Occidentale), e due regioni hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione della rosolia congenita (Americhe, Europa). In particolare, la regione europea della WHO prevede di certificare l'eliminazione di entrambe le malattie entro l'anno 2010. Per quanto riguarda la componente epidemiologica, il monitoraggio delle azioni del Piano Nazionale Eradicazione Morbillo sarà quindi basato sia sulla valutazione delle coperture vaccinali nazionali e per regione, sia sulla sorveglianza del morbillo e della rosolia in gravidanza e congenita attraverso l'integrazione dei dati provenienti dalle diverse fonti. Il monitoraggio di queste attività rappresenterà una componente fondamentale del cammino verso l'eliminazione, perché consentirà di documentare i progressi svolti, individuare le criticità e orientare in corso d'opera le azioni da intraprendere.
  I recenti episodi di allarme causati da malattie trasmissibili emergenti, come la Sindrome Acuta Respiratoria Severa (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS), il rischio di pandemie dovute all'insorgenza di nuovi ceppi di virus influenzali, nonché i timori legati a episodi di terrorismo da agenti biologici, chimici e fisici, hanno evidenziato, a livello internazionale, la necessità di realizzare sistemi di sorveglianza e risposta rapidi nei confronti di eventi acuti, inattesi o inusuali, potenzialmente pericolosi per la salute pubblica. Componente essenziale, nella preparazione a tali eventi, è il ricorso a sistemi di sorveglianza che possano rilevarli tempestivamente e monitorarli. L'ISS è fortemente coinvolto in questo campo tramite progetti che studiano la SARS, l'antrace, l'influenza aviaria e altre virosi respiratorie.
- *Obiettivo 9*
  La sicurezza alimentare è la missione specifica del Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare (SPVSA), attuata attraverso numerosi progetti di ricerca riguardanti ad es. gli organismi geneticamente modificati (OGM), i prodotti tipici e tradizionali italiani, il latte e i prodotti a base di latte, le acque minerali, i prodotti ittici, ecc. e attuata attraverso la corposa attività di controllo. Da menzionare inoltre un progetto

europeo sulla sicurezza alimentare: SAFEFOODERA (*Food safety-forming a European platform for protecting consumers against health risks*).
Gli stili di vita incidono in maniera sostanziale su malattie cardiovascolari, respiratorie e sul diabete. Recenti studi portati avanti all'interno del Dipartimento SPVSA, focalizzate sulla nutrizione come prevenzione, hanno dimostrato che le diete ipocaloriche ben bilanciate prevengono l'obesità e il diabete mellito di tipo 2, riducono potentemente i fattori di rischio cardiovascolare e l'infiammazione e rallentano l'invecchiamento del sistema cardiovascolare nell'uomo. Hanno altresì dimostrato che le diete ipoproteiche e ipocaloriche, e l'esercizio fisico di tipo aerobico, agendo con meccanismi diversi, sono in grado di ridurre alcuni fattori di rischio per il cancro.

- *Obiettivo 10*
  La sanità veterinaria e il benessere animale sono invece la missione non solo del Dipartimento SPVSA, soprattutto attraverso la lotta contro le zoonosi e le malattie infettive emergenti degli animali come scrapie ed encefalopatia spongiforme bovina (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE) o i virus influenzali aviari, ma anche del Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale, che è quella di controllare la stabulazione, lo stato sanitario e il benessere degli animali utilizzati in Istituto ai fini sperimentali.

- *Obiettivo 11*
  L'attività scientifica del Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria include: studi di esposizione ad agenti chimici, fisici, biologici e degli effetti sulla salute e sull'ambiente, epidemiologia ambientale per lo studio delle relazioni fra lo stato di salute delle popolazioni e le loro modalità di esposizione ad agenti inquinanti presenti nelle diverse matrici ambientali con particolare attenzione a popolazioni che abbiano sperimentato elevati livelli di esposizione a determinati agenti; studio e controllo di sostanze e preparati pericolosi che comportano la valutazione del rischio per l'uomo e l'ambiente derivante da prodotti chimici utilizzati in ambiente professionale e domestico, ivi compresi i biocidi e i prodotti fitosanitari e aggiornamento dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche.
  Allo stato attuale il dibattito nei Paesi della comunità europea verte sulla predisposizione di linee guida, sia per quanto attiene la definizione di criteri generali per la *risk communication*, sia per la predisposizione di modelli e procedure per l'informazione su specifiche problematiche di rischio (inquinamento dell'ambiente di vita e di lavoro, degli alimenti, ecc.). Particolare attenzione è dedicata alla problematica del rischio di incidente chimico rilevante in impianti industriali per il quale vengono in continuazione aggiornate le norme specifiche che regolamentano la diffusione alla popolazione esposta delle informazioni sul rischio e sui comportamenti da adottare in caso di incidente chimico (DPR 175/1988, Legge 137/1997, DL.vo 334/1999).
  Altri obiettivi di interesse dell'ISS presenti nel dibattito attuale in campo internazionale riguardano la valutazione di efficacia delle linee guida emanate per l'informazione dei lavoratori professionalmente esposti ad antiblastici, la messa a punto di strategie di educazione alimentare per adolescenti; lo studio dei comportamenti e degli stili di vita in popolazioni esposte ad inquinanti ambientali connessi ad attività industriali.

- *Obiettivo 12*
  Ambiente e salute e la stretta influenza dell'uno sull'altra sono la missione istituzionale del Dipartimento di AMPP attraverso la definizione e il controllo di tipi e sorgenti di rischio chimico e biologico. Il Dipartimento effettua valutazione dei rischi per la salute

umana e per l'ambiente, integrando competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico, epidemiologico e statistico.
L'attività di controllo è correlata ai rischi per la salute umana e include accertamenti ispettivi, attività di vigilanza, indagini igienico-sanitarie e controlli analitici di vario tipo.
L'ISS fornisce anche il supporto tecnico e scientifico per la definizione di normative sia a livello nazionale che comunitario su problematiche di tipo ambientale.
Anche il Dipartimento di TES si occupa di ambiente e salute, soprattutto attraverso numerosi studi focalizzati sulle radiazioni ionizzanti al fine di valutare e controllare l'esposizione e i rischi della popolazione.

Accordi di collaborazione

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

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

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

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

Politica della ricerca in ISS

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

Del resto, fin dalla sua fondazione l'Istituto ha assunto la ricerca scientifica quale attività indispensabile per fornire supporto a decisioni operative nei grandi settori di intervento in cui veniva proiettata la realtà sanitaria del Paese: Malattie, Farmaci, Alimenti e Ambiente. L'attività di ricerca effettuata in Istituto, oltre a tradursi in un diretto investimento sociale grazie ai suoi

risvolti applicativi, continua a garantire l'acquisizione di rigore metodologico e competenza professionale mirati a una sempre migliore qualificazione tecnico-scientifica dei ricercatori.

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

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

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

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

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

1. Ambiente,
2. Farmaci,
3. Patologia infettiva,
4. Patologia non infettiva,
5. Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari,
6. Sicurezza d'uso degli alimenti,

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

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

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

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

Tali aree sono così identificate:

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

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

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

Sulla scia del processo di razionalizzazione dell'SSN promosso dai decreti legislativi di riforma 502/1992 e 229/1999, l'Istituto ha elaborato piani di ricerca in linea con le finalità del PSN e con gli obiettivi del Programma nazionale per la ricerca (PNR). In particolare, in risposta ai fabbisogni operativi della sanità pubblica e quindi allo scopo di dare attuazione diretta degli obiettivi del PSN, l'ISS partecipa ai programmi della ricerca sanitaria finalizzata ed è tra i destinatari istituzionali dei finanziamenti del Ministero della Salute.

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

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

L'Istituto ha sempre mantenuto viva la necessità di operare uno sforzo tecnico nell'organizzazione dei progetti. Questo impegno si è concretizzato nella cooperazione attiva e nel coordinamento tra istituzioni di ricerca, Regioni ed enti locali per raggiungere il livello più

alto di qualità della ricerca, evitare duplicazioni di iniziative e spreco di risorse e garantire meccanismi fluidi di trasferimento dei risultati.

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

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

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

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

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

Le ricerche sul cancro, originate in seguito all'accordo Italia-USA, siglato nel marzo 2003 dal Ministro della Salute e dal Segretario del Dipartimento della sanità e dei servizi umani degli Stati Uniti, rappresentano una delle frontiere più promettenti e avanzate della ricerca contro i tumori. La collaborazione ha sortito importanti risultati sia nei termini di un sistema nazionale che agisce in maniera coordinata sia nei termini di obiettivi scientifici che fanno intravedere dallo studio dei MiR la generazione di una nuova famiglia di farmaci ad attività antineoplastica e dallo studio della siero- e fosfo-proteomica la possibilità di identificare nuovi marcatori precoci di diagnosi dei tumori.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L'attività di ricerca effettuata in Istituto, dunque, oltre a tradursi in un diretto investimento sociale grazie ai suoi risvolti applicativi, continua a garantire l'acquisizione di rigore metodologico e competenza professionale mirati a una sempre migliore qualificazione tecnico-scientifica dei ricercatori dando luogo a una considerevole produzione di articoli su riviste scientifiche nazionali e internazionali, di comunicazioni a congressi, di rapporti tecnici, di opere monografiche e capitoli di monografie. La Figura 1 riporta il numero di pubblicazioni indicizzate nel *Science Citation Index* nel 2008.

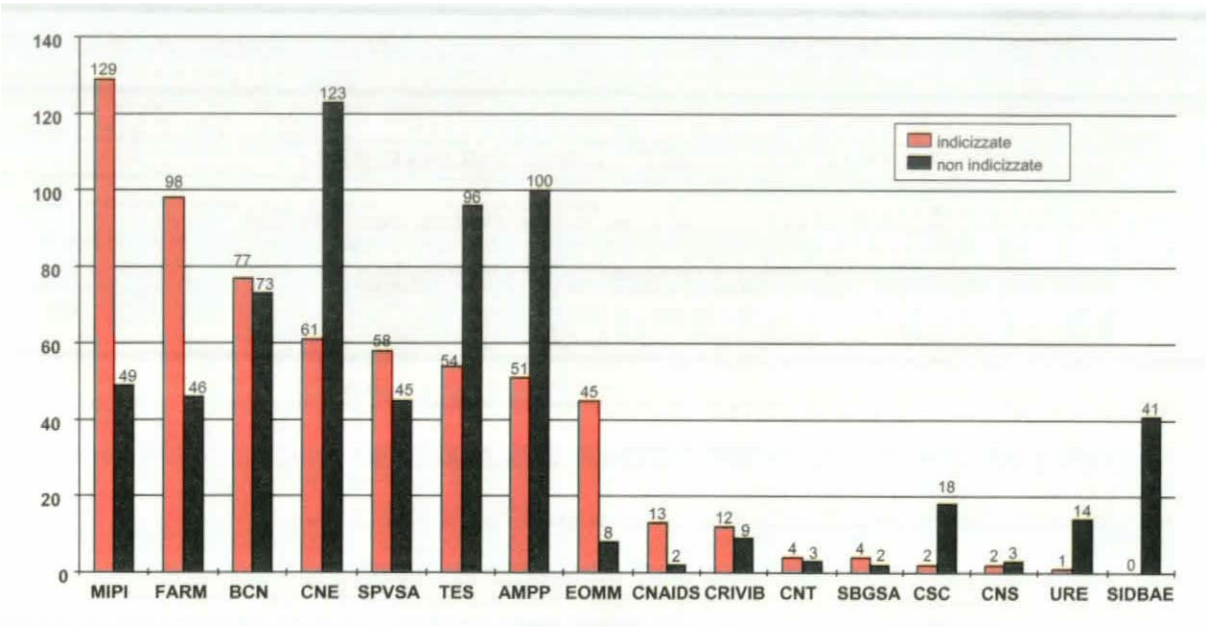


Figura 1. Numero di pubblicazioni prodotte nel 2008 suddivise per struttura

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

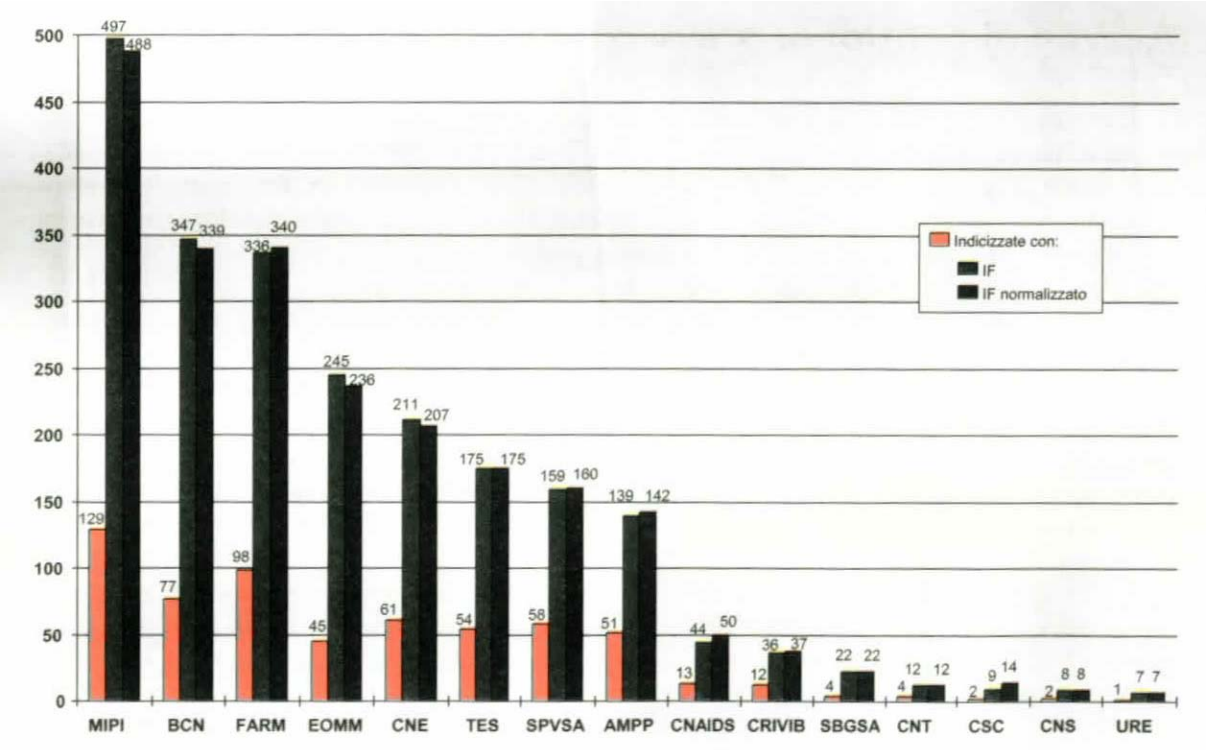


Figura 2. Pubblicazioni 2008 indicizzate con i valori di IF e IF normalizzato per struttura

L'andamento delle pubblicazioni ISS con IF negli anni 2000-2008 è riportato in Figura 3.

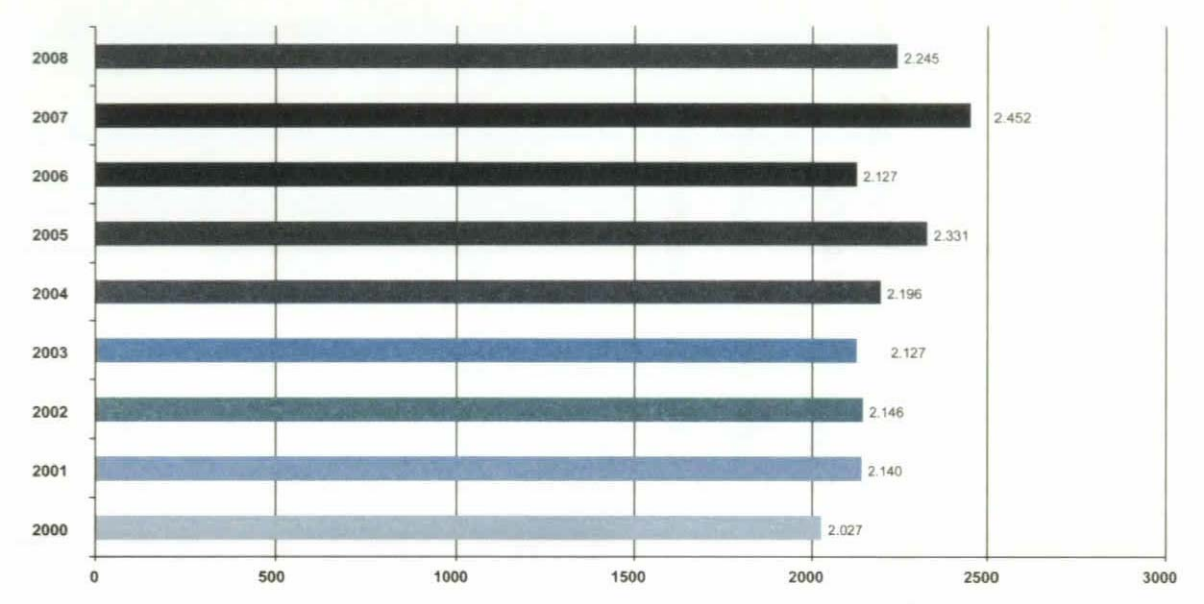


Figura 3. IF totale delle pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS dal 2000 al 2008

Attività di controllo, prevenzione, consulenza

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

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

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

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

Tutti i Dipartimenti/Centri/Servizi, in misura maggiore o minore, erogano attività di controllo, valutazione e parere (Figura 4 e 5), alcune volte anche in conseguenza alla partecipazione di esperti ISS a commissioni, gruppi di studio, gruppi di lavoro, ecc. (Figura 6).

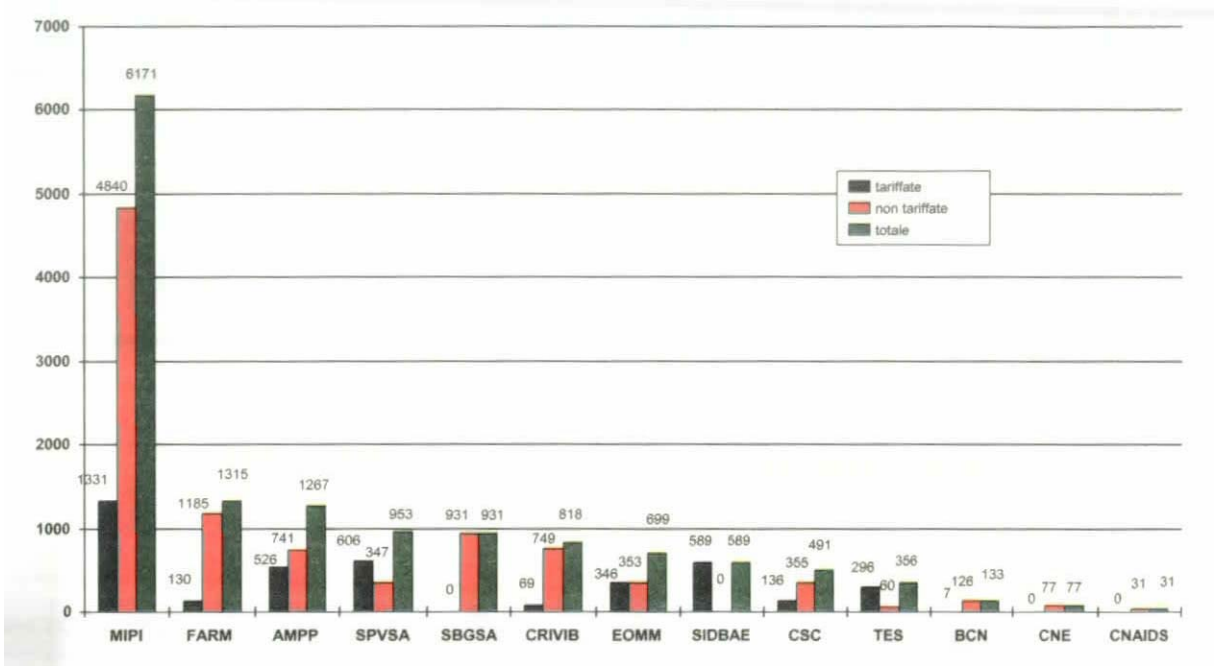


Figura 4. Controlli, valutazioni e pareri effettuati dall'ISS divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

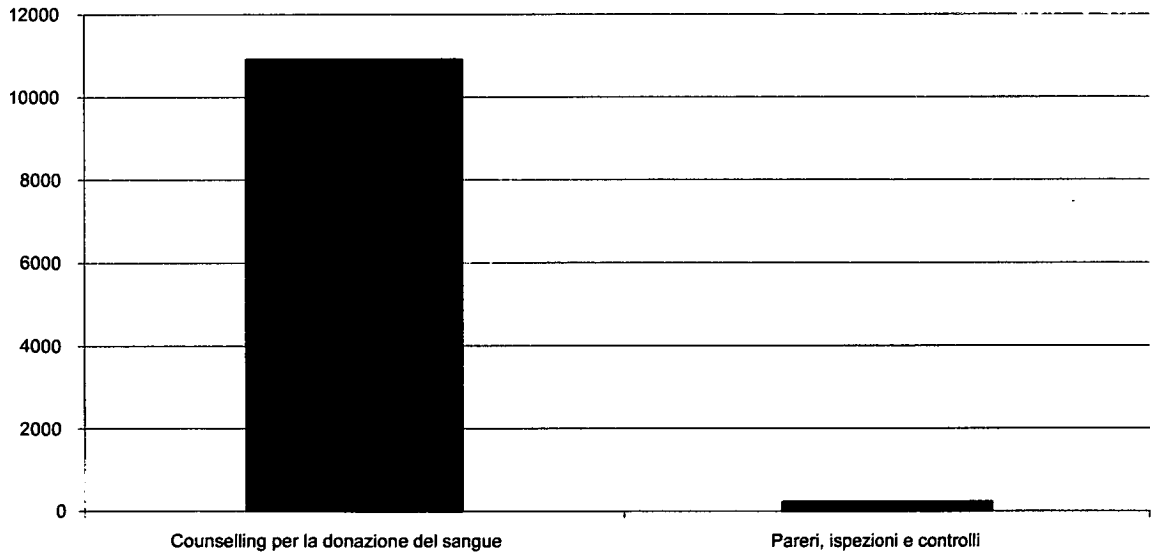


Figura 5. Controlli, valutazioni e pareri effettuati dal Centro Nazionale Trapianti

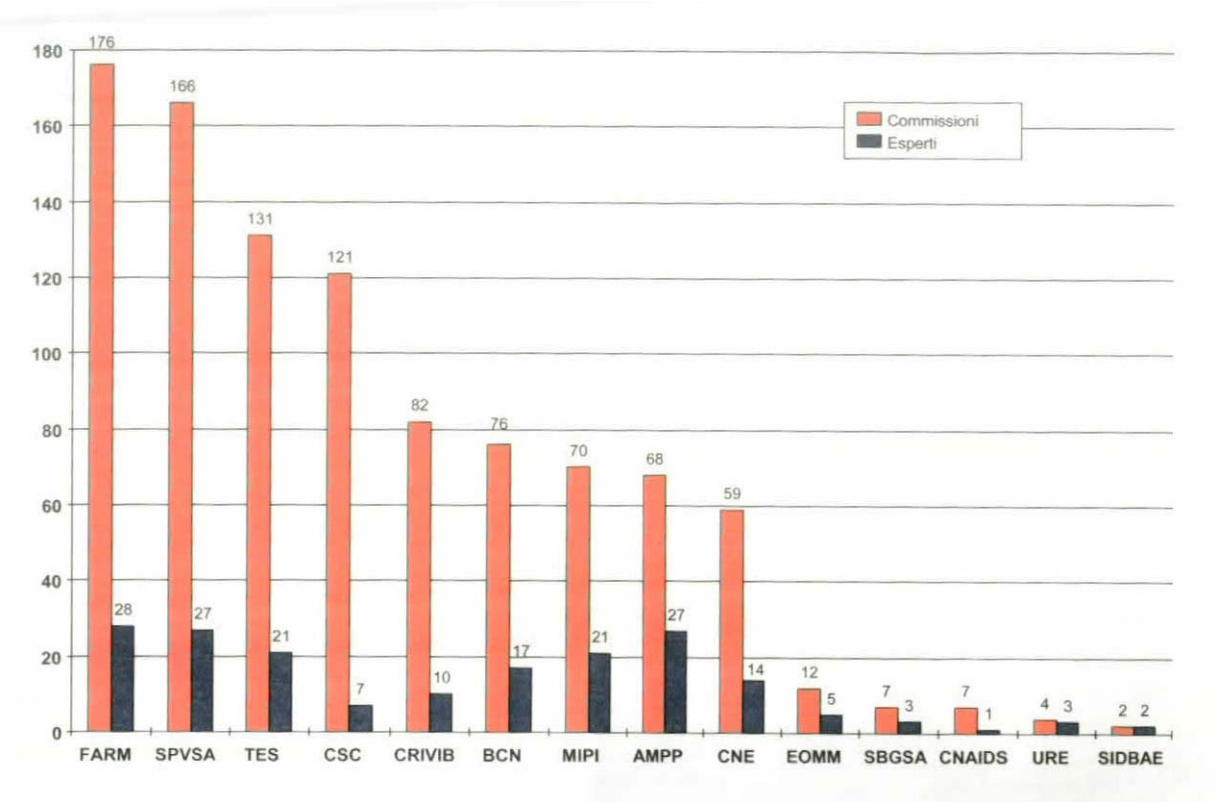


Figura 6. Esperti dell'ISS per Commissioni, Gruppi di studio, Sopralluoghi, ecc. divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

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

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

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

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

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

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

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

Nel 2005, la minaccia reale per una nuova pandemia influenzale rappresentata dalla diffusione e aggressività del virus influenzale H5N1 (influenza aviaria), che potrebbe essere una conseguenza di mutazioni o ricombinazioni fra questo virus aviario e uno umano stagionale. Contro questa possibile evenienza le uniche armi specifiche di contrasto sono costituite da farmaci antivirali e soprattutto un nuovo vaccino specificamente diretto contro l'emergere di un nuovo virus pandemico.

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

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

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

Il 2008 è stato un anno cruciale per l'Istituto e per tutto il Paese. L'emergenza dei rifiuti in Campania ha attratto molta attenzione per cercare di risolvere un problema scottante da vari punti di vista da quello sanitario a quello ambientale, da quello politico a quello sociale. Gli sforzi congiunti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'ISS, della Regione Campania e di tutti gli altri attori coinvolti hanno portato all'elaborazione di un "Piano di intervento operativo sulla salute per l'emergenza rifiuti in Campania", nel quale sono state individuate tre principali linee di attività: i) la corretta informazione al pubblico su eventuali rischi per la salute derivanti dall'accumulo dei rifiuti e del loro smaltimento; ii) l'aggiornamento permanente degli operatori sanitari; iii) il monitoraggio di salute, ambiente e alimenti.

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

Altrettanto importante, nell'ambito dell'attività di prevenzione e controllo, è stata la determinazione che ha portato all'istituzione dei Registri nazionali epidemiologici. I Registri nazionali sono strutture epidemiologiche che realizzano la raccolta, continua e completa, la registrazione, la conservazione e l'elaborazione dei dati relativi ai pazienti affetti da determinate patologie, identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di ricerca epidemiologica

permette di conoscere l'incidenza della patologia, nonché le sue fluttuazioni nello spazio e nel tempo. I registri consentono di verificare l'efficienza, in termini di organizzazione e di funzionamento, sia dell'efficacia delle azioni di prevenzione intraprese sia delle scelte sanitarie effettuate. Si tratta di reti di sorveglianza di eccellenza, come quella del Centro Operativo AIDS (COA) che ogni anno segue l'andamento dell'infezione nel Paese disegnando una mappa della diffusione del virus in tutta Italia. Tra le più recenti reti epidemiologiche occorre citare il Registro della malattia di Creutzfeldt-Jakob, in cui vengono segnalati tutti i casi della patologia presenti in Italia e dei relativi decessi, e quello delle malattie rare, che stima l'incidenza di patologie a bassa prevalenza e che ha di conseguenza una particolare valenza socio-sanitaria per la valutazione dei bisogni e dell'assistenza di queste patologie poco conosciute e quindi di difficile gestione.

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

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

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

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

Attività di formazione

L'ISS si distingue certamente per una consolidata e apprezzata tradizione ed esperienza nel campo della formazione continua nel settore della sanità pubblica. Tale attività didattica ha testimoniato, dalla fine degli anni '70 ad oggi, un progressivo sviluppo qualitativo e quantitativo. Negli anni '80 si sono affiancati ai corsi di perfezionamento in sanità pubblica destinati al personale delle strutture sanitarie pubbliche progetti speciali di formazione sia a livello nazionale, per esempio nell'ambito del Piano nazionale di formazione sull'AIDS, sia sul versante dei rapporti internazionali, in collaborazione con il MAE tramite corsi per manager sanitari dei Paesi in via di sviluppo, emergenti e in transizione. Negli anni '90 e dall'anno 2000, sono stati organizzati corsi master o di specializzazione universitaria su tematiche quali: il management sanitario, lo sviluppo delle risorse umane, la promozione della salute, gli stili di vita salutari, la prevenzione di malattie croniche e altri temi di rilevanza in sanità pubblica. Alcuni di questi percorsi si sono avvalsi anche delle moderne tecnologie di formazione a distanza (FAD).

In particolare l'attività formativa si è notevolmente potenziata a seguito della Legge di riforma sanitaria 833/1978 che impegna l'Istituto nell'organizzazione di un'articolata attività didattica in collaborazione con le Regioni, le università e le altre istituzioni pubbliche a carattere

scientifico. Le iniziative sono, di consueto, pianificate su base annuale e, unitamente alle esigenze di formazione del personale dell'SSN, si basano sull'attività di ricerca dei Dipartimenti e dei Servizi tecnici dell'Istituto come pure si avvalgono del contributo di organismi internazionali, di altre istituzioni di ricerca e di associazioni professionali.

Le attività formative sono caratterizzate dall'approccio interdisciplinare degli argomenti e dall'attenzione alla appropriatezza dei metodi didattici rispetto ai contenuti. In particolare, vengono favoriti i metodi mirati allo scambio e all'utilizzazione di esperienze dei partecipanti tramite discussioni e lavori di gruppo, mentre, in altri casi, sono privilegiate esercitazioni all'uso di moderne tecnologie volte ad uniformare i metodi di laboratorio a livello nazionale. In ogni caso, viene fatto riferimento ai moderni principi di formazione dell'adulto (andragogia) e alle attuali tecnologie disponibili di FAD.

L'impegno che l'ISS ha assunto nel campo della formazione ha posto la necessità di rivalutare la tematica formativa nell'ambito della sanità pubblica, privilegiando tematiche di portata innovativa, quali l'epidemiologia e la valutazione e organizzazione dei servizi. Investito del compito di fondare, su tali presupposti, una nuova cultura della formazione, l'Istituto si è avvalso del contributo della Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) in termini di metodologie per l'auto-apprendimento e dei *Centers for Disease Control and Prevention* di Atlanta come referente scientifico, puntando all'acquisizione, da parte degli operatori sanitari, di competenze epidemiologiche estese su tutto il territorio.

A partire dall'anno 1982 l'organizzazione e la gestione delle attività formative dell'Istituto si sono tradotte in piani didattici annuali che hanno notevolmente stimolato le capacità di coordinamento tra le varie componenti dell'Istituto, consentendo anche lo svolgimento di corsi a carattere intersettoriale.

Nel quadro delle attività di respiro internazionale, dal gennaio 1988 il MAE (Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo), l'ISS e la WHO hanno promosso lo svolgimento di un *International Master Course for Health Management* (ICHM, Corso internazionale per la gestione dei servizi sanitari) di durata annuale, con sede presso l'Istituto. Sempre nell'ambito dei rapporti con la WHO, l'Istituto ha attivato corsi di formazione per medici e veterinari in Italia e all'estero, organizzati dal Centro di collaborazione WHO per la ricerca e la formazione nell'ambito della sanità pubblica veterinaria.

Nell'anno 2008 sono stati ripresi i contatti con la WHO (Quartier Generale di Ginevra) per riattivare un Centro Collaborativo presso l'Ufficio Relazioni Esterne dedicato a specifici temi e progetti di formazione continua in sanità pubblica a livello nazionale e internazionale.

L'Istituto ha direttamente promosso e realizzato specifici corsi di formazione del personale delle aziende sanitarie, allo scopo di approfondire principi e metodi finalizzati alla progettazione, realizzazione e valutazione di progetti didattici. L'esperienza consolidata in questo ambito si è sviluppata anche in termini di attenzione ai problemi della didattica quale disciplina, ponendo le basi per l'uso di un linguaggio e di modelli di analisi comuni nella formazione. In questo settore l'Istituto si avvale di metodi didattici innovativi, tra i quali figura preminentemente il *Problem-Based Learning* (PBL), un approccio metodologico solidamente acquisito dall'ISS che, per diversi anni, ha ricoperto il ruolo di centro collaborativo WHO relativamente all'apprendimento per problemi nella formazione delle professioni sanitarie (WHO *Collaborating Centre for Problem-Based Learning in Health Professions Education*). Nell'ambito delle iniziative di lotta all'AIDS disposte dalla Legge 135/1990, l'Istituto è stato incaricato dall'apposita Commissione nazionale di formare il personale dei reparti di ricovero per malattie infettive e degli altri reparti di cura per malati di AIDS. L'attività svolta dall'Istituto ha sollevato l'attenzione scientifica internazionale e ha procurato all'ente un coinvolgimento da protagonista nella stesura delle linee guida WHO per la formazione alla lotta e al controllo della diffusione dell'infezione da HIV. Inoltre, la Comunità Europea ha invitato l'Istituto a divenire

centro di collaborazione CEE per la formazione in materia di AIDS e tossicodipendenze, e AIDS e scuola.

L'attuale veste giuridica dell'ISS quale ente di diritto pubblico dotato di autonomia scientifica, organizzativa, amministrativa e contabile (DPR n. 70 del 20/01/2001) prevede, tra le quattro funzioni principali, quella della formazione, unitamente alla ricerca, alla sperimentazione e al controllo in materia di salute pubblica. Ne consegue che le attività di formazione hanno assunto in questi anni un valore preminente nel ruolo di supporto tecnico-scientifico che l'Istituto svolge nel contesto dell'SSN. Non a caso il PSN 1998-2000 indicò la formazione tra le strategie utili all'attuazione dei processi di cambiamento e riorganizzazione dell'SSN. L'attività formativa dell'ISS è stata, da allora, estesa al fine di abbracciare nuove tematiche quali: l'economia sanitaria, la gestione e il management dei servizi sanitari, la formazione del personale degli uffici di formazione, l'organizzazione e la gestione degli Uffici per le Relazioni con il Pubblico, la comunicazione scientifica e la formazione per dirigenti e formatori di *hospice*. In particolare, a partire dal 1999, si è dato avvio ad un percorso formativo per la sperimentazione di modelli avanzati di comunicazione pubblica, sempre più adeguati alla soddisfazione di specifiche esigenze.

La produzione normativa successiva (DPR 484/1997 e DL.vo 229/1999), il PSN 1998-2000 e il PSN 2002-2004 hanno identificato con chiarezza obiettivi e strategie di sviluppo della formazione del personale sanitario e le necessità, sia istituzionali che professionali, di accreditamento degli enti e degli operatori, mediante un attento rapporto con le amministrazioni regionali e aziendali, oltre che con tutti i partner tecnici e scientifici che operano nel sistema, dalle società scientifiche agli ordini professionali. L'ISS, contestualmente al proprio mandato definito dalla normativa di riforma, ha allora attivato, con risorse intramurarie, un progetto speciale che mira a definire l'architettura e i processi operativi di una Scuola Nazionale di Salute Pubblica. La Scuola intende completare l'offerta formativa nazionale, riconducibile alle seguenti tipologie:

- corsi di specializzazione quadriennali in igiene e medicina preventiva, offerti da molte facoltà di Medicina;
- corsi di perfezionamento annuali o biennali in gestione dei servizi sanitari, epidemiologia o economia sanitaria, curati analogamente dalle facoltà di medicina, sempre più spesso in collaborazione con facoltà di economia;
- corsi brevi di addestramento e aggiornamento (tra cui alcuni curati anche dall'ISS);
- corsi master offerti da varie entità, pubbliche e private, che si presentano con dizioni di vario tipo, per lo più a offrire formazione specifica in ambiti settoriali quali l'epidemiologia, la direzione sanitaria, il controllo di gestione nelle Aziende Sanitarie, la gestione e il miglioramento continuo della qualità e similari.

La normativa di riferimento è stata la seguente:

- DL.vo 502/1992, art. 7;
- DPR 484/1997, art. 4 e art. 7;
- DL.vo 229/1999, art. 16-bis, art. 16-quinquies;
- PSN 2002-2004 progetto 4 (che prevede il potenziamento dei fattori di sviluppo della sanità) e progetto 5 (che propone la realizzazione di una formazione permanente di alto livello in medicina e in sanità).

In Figura 7 sono riportati i dati sull'attività di formazione svolta nel 2008 (corsi e docenti).

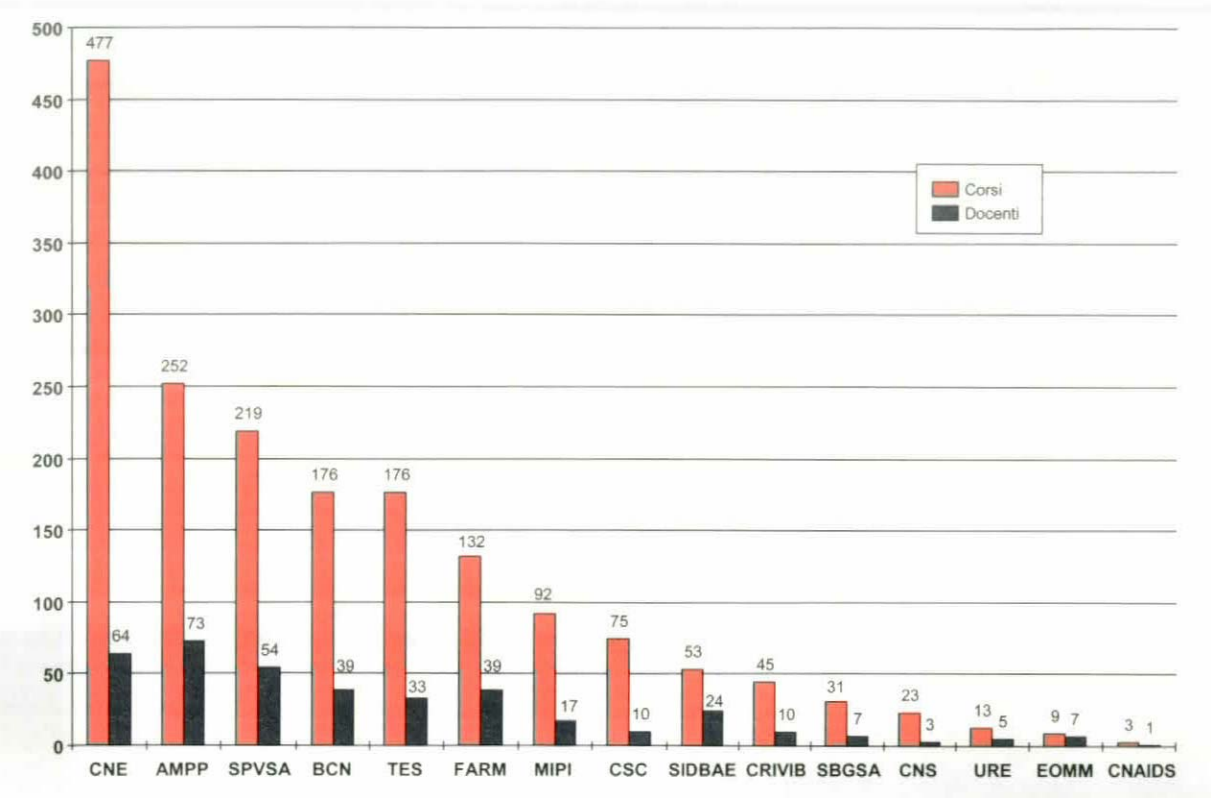


Figura 7. Ricercatori dell'ISS come docenti a corsi e numero dei corsi stessi divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

Le scelte programmatiche dell'Istituto Superiore di Sanità

Nell'impostazione che l'ISS ha inteso perseguire per razionalizzare e riorganizzare la propria offerta formativa contano quattro dimensioni essenziali:

- il rapporto con la committenza, rappresentata da un lato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e dalle strutture tecniche, scientifiche e formative centrali e, dall'altro, dalle amministrazioni periferiche del sistema sanitario, rappresentate a loro volta dalle Regioni e, nel nuovo ruolo che la riforma costituzionale attribuisce loro, dalle Aziende Sanitarie territoriali e ospedaliere, dalle società scientifiche e dagli enti accreditati per l'erogazione di formazione continua;
- la concertazione e le sinergie attivabili con gli enti formativi per eccellenza, ovvero le Università, nella loro articolazione dipartimentale e consortile;
- l'utenza individuale, a cui è necessario garantire un percorso culturalmente e scientificamente aggiornato, volto a precorrere e interpretare le istanze organizzative e tecnico-cognitive richieste dal sistema sanitario, secondo i paradigmi della nuova sanità pubblica definiti dalla WHO e dagli Stati membri;
- la proiezione nazionale e internazionale del sistema.

La Scuola Superiore della Pubblica Amministrazione e le Università

La Scuola Superiore della Pubblica Amministrazione rappresenta l'entità di riferimento per definire e formalizzare la struttura gestionale della formazione istituzionale dell'ISS. Ai sensi del DL.vo 287/1999 e della Delibera organizzativa del 9 dicembre 1999, la Scuola si presenta come

organismo di alta formazione per i dirigenti pubblici, con un percorso legislativo già avviato, da cui è possibile derivare le metodologie richieste per l'attivazione di una Scuola di Salute Pubblica che mantiene, in ogni caso, le proprie caratteristiche e peculiarità di contesto tecnico e professionale.

Un'ulteriore possibilità è fornita dallo Statuto e dai Regolamenti dell'ISS in merito alla costituzione di consorzi, che nella fattispecie possono prevedere l'associazione con strutture universitarie o altre scuole dirette, a fini speciali, con mandato simile a quello dell'ISS. Con il mondo universitario l'ISS ha ormai costruito un rapporto di completamento reciproco e profonda collaborazione, tale da produrre un *continuum* formativo non sovrapposto, ma sinergico. Il rispetto delle reciproche attribuzioni, ma soprattutto la distribuzione territoriale delle Università, la grande disponibilità di esperienze, capacità, professionalità e risorse rilevanti per la didattica rappresentano i valori a cui ci si continua ad ispirare e valorizzare, sia nella proiezione nazionale che in quella internazionale, in cui l'ISS è presente e impegnato ai massimi valori. La rete di collaborazione che si è configurata è, anche dal punto di vista strategico, un importante valore aggiunto a supporto di un progetto veramente nazionale, per superare vincoli e rischi di autoreferenzialità da cui l'ente rifugge.

Il contesto formativo e la metodologia didattica

È indubbio che il concetto di sanità pubblica sia in fase di continuo cambiamento, determinato da mutamenti demografici (con il progressivo invecchiamento della popolazione), da opportunità sempre maggiori di attraversare confini internazionali in tempi brevissimi, da fenomeni migratori di popolazioni con culture altamente differenziate, da mutamenti ambientali con conseguenze più o meno dirette sulla salute dei cittadini. È altrettanto vero che il cittadino, nella sua riconosciuta doppia valenza di utente e di beneficiario dell'SSN, è sempre più conscio del proprio diritto alla salute e al benessere e richiede al sistema prestazioni soddisfacenti dal punto di vista della qualità, il cui razionale sia anche comunicato adeguatamente in un contesto di piena informazione e partecipazione alle scelte terapeutiche e riabilitative che lo riguardano. Tutto ciò rappresenta l'ambito applicativo a cui il progetto dell'ISS intende rispondere, fornendo al personale sanitario quegli strumenti di conoscenza e capacità, ma anche di cultura e atteggiamento, che il corso tradizionale di studi non ha permesso di acquisire in modo coordinato e continuativo precedentemente al conseguimento della laurea o della specializzazione. Si tratta pertanto, di armonizzare aree cognitive e applicative che riguardano i 4 grandi segmenti dell'epidemiologia e della biostatistica da cui derivano i nuovi paradigmi della medicina dell'evidenza e della medicina predittiva; della comunicazione individuale e di comunità, del marketing sociale e della promozione della salute; della gestione e dell'organizzazione dei servizi sanitari, con il bagaglio cruciale di conoscenze che l'economia sanitaria e l'applicazione delle tecniche di economia aziendale ai sistemi sanitari propongono; infine, della prevenzione classica, sintetizzata nel sistema sanitario italiano dalle attribuzioni dei dipartimenti di prevenzione delle ASL.

Per quanto concerne le metodologie didattiche, è chiaro come il complesso e articolato bagaglio culturale proposto dalla nuova sanità pubblica richieda anche il ripensamento dei metodi didattici utilizzati. L'apprendimento per problemi, lo studio in piccoli gruppi, l'integrazione delle discipline, l'auto-apprendimento, lo studio sul lavoro e la formazione a distanza con l'ausilio delle moderne tecnologie multimediali sono le indicazioni che l'ISS ha introdotto e sperimentato nel corso degli anni, sia a livello nazionale che internazionale.

I metodi innovativi citati sono stati ovviamente accompagnati dall'introduzione di strategie aggiornate, quali l'utilizzazione di tele/video conferenze e, soprattutto, di reti informatiche, anche satellitari, secondo quanto viene ormai sperimentato con successo soprattutto in altri Paesi dell'Unione Europea e del Nord America, in armonia con il piano europeo e il piano nazionale per l'e-government che costituiscono due fondamentali linee di sviluppo per il prossimo futuro.

La missione formativa dell'ente

L'obiettivo che l'ISS si è posto in questi anni consiste nella promozione dell'interesse sociale e collettivo attraverso la formazione di operatori scientificamente, tecnicamente ed eticamente qualificati, competenti, orientati al miglioramento sistematico della qualità della vita, capaci di utilizzare in maniera ottimale le risorse economiche e finanziarie del sistema, dialogando in maniera efficace con il cittadino e con gli altri settori della società civile e dell'organizzazione pubblica e privata che interagiscono con il sistema sanitario.

L'ambito di formazione, ricerca e intervento a cui l'ISS si ispira è rappresentato dall'azione concertata, inter e multi-disciplinare, che identifica e corregge i problemi di natura fisica, mentale, ambientale e sociale dell'individuo e della comunità, particolarmente dei gruppi più vulnerabili e marginali rispetto al sistema formale di erogazione dei servizi. Si tratta, pertanto, di formare operatori che abbiano la capacità di diagnosticare la patologia del sistema e delle sue componenti, oltre che degli individui e delle comunità che ne rappresentano i beneficiari; di definire e utilizzare strumenti promotivi e correttivi nel rispetto dei vincoli etici, economico-finanziari e tecnologici più appropriati; di formare gli altri operatori ed educare i cittadini a un bagaglio comportamentale rilevante per la persecuzione dei fini di salute che rappresentano la giustificazione dell'esistenza stessa dell'SSN, contribuendo al miglioramento continuo della qualità della vita, attraverso l'affinamento sistematico della qualità dei servizi.

Le risorse e la capacità dell'ente

L'ISS è stato per diversi anni Centro collaborativo della WHO per la formazione di risorse umane in sanità. Il Centro ha organizzato dal 1988 il "Master Internazionale di gestione dei servizi sanitari", primo corso a livello internazionale ad applicare l'Apprendimento per Problemi nel campo dei servizi sanitari pubblici. Il corso ha formato oltre trecento operatori apicali, provenienti da più di cinquanta Paesi. Sul versante nazionale, con lo scopo di rendere sempre più pertinente la propria offerta didattica rispetto al bisogno formativo del personale dell'SSN, l'ISS ha condotto, tra il 1995 e il 1997, un'iniziativa di consultazione di Aziende Sanitarie a livello nazionale (REFAS, ovvero il progetto sperimentale di "Rete nazionale per la formazione sul lavoro nelle aziende sanitarie"), successivamente rilanciata e approfondita in collaborazione con il FORMEZ. L'iniziativa ha anche prodotto una documentazione di riferimento utile all'organizzazione e alla gestione delle attività di formazione continua nelle Aziende Sanitarie (Rapporti ISTISAN 03/9). I membri del gruppo tecnico REFAS sono stati continuativamente consultati e informati sulle attività formative istituzionali dell'ISS per assicurarne la rispondenza alle esigenze e richieste del territorio.

Nell'anno 1999 è stata compiuta una ricognizione del fabbisogno formativo nell'area della sanità pubblica attraverso un'indagine telefonica alla quale ha aderito la totalità delle Aziende Sanitarie del Paese.

Nello stesso anno è stata censita l'offerta formativa disponibile presso agenzie specializzate, strutture universitarie, amministrazioni regionali e locali, privati accreditati e società scientifiche, contribuendo fattivamente alla costituzione del programma di formazione continua gestito dal Ministero della Salute (ECM).

Dall'anno 2000 tutti i corsi brevi che l'ISS offre al sistema sanitario sono stati sottoposti a un processo di razionalizzazione e riorganizzazione per aree tematiche e per categorie funzionali e valutati, sia relativamente al processo produttivo didattico che alla rilevanza e all'impatto di breve termine esercitato nei confronti degli oltre duemila partecipanti all'anno.

I criteri guida che si intendono perseguire per la realizzazione delle attività formative derivano da un processo di benchmarking internazionale che, seguendo le linee guida elaborate congiuntamente dal Governo Federale USA e dall'Associazione medica canadese, variamente

ripresi da altri organi, hanno portato all'individuazione delle *best practice* per la formazione dell'adulto, relativamente ai profili professionali su cui si articola l'area della sanità pubblica. In questo campo l'ISS possiede una già consolidata esperienza, con l'appartenenza al Network Internazionale delle scuole mediche che promuovono l'innovazione didattica (*Towards Unity for Health*, TUFH), l'adesione all'Associazione delle Scuole di Sanità Pubblica europee (*Association of Schools of Public Health in the European Region*, ASPHER), al programma della Commissione Europea Europhamili, e ai rapporti di collaborazione scientifica e tecnologica per la produzione di risorse umane destinate alla ricerca e alla sanità pubblica che da tempo legano l'ISS alle maggiori scuole statunitensi, canadesi e australiane.

La ormai consolidata struttura organizzativa dell'ente prevede che i singoli Dipartimenti, Centri e Servizi su cui l'ente stesso si articola curino le attività di propria pertinenza, inclusa quella formativa, che si concretizza a questo livello come azione di aggiornamento e addestramento per un pubblico specializzato e addetto ai lavori. Ciò non implica la produzione di un curriculum articolato, essendo di durata limitata e non certificante, con obiettivi formativi eminentemente cognitivi, assai specifici e valutabili in modo quantitativo non complesso. Le attività svolte dalle unità operative si configurano come moduli tematici, che entreranno nella *warehouse* formativa istituzionale che, secondo lo schema modulare previsto, potrà garantire anche percorsi di apprendimento più articolati, complessi e prolungati, secondo quanto previsto dalla struttura della Scuola Nazionale di Salute Pubblica, che si potrà sviluppare come descritto nel riquadro che segue.

SCUOLA NAZIONALE DI SALUTE PUBBLICA

Servizi di governo

- Centro direzionale e amministrativo presso l'ISS;
- Unità di metodologia didattica e valutazione presso l'ISS;
- Unità di gestione della formazione residenziale presso le sedi periferiche, universitarie o accreditate che collaboreranno alla rete di erogazione;
- Unità di gestione della formazione a distanza e centro servizi presso l'ISS;
- Sistema informativo e di manutenzione e gestione informatica e delle telecomunicazioni.

Funzioni

- Direzione strategica, negoziazione e rappresentanza, sede del centro di responsabilità e del centro di costo relativo alla scuola;
- Formazione dei formatori, omogeneità e sviluppo didattico, innovazione metodologica, docimologia e valutazione interna ed esterna;
- Formazione in aula, disegno e sviluppo del materiale didattico, valutazioni ed esami in sede;
- Amministrazione, manutenzione e gestione della comunicazione, sviluppo, disegno e disseminazione del materiale didattico, valutazioni a distanza;
- Gestione dell'informazione, elaborazione dati, gestione tecnologica, stazioni informatiche e *mirror*.

Obiettivi

- Fornire agli operatori sanitari aggiornati strumenti di conoscenza e capacità, ma anche di cultura e di orientamento, che il corso tradizionale di studi non ha permesso di acquisire in modo coordinato e continuativo;
- Permettere ai partecipanti di acquisire e applicare tecniche preventive, promotive, curative e gestionali che contribuiscano al miglioramento sistematico della qualità della vita attraverso l'uso ottimale delle risorse disponibili.

Destinatari

Operatori sanitari dell'SSN con incarico di:

- Dirigenza strategica di azienda USL, azienda ospedaliera e presidio ospedaliero;
- Dirigenza di struttura complessa ovvero distretto e Dipartimento di prevenzione;
- Dirigenti di ufficio e/o servizio con collocazione strategica all'interno dell'ente aziendale sanitario (es. ufficio infermieristico, ufficio epidemiologico, ufficio di piano, controllo di gestione);
- Giovani professionisti che desiderino qualificarsi in un ambito professionale rilevante all'interno dell'offerta formativa della Scuola.

L'offerta formativa prevede un *core curriculum* costituito da moduli obbligatori, che forniscono le conoscenze fondamentali sui temi della sanità pubblica, e da moduli specialistici che consentono di esplorare in dettaglio aspetti inerenti le quattro aree di concentrazione su cui il curriculum viene organizzato, ovvero: l'epidemiologia e la biostatistica finalizzate al governo del sistema; la comunicazione, l'informazione e il marketing sociale per la promozione della salute; il management e la direzione strategica dei servizi; il Dipartimento di sanità pubblica aziendale e le funzioni inerenti. I moduli specialistici saranno fruibili anche in sequenza non rigida con gli altri moduli e verranno valutati attraverso un sistema di crediti formativi europei, per garantire la spendibilità degli stessi anche in altri Stati membri, in conformità con il nuovo sistema valutativo dell'università italiana. Ciò permetterà utili interazioni con l'università e una maggiore integrazione dei percorsi didattici dei master di secondo livello di argomento affine, con cui sarà possibile concertare l'erogazione di moduli didattici reciprocamente validati.

Il partecipante, con il supporto tutoriale fornito dalla Scuola, potrà costruire un piano di studi individuale selezionando i moduli che garantiscono il raggiungimento della finalità didattica relativa al proprio profilo professionale e al proprio bisogno formativo e la sequenza degli stessi più confacente alle proprie conoscenze pregresse e ai limiti di tempo e di lavoro che inevitabilmente ne condizionano la disponibilità allo studio e alla frequenza. Il completamento del percorso formale avverrà in un periodo massimo compreso tra i dodici e i ventiquattro mesi, secondo il tempo dedicato allo studio e alla frequenza delle occasioni didattiche residenziali intensive che ciascun partecipante è in grado di garantire.

Questo assetto formativo è stato parzialmente sperimentato con successo nel biennio 2007-2008 con percorsi modulari di corsi FAD organizzati in convenzione con l'Università LUM di Bari.

Organizzazione

La proposta organizzativa dell'ISS si basa sul concetto della "scuola senza mura", potenziato ed espanso attraverso l'uso della tecnologia più avanzata a supporto di un'impostazione metodologica e docimologica innovativa e coerente. Non si tratta, infatti, di una scuola con sede fisica unitaria e con corpo docente costante e residenziale, a provenienza da un'unica istituzione. Si tratta, viceversa, di una rete di erogatori istituzionali e individuali accreditati, sia universitari che di altra ragione sociale, che collaborano in modo flessibile e coordinato alla gestione e manutenzione di un progetto formativo unitario, di cui l'ISS come centro promotore costituisce il server paritetico, con caratteristiche funzionali precise e specifiche e con analogo livello gerarchico rispetto alle altre entità collegate. L'ISS ritiene che in questo modo, in assoluta coerenza con il PSN, utilizzando al meglio la tecnologia e le capacità tecniche e scientifiche del sistema sanitario e formativo reperite in tutto il Paese, si possa effettivamente concretizzare la metafora di una scuola nazionale a copertura territoriale completa, ancorché virtuale. Le specificità regionali che conseguono necessariamente al processo di devoluzione previsto dalla nuova legislazione italiana potranno altresì trovare un chiaro riscontro, con l'opportuna addizione di moduli regionali, comunque fruibili a scopo di documentazione o di *benchmarking* da cui derivare e aggiornare le *best practice* tecniche e gestionali da parte di tutti gli utenti della Scuola, secondo modalità di accesso che verranno regolamentate in modo da garantire la sostenibilità anche economico-finanziaria della Scuola stessa.

Nell'anno 2006 è stata mantenuta la certificazione ISO secondo la norma UNI EN ISO 9001:2000 (certificazione del sistema di gestione di qualità inizialmente conseguita nell'anno 2004) per le attività formative istituzionali (organizzate sui fondi di bilancio disponibili sull'art. 140) residenziali e a distanza. La documentazione di sistema (che comprende il Manuale, le procedure e la modulistica), e le linee guida organizzative sono state aggiornate alle modifiche organizzative predisposte per l'anno 2006. La documentazione è stata allora resa accessibile a

tutto il personale dell'Istituto tramite apposita cartella condivisa nel sito intranet dell'ISS. Nel dicembre 2006 si è ottenuta l'estensione del campo di applicazione della certificazione anche ai corsi organizzati su fondi di progetto o convenzione (altrimenti detti corsi dipartimentali). La programmazione per l'anno 2007 è stata ricondotta alle procedure e alla modulistica certificate previste per le attività di ricognizione, controllo e validazione delle proposte di corsi e convegni. Lo scopo di gestire secondo la norma ISO 9001:2000 tutti i corsi (istituzionali e dipartimentali) e tutti i convegni (istituzionali e dipartimentali) è stato sperimentato nell'anno 2007 e pienamente raggiunto nell'anno 2008.

Il campo di applicazione del sistema di gestione della qualità è, infatti, formulato come segue:

> "Progettazione, organizzazione, gestione ed erogazione di convegni e corsi di formazione istituzionali e dipartimentali dell'Istituto Superiore di Sanità. Progettazione ed erogazione di corsi di formazione finanziati da enti esterni in materia di tutela e promozione della salute pubblica."

Come di consueto, la documentazione di sistema è stata continuamente accessibile a tutto il personale dell'Istituto tramite apposita cartella condivisa nel sito intranet dell'ISS all'indirizzo: http://172.24.1.6/corsi/intra.html.

Per la formazione a distanza è stata ulteriormente perfezionata e aggiornata la piattaforma (di tipo open source) che è stata integrata con la strumentazione e il parco hardware necessari. Nel corso dell'anno 2008 è stato dato inizio alla sperimentazione per l'erogazione di corsi in modalità sincrona (aula virtuale).

Sono state elaborate e discusse con partner diversi (Regioni, Università) alcune modalità e strategie per poter erogare corsi FAD accreditati, nelle more del processo di sviluppo del progetto ECM a livello nazionale. In particolare, per quanto concerne l'offerta FAD in collaborazione con l'Università (Università Jean Monnet di Bari, Università di Macerata), si è proceduto a riorganizzare i moduli didattici esistenti in percorsi formativi che sono stati effettivamente erogati nel 2008 come corsi di perfezionamento universitari e dotati dei relativi Crediti Formativi Universitari (CFU).

In tale ambito sono stati attivati tre corsi di perfezionamento rispettivamente su tematiche di: prevenzione e promozione della salute, management e programmazione sanitaria e gestione delle Aziende sanitarie. Con l'intento di arricchire ulteriormente i materiali didattici da utilizzare nei corsi FAD, è proseguita la produzione di una serie di file multimediali realizzati filmando le lezioni dei docenti alle quali, in fase di post-produzione, sono state affiancate le diapositive del docente imprimendo così un notevole dinamismo alla fruizione dei corsi a distanza in modalità asincrona. Il corsi semestrali offerti sono stati seguiti da 29 partecipanti. I partecipanti, divisi in piccoli gruppi di apprendimento, sono stati seguiti da un facilitatore per corso che ha stimolato la partecipazione e l'interazione nel gruppo di lavoro anche richiedendo la produzione di una soluzione bisettimanale da esporre ai colleghi per ciascun partecipante durante l'intero percorso formativo.

Il gruppo in formazione è stato monitorato durante il percorso formativo attraverso un questionario di gradimento *in itinere*, un'intervista e un questionario di gradimento terminale per valutare elementi positivi e criticità dei corsi offerti. Dei 29 partecipanti iscritti 17 hanno concluso il percorso formativo (59% degli iscritti). Il costo di partecipazione è stato di 1.000,00 euro a partecipante.

Il soddisfacente grado di partecipazione e l'apprezzamento espresso dai partecipanti e dal Preside dell'Università Jean Monnet, hanno suggerito di riproporre il percorso formativo, opportunamente migliorato, anche per l'anno accademico 2009-2010.

Nel corso dell'anno 2008 si sono anche conclusi due corsi in convenzione con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali: il "Progetto sperimentale di formazione a

distanza sul tema della Comunicazione medico-paziente, medico-famiglie, infermiere-paziente" e il "Progetto sperimentale di formazione a distanza sul tema della prevenzione delle complicanze del diabete per i medici di famiglia e per i pediatri di libera scelta".

Il corso di Comunicazione è stato proposto online per tre mesi. Il numero di iscritti è stato di 1.310 di cui 727 (55% degli iscritti) hanno portato a termine il corso con successo ricevendo i 48 crediti ECM previsti. Il gruppo di formazione dei formatori creato per seguire il corso tra il personale dei centri di formazione aziendali delle Aziende Sanitarie Locali (ASL) della Regione Marche, ha espresso parere altamente favorevole rispetto all'esperienza implementata e ha partecipato con una analisi SWOT (Punti di forza, debolezza, opportunità e minaccia) per la stesura del rapporto finale consegnato al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali al termine della sperimentazione.

Il corso di Prevenzione delle complicanze croniche del diabete, è stato proposto online per un periodo di quattro mesi. Il numero di iscritti è stato di 3.840: di questi 2.113 hanno superato con profitto le prove di valutazione. Per i moduli accreditati ECM, 1.620 sono stati portati a compimento con conseguente rilascio dei crediti ECM. Gli oltre 3.000 partecipanti che hanno completato con successo le prove di valutazione dei corsi FAD sperimentali ne hanno commentato positivamente sia il grado di fruibilità che l'efficacia formativa.

Le sperimentazioni, entrambe concluse nel corso dell'anno 2008, hanno portato alla consegna dei prodotti prototipali sperimentati al committente Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Il Ministero si è espresso favorevolmente a proposito di ulteriori programmazioni dei corsi prodotti anche in base agli esiti lusinghieri raccolti dalla sperimentazione e relativo livello di gradimento dei partecipanti.

Per quanto concerne la tradizionale formazione residenziale dell'ISS, nell'anno 2008 sono stati organizzati 76 corsi residenziali, per un totale di circa 1.300 partecipanti. Le entrate generate dai corsi su fondi di bilancio (cap. 140) hanno recuperato, grazie alle quote di iscrizione, il 76,4% di quanto impegnato (lo standard prefissato per il 2008 era pari al recupero del 60% del fondo impegnato).

L'obiettivo di sostenibilità economica ipotizzabile per l'anno 2009 potrebbe quindi essere elevato al recupero dell'85%, mirando così, alla fine del 2010, a un completo recupero di quanto annualmente investito.

Per l'attività convegnistica, nell'anno 2008, l'ISS ha organizzato 53 manifestazioni con un'affluenza di circa 4.000 partecipanti.

Per tutte le attività di sviluppo, aggiornamento e coordinamento della funzione formativa e di divulgazione scientifica, l'URE ha mantenuto diretti contatti con i rappresentanti di tutte le strutture ISS che organizzano corsi e convegni (Referenti di formazione esterna) e degli uffici tecnici e amministrativi che partecipano a vario titolo alla esplicazione della funzione formativa ISS. Per una più capillare diffusione dell'informazione per la gestione a norma ISO dei corsi e dei convegni ISS, si è proceduto, durante il processo di ricognizione delle proposte per l'anno 2009, a identificare un Referente (detto anche "contatto") per ogni singola iniziativa.

Sono state mantenute, con soddisfazione di entrambe le parti, diverse collaborazioni tecnico-scientifiche con varie amministrazioni decentrate, regionali, aziendali e universitarie (Regione Lombardia, Regione Veneto, Regione Friuli-Venezia Giulia, Regione Marche; Aziende Sanitarie Locali e Ospedaliere di varia collocazione geografica; Università pubbliche – Sapienza Università di Roma, Tor Vergata – e private – LUISS, C. Cattaneo di Castellanza).

Sono stati progettati e offerti tre programmi Master in convenzione con l'Università C. Cattaneo di Castellanza:

- II edizione del corso "Master Universitario di Primo livello per Funzioni di Coordinamento delle Professioni Sanitarie";

- "Master Universitario di Primo livello in *Health Services Management*", in collaborazione con l'Università di Harvard (USA) e l'Università McGill (Canada);
- "Master Universitario di secondo livello in Governo Clinico per la Medicina Interna", in collaborazione con la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI).

In collaborazione con il Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica della Sapienza Università di Roma è stato progettato e offerto il corso Master di II livello "Prevenzione e promozione della salute per le Comunità".

È stato attivato un accordo quadro con la Scuola Internazionale dell'Ambiente e dello Sviluppo Sostenibile (SIASS, costituita tra l'Agenzia Regionale di Sanità della Regione Toscana, l'Agenzia Regionale per la protezione ambientale della Toscana, l'Associazione Medici per l'Ambiente e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale). Oggetto dell'accordo quadro è la collaborazione tecnico-scientifica tra le due parti per predisporre percorsi formativo-informativi nell'ambito delle tematiche concernenti la relazione tra salute e ambiente con lo scopo di promuovere la conoscenza delle evidenze scientifiche disponibili sull'impatto sanitario dell'inquinamento ambientale e trasferire adeguati strumenti di intervento agli operatori sanitari e ambientali, decisori e *stakeholder* coinvolti nella gestione delle attività in oggetto.

È stata attivata una convenzione tra ISS e Istituto Zooprofilattico Sperimentale (IZS) di Brescia per la formazione manageriale del Dirigente di Struttura Complessa Veterinaria in applicazione del DPR 484/1997.

La sede ISS situata in Via Giano della Bella è stata ulteriormente arricchita nella dotazione di equipaggiamenti e razionalizzazione dell'utilizzo degli spazi aule. Appositi spazi ufficio a disposizione dell'URE hanno fornito anche la possibilità di attivare nuove postazioni di lavoro. Sono stati inoltre ottimizzati alcuni spazi per l'archiviazione della documentazione corsi e convegni in ossequio alle procedure di certificazione. Si è dato inizio alla sperimentazione di un sistema informatico di prenotazione e gestione delle aule.

Si è inoltre acquisito e sperimentato il sistema informatico di registrazione delle presenze (specialmente per i convegni) dotato di appositi badge a lettura elettronica con relativi hardware e software per predisporre appositi tabulati e reportistica.

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

L'ISS ha raggiunto, nell'ambito delle sue strutture tecnico-scientifiche, livelli di eccellenza scientifica in molte aree. La sua tradizione nel combinare l'eccellenza nella ricerca e il servizio prestato in molteplici forme allo Stato, alle Regioni alle ASL e agli altri enti locali ha permesso di rafforzare le competenze scientifiche grazie ad applicazioni sul campo.

Si ritiene, anche sull'esperienza di istituzioni simili presenti nei Paesi industrializzati, che questo patrimonio di conoscenze scientifiche e di capacità operative possa generare valore per la collettività anche per il mezzo della valorizzazione dei risultati derivanti dalla ricerca scientifica e della loro applicazione ai diversi campi della medicina clinica o preventiva.

L'Istituto si configura, quindi, come un inestimabile patrimonio di conoscenze scientifiche e di competenze operative sia individuali che collettive.

In conseguenza di questo stato di cose, l'Istituto ha conferito, con lo strumento dell'art. 12 del DPR n. 70, l'incarico a un esperto di alta professionalità nel campo del trasferimento tecnologico. Ciò ha permesso all'ISS di promuovere un'ampia attività di valorizzazione dei

risultati di ricerca che ha portato alla creazione di un ricco portafoglio di proprietà brevettali e a una vivace attività di partnership e collaborazioni con istituzioni e società operanti nel settore della salute, in Italia e all'estero.

Il ricco portafoglio delle proprietà intellettuali dell'Istituto, con 77 brevetti in fase d'internazionalizzazione attiva di cui 42 circa depositati nell'ultimo triennio, comprende famiglie di brevetti e/o di domande di brevetto in settori nei quali l'attività scientifica dell'Istituto ha raggiunto livello d'eccellenza riconosciuto internazionalmente.

– *Tecnologie vaccinali per AIDS e tumori*
  - la famiglia di brevetti e domande di brevetti che sostengono lo sforzo dell'Istituto per la sperimentazione clinica dei vaccini anti-AIDS sviluppati dal Centro Nazionale AIDS basati sulla proteina Tat; un primo candidato vaccinale, basato sulla proteina Tat ricombinante biologicamente attiva, ha dimostrato un ottimo profilo di sicurezza e incoraggiante evidenza d'immunogenicità nella sperimentazione clinica di fase I e ciò ha consentito e incoraggiato l'avvio, nel luglio del 2008, dello studio terapeutico di fase II in soggetti trattati asintomatici. Ulteriori studi clinici sono in fase avanzata di pianificazione in Italia e Sudafrica con il sostegno del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali; infine, studi clinici per candidati vaccinali basati su combinazioni di Tat con altri antigeni sono in preparazione in Italia, Europa, Swaziland e Sudafrica con il sostegno finanziario della Commissione Europea nell'ambito del progetto AVIP coordinato dall'Istituto;
  - brevetti e domande di brevetti per l'uso di interferone per vaccini antitumorali e la rapida generazione di cellule dendritiche altamente attive che sostengono lo sforzo dell'Istituto nel promettente settore dell'immunoterapia con la realizzazione di una delle rarissime strutture esistenti in Europa per la produzione in condizioni di *Good Manufacturing Practice* di prodotti cellulari;
  - brevetti e domande di brevetto per sostanze adiuvanti per vaccini, sistemi di delivery basati su nano- e micro-particelle sintetiche per antigeni proteici e a DNA, e vettori adenovirali.

– *Tecnologie oncologiche*
  - biomarker per uso diagnostico e terapeutico a titolarità congiunta con prestigiose istituzioni di ricerca pubblica statunitensi, quali i *National Institutes of Health* e la *George Mason University*, e coprenti nuovi antigeni per il carcinoma del colon e della mammella;
  - cellule staminali tumorali per uso diagnostico, screening farmaceutico e target terapeutico per vari tumori tra cui carcinoma del colon, del polmone e diversi tumori del sangue;
  - terapie basate sull'uso di microRNA e di inibitori di RNA per uso oncologico ed ematologico.

– *Tecnologie per malattie infettive*
  - una nuova classe di prodotti biofarmaceutici (proteine, peptidi, e monoclonali) con forte attività antivirale, antimicrobica e antifungina;
  - una serie di brevetti e domande di brevetto per vaccini specifici per le infezioni da *Candida Albicans* e altri patogeni fungini d'interesse per la salute della donna e per soggetti immunodepressi; studi clinici di fase I sono in preparazione (IND stage) per tre diversi approcci vaccinali.

- *Tecnologie per malattie e disordini del sistema nervoso*
  - l'uso di proteine di tossine batteriche per la terapia del dolore infiammatorio e per il trattamento di disordini cognitivi e di memoria;
  - l'uso di sostanze antisenso per il trattamento dello stress post-traumatico;
  - un nuovo approccio per la prevenzione, diagnosi e terapia della sclerosi multipla.

- *Nuovi usi di farmaci / prodotti già in commercio*
  I costi, tempi e le difficoltà dello sviluppo di nuovi prodotti farmaceutici rendono la riscoperta e il re-styling per nuovi usi di farmaci di grande interesse commerciale; in questo settore l'Istituto ha una posizione di leadership con partnership industriali acquisite per le seguenti classi di prodotto coperte da brevetti d'uso:
  - uso di inibitori della pompa protonica in oncologia; uno studio di fase I in pazienti affetti da melanoma è in corso di svolgimento.
  - uso degli inibitori della trascrittasi inversa in oncologia; uno studio di fase II in pazienti affetti da tumore alla prostata e uno di fase I in pazienti con tumore del pancreas sono in corso in corso di svolgimento.
  - uso degli inibitori delle proteasi in oncologia; uno studio di fase II è stato completato in pazienti affetti da sarcoma di Kaposi d uno studio di fase I è in preparazione in pazienti suscettibili di tumore del collo dell'utero.
  - uso del fattore di crescita delle cellule staminali nel trattamento con chemoterapici;
  - uso della tossina colerica per il trattamento della sindrome dell'intestino irritabile; uno studio di fase I è stato completato in pazienti affetti da malattia di Chron.

Le attività di protezione e valorizzazione delle proprietà intellettuali che l'Istituto persegue hanno valore strategico per la sua attività scientifica per i seguenti motivi:

- abilitano l'Istituto a partecipare con altre istituzioni pubbliche di ricerca europee internazionali in progetti di collaborazione scientifica che impongono la protezione e valorizzazione dei risultati della ricerca;
- consentono accordi di collaborazione, attraverso accordi di licenza o di ricerca, con partner industriali che hanno come pregiudiziale la protezione brevettuale dei risultati della ricerca per la successiva fase di industrializzazione;
- pongono le basi, nel tempo, a una contribuzione crescente dell'auto-finanziamento delle attività di ricerca future attraverso il flusso di *royalty* e pagamenti *lump sum* e *milestones* derivanti dallo sfruttamento commerciale dei brevetti.

Gli investimenti sinora effettuati nelle attività di protezione e valorizzazione delle proprietà intellettuali sono giustificati dai risultati raggiunti che vengono riportati in sintesi qui di seguito:

- la consistenza totale del portafoglio brevetti ISS, compresi quelli depositati in co-titolarità o direttamente dai ricercatori in proprio è di 77 famiglie di cui due terzi in fase attiva di internazionalizzazione; nel corso del 2008 sono stati depositati 18 nuovi brevetti e razionalizzato il portafoglio eliminando alcuni brevetti / domande di brevetto datati, o in territori poco interessanti commercialmente o di difficile trasferimento all'industria.
- 50 collaborazioni interistituzionali di ricerca o per la gestione di brevetti congiunti con altri enti (NIH, *George Mason University*, *University of Maryland*, Inserm, GBF, *The Jenner Institute*, Ente per le Nuove Tecnologie, l'Energia e l'Ambiente – ENEA, Università degli studi di Palermo, Università degli studi di Siena, Università degli studi di Firenze, *Yale* e *Columbia University*, ecc.) sono attualmente in essere o concluse.
- 105 consorzi europei, di cui cinque coordinati dall'ISS (AVIP, Neuropromise, VIAV, Mild-TB, Neat), di cui 20 nel nuovo VII Programma quadro; per ognuno è stato

revisionato l'accordo consortile in relazione alle proprietà intellettuali; per i consorzi AVIP, Neuropromise, VIAV, Mild-TB, sono state poste in essere azioni di gestione per le fasi di *reporting* alla commissione e gestione degli affari consortili.

- 60 accordi industriali conclusi o in fase di trattativa (tra cui Acraf, Arius, AstraZeneca, Biogen, BioPharma, Bracco, Cephalon, Novartis, Pevion Biotech, Pfizer Inc., Fluofarma, Chemicon, BioMerieux, IOM Ricerche, SBL, Merck, Wyeth, Fort Dodge, Lilly, Shire, ecc.) per un totale di 826 azioni di promozione e/o trattativa. Nel corso del 2008 sono stati incassati diritti di licenza da Fort Dodge, Novartis, SBL/NIH e sono stati conclusi tre importanti accordi di licenza, rispettivamente con Biomerieux, Novartis, Sigma Tau, Ceres nanosciences, Theranostics Health. Nel corso del 2008 il portafolio brevetti ISS è stato presentato e promosso nel corso degli eventi BioContact 2008 e PharmaFinance2008 e, in modalità remota, a circa 100 società internazionali. Nel 2007 è stata inaugurata una nuova serie di eventi, denominati "*Partnering B2B Event Series*", consistenti in incontri diretti ad alto livello con singole società farmaceutiche internazionali. Tali eventi sono stati concepiti per dare visibilità alla ricerca ISS e identificare opportunità di collaborazioni.
- Circa 100 accordi di trasferimento materiali (MTA) e 50 accordi di confidenzialità a difesa delle informazioni trasferite sono stati predisposti e/o revisionati.
- Infine, nella seconda metà del 2008 è stato aggiornato il portale brevetti ISS ed è stata predisposta una Partnering Brochure per le attività di marketing tecnologico, entrambi sono visibili all'indirizzo http://www.iss.it/ipil/index.php.

I risultati raggiunti in tempi relativamente brevi fanno ritenere che è necessario per il prossimo futuro procedere a un potenziamento dell'attività di questo settore attraverso la creazione di un ufficio di collegamento industriale (*Intellectual Property & Industrial Liaison Management*), come componente strategica per la valorizzazione industriale dei risultati della ricerca, e la costituzione di un team dedicato alla commercializzazione dell'innovazione ISS. Attualmente l'onere della commercializzazione dell'innovazione ISS grava unicamente sull'esperto individuato con le procedure di cui sopra.

Le azioni ritenute prioritarie per la promozione della ricerca ISS nell'immediato futuro sono: i) la mappatura, reparto per reparto, delle competenze e capacità ai fini della promozione di accordi di ricerca industriali; ii) gli eventi B2B; la partecipazione ad eventi di partnering internazionali in USA ed Europa, quali *BioPartnering North America* e *BioPartnering Europe* per la promozione del portafoglio brevetti e delle *skills & capacities* di ISS; il potenziamento delle capacità di marketing remoto e diretto del portafoglio brevetti e delle *skills & capacities*.

Le azioni di commercializzazione mirano ad ottenere un rapido turnover delle innovazioni brevettate con il trasferimento all'industria attraverso accordi di licenza o al *venture capital* per la formazione di *spin-off*, e a porre le basi per un flusso di *royalties* che negli anni futuri possa dare un contributo significativo al finanziamento della ricerca ISS e all'autofinanziamento dell'ILO.

Attività internazionali

L'ISS, nel suo nuovo ordinamento, si presenta come l'ente di servizio dell'SSN, al quale fornisce supporto tecnico-scientifico e del quale può promuovere la proiezione competitiva in ambito internazionale, proponendosi come il catalizzatore della collaborazione sui vari livelli in cui tale proiezione può concretizzarsi. Questa strategia si concretizza in quattro principali linee di azione: collaborazione e assistenza tecnica alle Agenzie delle Nazioni Unite (NU) e agli uffici specializzati dell'UE; ricerca evoluta con Paesi occidentali e Stati membri dell'UE e

partecipazione a commissioni di studio comunitarie e globali in sede Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE), G8, Banca Mondiale, WHO; assistenza tecnica e ricerca collaborativa con Paesi in transizione economico-sociale; assistenza e trasferimento culturale, scientifico e tecnologico nella cooperazione con i Paesi in via di sviluppo (PVS).

Le strategie sin qui promosse hanno utilizzato le seguenti metodologie:

- cooperazione scientifica e tecnologica: l'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche;

- cooperazione allo sviluppo: l'Istituto promuove e realizza progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali (Banca Mondiale, UE, WHO, OCSE, UNICEF, Banche di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano MAE in Paesi prioritari per il Governo italiano;

- collaborazione istituzionale, formazione, sviluppo delle risorse umane: l'Istituto partecipa con propri operatori a commissioni strategiche internazionali e realizza interventi di formazione e sviluppo delle risorse umane soprattutto nell'area tematica del management sanitario.

Le attività nel 2008 hanno riguardato le seguenti aree:

- *Progetti di cooperazione con Paesi in transizione e Paesi in via di sviluppo*
  Sono continuate nel corso del 2008 le attività relative al programma di assistenza tecnica "Supporto allo sviluppo organizzativo del Centro di Riabilitazione di Bengasi" in Libia, con il coinvolgimento di IRCCS di altissima specializzazione, in modo da garantire un adeguato trasferimento di tecnologie e conoscenze, ottimizzando anche la proiezione regionale del centro. A tale fine, l'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo" di Messina ha organizzato ed effettuato una missione presso il Centro di Riabilitazione di Bengasi per eseguire una ricognizione dello stato attuale del Centro e svolgere attività di formazione e supporto tecnico nell'ambito della riabilitazione e telemedicina. Per il programma, in scadenza il 30/12/2008, è stata richiesta e accordata una proroga al 30/06/2009, al fine di completare le attività previste.
  Nell'ambito del progetto di rafforzamento del sistema sanitario sudafricano attraverso la formazione di siti clinici accreditati per la conduzione di trial (che ospiteranno anche la sperimentazione del candidato vaccino HIV italiano dell'ISS) e una componente di trasferimento tecnologico per la valorizzazione dell'istituto sudafricano per i vaccini di Città del Capo, si sono sviluppate le attività previste in collaborazione con il *Medical Research Council* locale in Città del Capo, per estendere le proprie attività presso quattro provincie, il KwaZulu-Natal, il NorthWest, il Limpopo, l'Eastern Cape. Nel 2008 si è anche concluso con successo (documentato da una relazione valutativa realizzata dalla scuola di sanità pubblica dell'Università del Witswatersrand di Johannesburg) il progetto di supporto alla direzione strategica sanitaria del Ministero della Sanità sudafricano, che comprendeva anche la conduzione di studi e sorveglianza dell'epidemia di tubercolosi multi e ultraresistente che ha avuto come epicentro un distretto della provincia del KwaZulu-Natal dove si sono concentrate le attività dell'ISS. L'epidemia è stata contenuta e gli indici di controllo e terapia sono al momento i migliori dell'intero Paese, che sta adottando la buona prassi stabilita dall'ISS a livello nazionale. In questo senso, l'ISS ha redatto assieme alle autorità sanitarie locali una proposta di progetto che attende la

valutazione e l'eventuale finanziamento del Fondo Globale per l'AIDS, la TB e la Malaria per il cosiddetto round 9.

Nel marzo 2008, si è concluso con successo, documentato dalla valutazione finale condotta da una commissione ugandese di alto profilo, il progetto di lotta all'HIV/AIDS nella regione dei Grandi Laghi.

Nell'ambito del Programma Italo-Egiziano per la remissione del debito (*Italian-Egyptian Debt for Development Swap Program*), è stato siglato un accordo di collaborazione finalizzato al rinnovamento della *mission* e al rafforzamento delle competenze del *Medical Research Institute* (MRI) di Alessandria. In particolare il progetto fornirà il supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso l'MRI una struttura di salute pubblica in grado di sostenere il Ministero della Salute e della Popolazione egiziano e il Governatorato di Alessandria nell'opera di monitoraggio e attuazione delle politiche sanitarie e nell'implementazione della seconda fase della Riforma sanitaria in atto nel Paese.

È stato siglato un accordo di cooperazione bilaterale a finanziamento MAE-Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo (DGCS) per il sostegno al rinnovamento tecnico-scientifico e strutturale della Facoltà di Medicina di Monrovia in Liberia. Il supporto alla struttura del Dogliotti *Medical College* rientra tra le priorità definite dalla Presidentessa del Paese africano per la formazione e la riqualificazione del personale sanitario del Paese al momento ridottissimo a causa dei 14 anni di guerra civile conclusasi nel 2003.

Nel giugno 2008 è stato realizzato il corso "*Training and capacity building on avian flu for Iraqi technicians*". La richiesta è stata inoltrata all'ISS dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri dell'Iraq tramite Ambasciata italiana a Bagdad e ha visto la partecipazione di nove veterinari iracheni che hanno svolto attività formativa presso strutture dell'ISS e l'Istituto Zooprofilattico delle Venezie di Padova. Il corso si è concluso con la piena soddisfazione delle parti coinvolte: la parte irachena ha inoltrato richiesta all'ISS per uno *study tour* sulle stesse tematiche trattate dal corso.

Il laboratorio congiunto per lo studio e la modernizzazione della medicina tradizionale cinese, che l'ISS ha implementato secondo le previsioni del relativo progetto di ricerca co-finanziato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali italiano e dal locale Ministero per la Ricerca Scientifica e Tecnologica, è stato pienamente realizzato e ha completato le proprie attività in base ai protocolli condivisi. Le attività completate includono: le revisioni sistematiche della letteratura in relazione alla riabilitazione post-ictus e allo scompenso cardiaco cronico; uno studio pilota sul trattamento con agopuntura degli effetti collaterali della chemioterapia in pazienti refrattari agli antiemetici; uno studio descrittivo sulla riabilitazione post-ictus, che ha contemplato il ricorso a tecnologie di alta specializzazione concesse in comodato d'uso a cura della Sapienza Università di Roma, che collabora allo studio; il supporto alla revisione e implementazione di trial clinici, condotto in collaborazione con l'AIFA; il controllo di qualità di laboratorio, condotto dal Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università di Firenze in relazione a farmaci di Medicina Tradizionale Cinese selezionati dalla *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*, controparte cinese del progetto.

Su incarico del MAE, l'ISS ha organizzato il tavolo salute, nell'ambito delle celebrazioni del trentennale della cooperazione scientifica e tecnologica Italia-Cina.

Si è garantita la partecipazione dell'ISS alle riunioni organizzate dal MAE per il coordinamento della cooperazione scientifica e tecnologica tra Italia e Venezuela, tra Italia e Canada e per il consiglio Italia-Brasile di cooperazione economica, industriale, finanziaria e per lo sviluppo. Si è garantita la partecipazione dell'ISS alle riunioni organizzate dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali per i progetti

di *twinning* con il Marocco e l'Egitto (assegnato all'Italia), per la creazione di un portale di condivisione per la Cooperazione dell'area del Mediterraneo, per il segretariato permanente per la collaborazione con i Paesi del Mediterraneo e del Medio Oriente e per il tavolo di coordinamento con Israele e territori Palestinesi.

- *Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati*
  Sono proseguite le attività di studio e scambio di ricercatori, relative al progetto di particolare rilevanza scientifica sulla valutazione dell'impatto delle nuove tecnologie formative sui profili di competenza del personale medico in collaborazione con l'università McGill di Montreal (Quebec, Canada). In particolare, il progetto prevede la sperimentazione in modalità FAD (o mista) di alcune metodologie didattiche innovative di tipo induttivo (come ad es. PBL) già attive presso le due istituzioni Per ciò che concerne l'anno 2008 va ricordato in particolare il raggiungimento di alcuni importanti risultati tra cui: la progettazione di un Master Internazionale a struttura modulare con doppio percorso di specializzazione per la formazione biomedica e manageriale e la progettazione di una "banca dati didattica" per la condivisione del materiale didattico prodotto dai due istituti e finalizzato alla creazioni di moduli formativi e casi studio.
  Con il supporto finanziario dell'Istituto Fogarty / *National Institutes of Health* (USA) e del MAE per progetti di particolare rilevanza e competitività in ambito scientifico, si è attivato il nuovo triennio di collaborazione con il programma "*Harvard Program in Refugee Trauma*" dell'Università di Harvard finalizzato all'istituzione di un laboratorio congiunto per lo studio e la formazione professionale di operatori qualificati sulle emergenze complesse nei Paesi in conflitto e vittime di disastri e calamità naturali. Tra i principali risultati ottenuti nel corso del 2008 si ricordano in particolare:
  - lo studio analitico dei dati raccolti raffigurante lo stato dell'arte dei sistemi di governo della salute mentale nei Paesi in condizioni di post-conflitto che hanno sottoscritto il protocollo di collaborazione multilaterale durante il congresso di Roma del dicembre 2004;
  - l'erogazione del Master internazionale di formazione specialistica n modalità *blended learning* sul Global mental health in trauma and recovery;
  - la costituzione formale di comunità di pratica scientifica permanente (*Alumni Community*) costituita da oltre cento professionisti del settore e deputata alla raccolta e condivisione di dati utili all'implementazione di progetti di ricerca scientifica e tecnologica nel settore delle emergenze complesse;
  - la predisposizione dei prototipi di due sistemi sperimentali ad alta innovazione tecnologica per la ricerca scientifica (*Enhanced Virtual Autometed Scientist – EVAs*) e per la formazione specialistica (*ADvanced Auto-Minded Patient – ADAMp*) nel campo biomedico e psico-sociale;
  - la produzione del volume preliminare "*Book of Best Practices*: linee guida e di intervento per la salute mentale nel mondo" nella versione in lingua italiana.

Le Figure 8-12 danno una visione d'insieme delle attività di collaborazione internazionale nei diversi continenti.

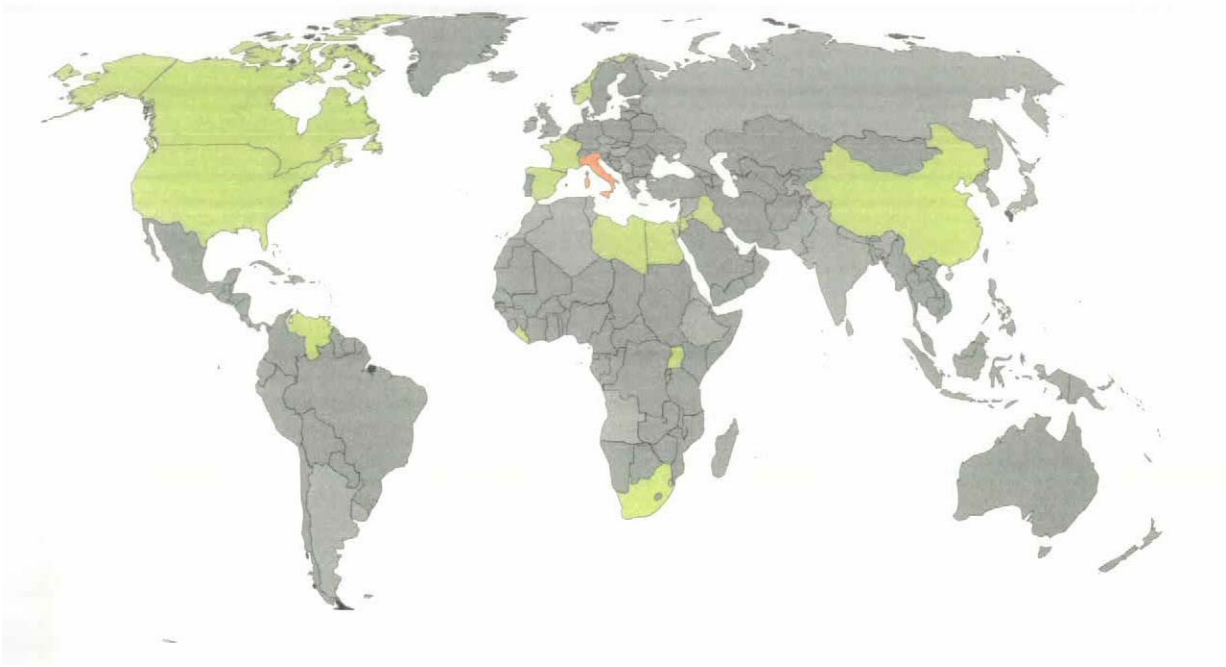


Figura 8. Paesi con cui l'ISS intrattiene rapporti formali (istituzionalizzati) di cooperazione scientifica e tecnologica, ovvero di assistenza tecnica



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

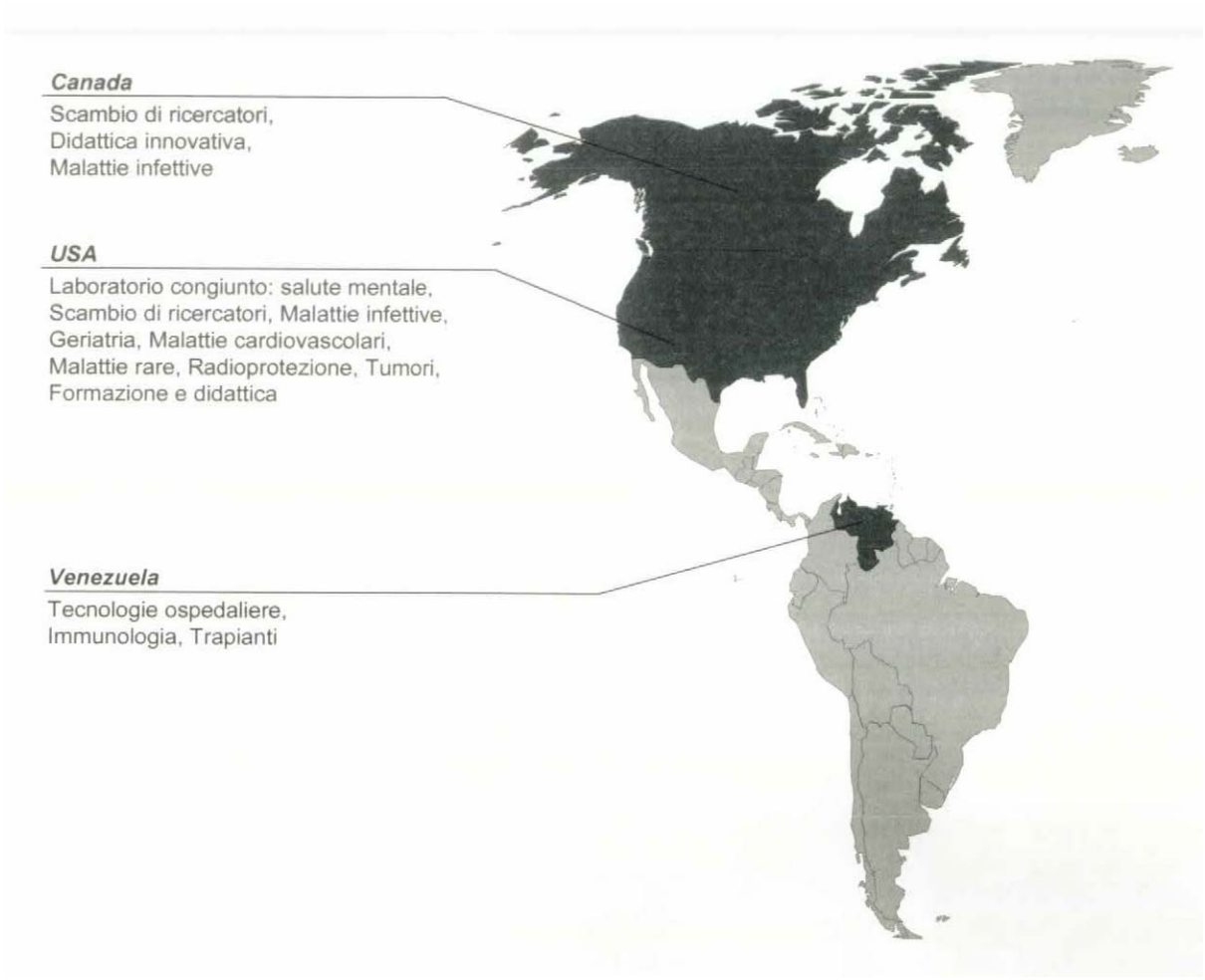


Figura 10. Paesi dell'America presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

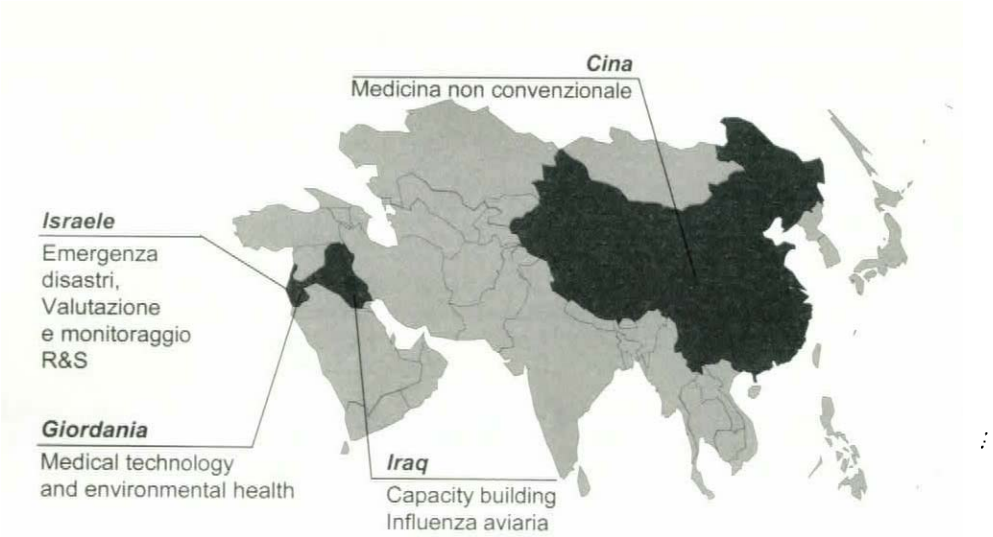


Figura 11. Paesi dell'Asia presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

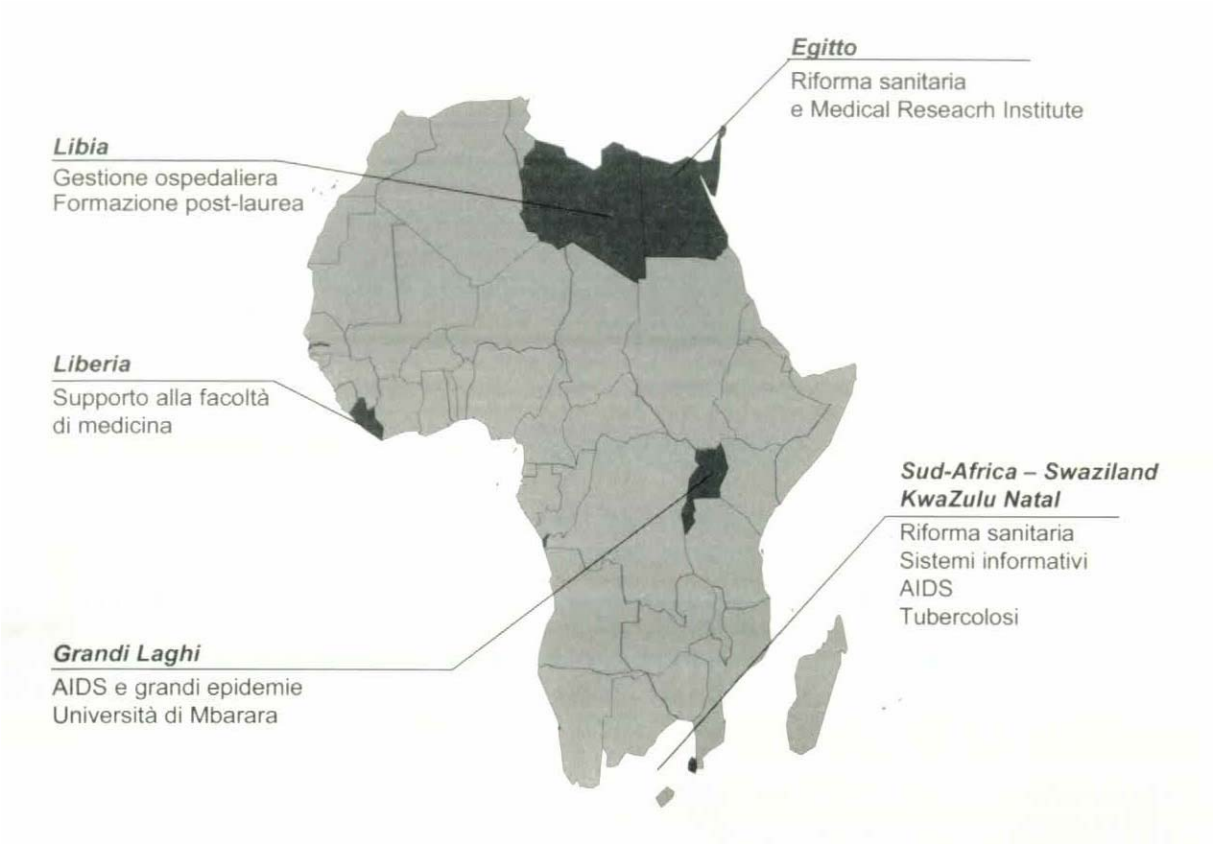


Figura 12. Paesi dell'Africa presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

PAGINA BIANCA

PARTE 2
Attività di Dipartimenti, Centri e Servizi

PAGINA BIANCA

DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA

Il Dipartimento ha carattere multidisciplinare ed effettua valutazioni quali/quantitative dei rischi per la salute umana e per l'ambiente, integrando competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico ed epidemiologico.

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

L'attività include studi di esposizione ad agenti chimici e biologici, e studi degli effetti di tale esposizione sulla salute e sull'ambiente nei tre comparti acqua, aria e suolo. In funzione delle loro particolari caratteristiche, sono oggetto della massima attenzione: contaminanti persistenti (es. IPA, "diossine", PCB, perfluorurati persistenti, ritardanti di fiamma); fitofarmaci e i loro residui negli animali e nell'ambiente; biocidi, anche alla luce delle rivalutazioni previste dalle nuove normative; metalli; polveri, fibre e nanomateriali; tossine naturali; sostanze ad attività endocrina, mutagena e cancerogena; cosmetici; materiali a contatto con alimenti e oggetti per l'infanzia in funzione della potenziale migrabilità di sostanze contenute essenzialmente nei materiali di sintesi; rifiuti.

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

Altro piano sul quale il Dipartimento è fortemente impegnato è l'attività ispettiva e di controllo, di documentazione, di formazione attraverso la promozione e attuazione di corsi e di marcatura CE per dispositivi medici non attivi comprendente sia la parte valutativa dei fascicoli che dei processi produttivi. Inoltre il Dipartimento elabora valutazioni e consulenze scientifiche in ambito nazionale e internazionale (es. *International Agency for Research on Cancer*, IARC; *North Atlantic Treaty Organization*, NATO; *Organization for Economic Co-operation and Development*, OECD; *United Nations Environment Programme*, UNEP; WHO). Notevole contributo viene fornito alle attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie.

Presso il Dipartimento inoltre viene svolto il coordinamento nazionale di attività dell'*Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD), *Environment Directorate* e di attività connesse al Laboratorio Comunitario di Riferimento per gli elementi Chimici in Alimenti d'Origine Animale e al Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui.

Inoltre nel Dipartimento opera anche la Sezione dell'Organismo Notificato competente per la certificazione dei dispositivi medici non attivi. Tale attività consiste in valutazioni dei fascicoli tecnici di prodotti e di documentazione di sistema. Viene svolta inoltre attività ispettiva presso i fabbricanti di dispositivi medici.

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

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

Resoconto attività 2008

Nel 2008 si è registrato un notevole incremento di tutte le attività sia sul piano strettamente istituzionale che su quello della ricerca.

Le problematiche di tipo ambientale legate alla contaminazione atmosferica, alla contaminazione del suolo e delle acque hanno coinvolto in modo trasversale le diverse competenze presenti nel Dipartimento.

La realizzazione del Programma Strategico Nazionale "Ambiente e Salute" ha comportato l'attuazione della prima fase inerente il rischio per la salute nei siti inquinati. È continuata, inoltre, l'attività prevista dalla convenzione con il Dipartimento della Protezione Civile inerente il rischio sanitario nelle emergenze ambientali.

Una rilevanza di carattere nazionale ha avuto il problema dei rifiuti in Campania che ha richiesto interventi di carattere straordinario. Sono stati emessi pareri anche di natura tossicologica, effettuati sopralluoghi, svolte indagini analitiche e monitoraggi soprattutto per la ricerca di microinquinanti, quali diossina e metalli pesanti, e indagini epidemiologiche. Si è partecipato a commissioni tecniche e sono stati curati i rapporti con i media.

Più in generale, è stata svolta intensa attività di supporto per i Ministeri e gli organismi competenti in relazione alla bonifica dei siti contaminati.

Sono stati svolti studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti (es. Progetto PROBE) e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, ecc.) (es. Progetto SEBIOREC) nella popolazione italiana o in gruppi particolari.

Sempre nell'ambito degli interventi nel settore della contaminazione ambientale si è dato un forte contributo alla individuazione di situazioni di rischio per l'uomo e per la fauna ittica determinata dalla presenza, in acque di mare e interne, di tossine algali (es. cianotossine).

Sono state formulate monografie di principi attivi di biocidi e valutazioni tossicologiche di principi attivi e presidi fitosanitari.

Diversi esperti del Dipartimento hanno contribuito ai pareri elaborati in sede di Autorità europea per la sicurezza alimentare (*European Food Safety Authority*, EFSA). Attività di ricerca e controllo sono state svolte nel settore della sicurezza alimentare.

Sono state condotte indagini su prodotti di largo consumo provenienti non infrequentemente dalla Cina. Anche in funzione di segnalazioni di prodotti irregolari destinati alla prima infanzia è stato svolto un sistematico controllo nei giocattoli.

Ampia attività è stata svolta anche nel settore dei fitofarmaci sia sul piano del controllo che nella messa a punto di metodi analitici.

È stata svolta una vasta ricerca mirata alla comprensione dei meccanismi molecolari che controllano il mantenimento della stabilità del genoma, e sono state studiate allerte strutturali correlate con la cancerogenesi e mutagenesi chimica. Sono stati svolti studi sull'interazione gene-ambiente e sugli effetti mutageni e cancerogeni con particolare attenzione a chiarire aspetti non ancora noti della risposta al danno al DNA indotto da stress ossidativo.

Particolare interesse è stato rivolto agli incidenti sulle strade (è stato completato il Progetto ULISSE), in casa (SINIACA) e sugli sci (sistema SIMON) con studi che permettessero di individuare le cause che maggiormente determinano questi eventi e individuare di conseguenza le misure preventive per la loro riduzione.

Sono state inoltre attivate banche dati di libero accesso su un'area del sito ISS.

L'attività di marcature CE dei dispositivi medici coordinata da un responsabile ha portato alla certificazione di numerose Aziende sia per quanto riguarda i sistemi di qualità che le certificazioni di prodotti.

Descrizione dei Reparti

Reparto Ambiente e traumi

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

Reparto Antiparassitari

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- individuazione dei rischi sanitari e ambientali derivanti dall'uso di preparati a base di principi attivi tecnici non corrispondenti ai requisiti di qualità stabiliti all'atto della registrazione;
- sviluppo e validazione di metodi analitici per l'individuazione e il dosaggio di impurezze e coformulanti tossicologicamente significativi in preparati commerciali;
- organizzazione di saggi interlaboratorio per il controllo di qualità tra laboratori selezionati dell'SSN;
- valutazione dei rischi connessi all'impiego di pesticidi e all'esposizione a residui di antiparassitari;
- evidenziazione di eventuali situazioni di interesse sanitario e ambientale;
- sviluppo di metodologie analitiche multiresiduo e organizzazione di circuiti interlaboratorio nell'ambito del Laboratorio Nazionale di Riferimento;
- preparazione di materiali di riferimento per l'analisi di residui di antiparassitari.

Reparto Bioelementi e salute

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio degli elementi chimici nella salute umana attraverso la valutazione dell'esposizione da fonti convenzionali e non convenzionali, l'individuazione di bioindicatori di esposizione e di effetto, il monitoraggio biologico della popolazione sana e patologica, l'accertamento di valori di riferimento e la valutazione dei fattori di rischio;
- individuazione dei rischi sanitari connessi con la presenza di elementi chimici a maggiore impatto e correlazione con le principali fonti di apporto;
- studio di indicatori biomedici nella valutazione olistica di fisiopatologie umane stress-correlate;
- sviluppo di metodologie analitiche avanzate e loro applicazione a programmi di monitoraggio;
- organizzazione di saggi interlaboratorio per il controllo di qualità tra laboratori dell'SSN.

Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale

Il Reparto studia i meccanismi molecolari di mutagenesi e cancerogenesi con modelli biologici e computazionali. In particolare: i) ruolo dei meccanismi di riparazione del danno al

DNA e di regolazione del ciclo cellulare nel controllo della stabilità del genoma e nella eziopatogenesi dei tumori; ii) genomica strutturale e funzionale dei processi molecolari di cancerogenesi; iii) sviluppo di metodi innovativi per l'analisi dei dati biologici e di strategie di indagine del proteoma; iv) struttura e dinamica di acidi nucleici, con particolare riguardo agli effetti di agenti fisici e chimici e alle interazioni tra macromolecole; v) relazioni quantitative tra struttura chimica e attività biologica, inclusa la predizione di tossicità; vi) valutazione del potenziale genotossico e cancerogeno di sostanze chimiche (farmaci, pesticidi, ecc.).

Reparto Chimica tossicologica

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- rilevamento di contaminanti tossici persistenti (PTS/POP) in matrici varie;
- definizione di procedure analitiche *ad hoc* (es. rilevamento di biomarker);
- analisi di PCB, PCDD, e PCDF in alimenti di origine zootecnica nell'ambito di attività di riferimento;
- studi di chemiobiocinetica in organismi acquatici in laboratorio e *in situ*;
- saggi di ecotossicità;
- ricerca di correlazioni tra il carico corporeo di contaminanti (es. *endocrine disrupter*) e patologie specifiche nell'essere umano;
- individuazione delle specie chimiche attive;
- analisi/valutazione dell'impatto ambientale, dell'esposizione umana, e del rischio tossicologico associati alla presenza di PTS/POP; criteri di gestione/riduzione del rischio;
- caratterizzazione chimica e tossicologica delle emissioni autoveicolari e valutazione del loro contributo all'esposizione della popolazione.

Reparto Epidemiologia ambientale

Il Reparto esegue studi mirati a stimare l'associazione fra determinate esposizioni ambientali e l'incidenza di particolari patologie nelle popolazioni in esame, nonché la valutazione sia di tale associazione sul piano del nesso causale, con prioritario interesse per le aree ad elevato rischio di crisi ambientale sia dei siti di interesse nazionale per le bonifiche. Il Reparto collabora inoltre con diversi istituti di ricerca nazionali e internazionali, con i Ministeri del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e dell'Ambiente e svolge attività di consulenza e formazione per i Dipartimenti di prevenzione delle ASL e per le agenzie del sistema APAT-ARPA (Agenzia per la Protezione dell'Ambiente e per i Servizi Tecnici – Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale).

Reparto Epidemiologia molecolare

Il Reparto ha come obiettivo principale lo studio dell'interazione gene-ambiente nell'insorgenza di patologie per una migliore valutazione del rischio e lo sviluppo di misure di prevenzione primaria. In particolare:

- uso di biomarcatori (indicatori di esposizione, marcatori precoci di patogenesi e/o suscettibilità genetica) in studi di popolazione, incluse le implicazioni bioetiche;
- studi di genomica ambientale (identificazione di polimorfismi in geni di suscettibilità ambientale, analisi funzionale dei polimorfismi e sviluppo di tecnologie per analisi di genomica funzionale);
- studi di risposta infiammatoria in cellule trattate con inquinanti ambientali;

- validazione di nuovi biomarcatori e mediatori di infiammazione e ricerca di base per studiarne il ruolo biologico;
- valutazioni e pareri nel campo del rischio tossicologico da agenti ambientali per la popolazione umana.

Reparto Esposizione e rischio da materiali

Il Reparto si interessa dello studio delle interazioni fra materiale e organismo umano ai fini della protezione dell'uomo e del suo habitat. L'attività è finalizzata a valutare dal punto di vista quali-quantitativo se l'esposizione ai materiali e/o alle sostanze da essi cedute possa costituire un rischio per l'uomo. I settori coinvolti riguardano i materiali a contatto con gli alimenti, i giocattoli, i materiali e oggetti per l'uso personale, gli articoli per puericultura e i dispositivi medici. L'introduzione continua di materiali e tecnologie innovative rende indispensabile il continuo sviluppo di attività di ricerca, come lo studio del comportamento di nuovi materiali, di materiali tradizionali nei confronti di nuove tecnologie, di materiali di riciclo e di quelli biodegradabili. Il Reparto svolge inoltre attività di certificazione CE dei dispositivi medici.

Reparto Igiene dell'aria

Il Reparto svolge le seguenti attività:

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

Reparto Igiene delle acque interne

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio e valutazione dei rischi igienico-sanitari relativi alla qualità microbiologica, chimica e chimico-fisica delle acque da destinare e destinate al consumo umano, delle acque superficiali e profonde, delle acque reflue urbane e industriali anche in relazione al loro riuso, delle acque di impianti ad uso ricreativo, dei materiali risultanti da dragaggi e rinascimenti;

- studio della ricrescita microbica e della cessione di microinquinanti nelle acque distribuite mediante reti acquedottistiche;
- elaborazione e valutazione di metodi analitici dei parametri chimici e microbiologici delle acque potabili, con assicurazione e controllo di qualità dei laboratori interessati, ai sensi delle normative vigenti;
- applicazione di biotecnologie e bioinformatica al rischio microbiologico nelle acque;
- tassonomia molecolare di virus e batteri;
- interventi relativi alle emergenze idriche.

Reparto Igiene degli ambienti di vita

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio e valutazione dell'esposizione a inquinanti di evidente impatto sulla saluta umana prodotti nell'ambito di attività lavorative, domestiche e di altre attività svolte negli ambienti di vita;
- caratterizzazione delle fonti emissive dovute ai diversi processi di combustione e ai processi evaporativi e loro interazione con la qualità dell'aria *indoor*;
- studio del ruolo delle caratteristiche microclimatiche *indoor* in relazione al benessere e all'esposizione della popolazione ad agenti inquinanti;
- definizione e controllo delle sorgenti di rischio chimico;
- studio e valutazione dell'esposizione a microinquinanti chimici di alcune categorie di lavoratori in ambito urbano;
- interventi per la valutazione dell'esposizione chimica del personale ISS nell'ambito dell'attività lavorativa e professionale;
- collaborazione con altri enti per l'applicazione di normative per il miglioramento della qualità dell'aria *indoor*;
- messa a punto di metodologie di campionamento e di tecniche di indagine analitica per la caratterizzazione di inquinanti anche in traccia;
- studio e messa a punto di metodi matematici e statistici di tipo previsionale.

Reparto Meccanismi di tossicità

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e valutazione degli aspetti bio-tossicologici associati alla esposizione a sostanze chimiche naturali e di sintesi, attraverso l'individuazione dei loro effetti avversi a breve e lungo termine e del loro meccanismo di azione;
- studio dei processi di assorbimento, biotrasformazione e tossicocinetica;
- individuazione di biomarcatori di esposizione, effetto e suscettibilità;
- studio degli effetti combinati e delle interazioni tra sostanze chimiche e con agenti fisici in esposizioni multiple;
- sviluppo di metodologie *in vitro* applicabili come metodi alternativi a studi meccanicistici e loro introduzione in ambito regolatorio;
- identificazione di gruppi di popolazione a rischio per patologie ad eziologia ambientale per caratteristiche genetiche e/o acquisite, utilizzando modelli sperimentali avanzati e tecniche analitiche e di biologia molecolare ad alta specificità e sensibilità;
- valutazioni e pareri nel settore del rischio tossicologico.

Reparto Qualità ambientale ed ittiocoltura

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio della correlazione tra la qualità igienico sanitaria dell'ittiofauna in allevamento e il suo impatto con l'ambiente mediante indagini chimiche, chimico-fisiche, batteriologiche, virologiche, algali e tossicologiche;
- identificazione dei fattori di rischio ambientale e umano legati alle attività e alle terapie utilizzate negli impianti di piscicoltura;
- localizzazione degli impianti sul territorio mediante tecnologie GPS e trasposizione degli stessi su mappe georeferenziate;
- valutazione della qualità delle acque con metodi cartografici (GIS);
- controllo della qualità delle acque afferenti agli impianti di piscicoltura;
- controllo dell'impatto ambientale e delle variazioni apportate alla fauna bentonica, anche destinata ad uso alimentare, dall'azione di tossine algali, e dai farmaci utilizzati negli impianti;
- monitoraggio delle ittiopatologie e studio di nuove metodologie per la produzione di vaccini che garantiscano una lunga protezione anticorpale.

Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione

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

- sorveglianza, prevenzione e previsione del rischio associato alla balneazione;
- destino nell'ambiente acquatico e significato sanitario di pesticidi e metaboliti, composti ad attività endocrina e farmaci;
- indagini di ecotossicologia: studio degli effetti di contaminanti singoli o in miscela; messa a punto, applicazione e validazione di test. Definizione di standard di qualità ambientali: acque superficiali, biota, sedimenti;
- studio delle implicazioni sanitarie associate ai fenomeni eutrofici e a carenze idriche;
- uso sostenibile delle risorse: salute degli ecosistemi, bacini idrografici, indici e indicatori di qualità ecologica.

Reparto Sostanze e preparati pericolosi

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- valutazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente di sostanze e preparati pericolosi;
- gestione dell'inventario nazionale delle sostanze chimiche;
- funzioni in qualità di unità di notifica per le nuove sostanze chimiche;
- valutazione del rischio di sostanze chimiche ad alto volume di produzione;
- classificazione di pericolo di sostanze e preparati;
- esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche;
- gestione dell'archivio dei preparati pericolosi;
- gestione e controllo delle attività dei centri antiveleni nazionali;
- individuazione dei presidi medico chirurgici disinfestanti e classificazione dei presidi disinfettanti;
- studio degli aspetti tecnici relativi all'applicazione della normativa sui biocidi.

Reparto Suolo e rifiuti

Il Reparto svolge le seguanti attività:

- individuazione dei fattori di rischio e della potenziale esposizione della popolazione connessi alla gestione dei suoli contaminati e dei rifiuti;
- elaborazione di criteri con cui effettuare la valutazione del rischio-specifica;
- individuazione dei meccanismi di diffusione della contaminazione;
- confronto e messa a punto di metodiche analitiche per la ricerca di inquinanti dei suoli e di sostanze pericolose nei rifiuti;
- individuazione di contaminanti e relativa definizione di concentrazione limite;
- individuazione del rischio connesso a rilasci di sostanze pericolose dai rifiuti;
- individuazione e valutazione dei rischi igienico-sanitari per la popolazione in ogni fase di gestione dei rifiuti (raccolta, trasporto, stoccaggio, recupero, smaltimento);
- gestione dei rifiuti generati all'interno dell'ISS (pericolosi e non; radioattivi, assimilabili ai rifiuti urbani, ecc.) a seguito delle attività di ricerca e controllo.

Reparto Tossicologia genetica

Il Reparto cura le seguenti attività:

- valutazione dell'attività mutagena e genotossica di agenti chimici ambientali in sistemi sperimentali *in vitro* e *in vivo*;
- studio dei meccanismi di mutagenesi;
- valutazione degli effetti tossici e genotossici di sostanze chimiche ambientali sulla linea germinale;
- analisi di biomarcatori di esposizione, suscettibilità ed effetto in popolazioni umane esposte ad agenti genotossici ambientali;
- attività consultiva ai fini della identificazione e caratterizzazione del rischio di effetti genotossici e di danni trasmissibili.

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

La missione del Dipartimento comprende lo studio delle malattie genetiche, endocrino-metaboliche, neurologiche e delle nuove strategie di immunoterapia e terapia combinata dei tumori. L'attività di ricerca, intervento e formazione del Dipartimento è dedicata a patologie e nuovi mezzi terapeutici, individuati come prioritari dal PSN, quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, le malattie genetiche rare e i tumori, includendo lo sviluppo di nuove terapie antitumorali, inclusa la sperimentazione sui vaccini antitumorali. L'attività di ricerca del Dipartimento svolge una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione di fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante il coordinamento di specifici Registri Nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di numerose patologie. I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali sono circa 80. Tra questi vi sono numerosi studi di particolare rilevanza tra i quali: lo studio dei processi patogenetici e riparativi della malattia di Alzheimer; lo studio della vulnerabilità psico-fisica allo stress; gli studi sulla BSE e sulle malattie umane ad essa correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo nelle malattie degenerative e quello dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori; gli studi sulla correlazione tra infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) nelle lesioni infiammatorie della Sclerosi Multipla (SM) e meccanismi patogenetici della malattia stessa; uno studio multicentrico non-randomizzato coordinato dall'ISS e volto a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico-familiare; studio del ruolo delle cellule gliali nei processi neurodegenerativi; studi nei settori delle neuroscienze comportamentali e nella neuro tossicologia e neoendocrinologia; studi sul ciclo cellulare e sul controllo dell'apoptosi; studi di immunoregolazione finalizzati all'identificazione del ruolo di citochine e chemochine nella regolazione dell'immunità innata e acquisita; studi sui meccanismi molecolari di alcune malattie neurodegenerative. Ugualmente significative e impegnative sono le attività del Dipartimento nell'attivazione e conduzione di studi clinici, quali quello di fase II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia, e nel coordinamento dei progetti gestiti dall'istituto per Alleanza contro il Cancro (ACC). In particolare, l'impegno per l'attivazione di tali progetti, presentati in un recente convegno nazionale di ACC organizzato in Istituto, insieme all'impegno a livello internazionale per la promozione di un'iniziativa di ERA-NET per la ricerca oncologia in Europa, dell'oncologia, hanno rappresentato alcune attività caratterizzanti del Dipartimento. Il Dipartimento svolge un lavoro di coordinamento delle attività dell'Istituto nell'ambito dei progetti per ACC e ha promosso e coordina la partecipazione italiana nella fase preparatoria per la costruzione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (ESFRI), con particolare riferimento alla ricerca traslazionale (progetto EATRIS). Il Dipartimento gestisce diversi progetti speciali, relativi ad alcuni registri nazionali, a temi di ricerca di importante impatto sanitario nel settore delle neuroscienze e iniziative per il supporto della ricerca traslazionale (es. l'attivazione dell'"officina farmaceutica" FabioCell per la preparazione di prodotti cellulari sperimentali per uso clinico a supporto di ricerche dell'ISS e di IRCCS e centri universitari nell'ambito di una missione di promozione della ricerca clinica nel settore delle bioterapie antitumorali). Infine, il Dipartimento ha il compito di valutare la qualità dei prodotti per terapia genica e terapia cellulare e partecipa con un ruolo leader ad iniziative europee per il coordinamento della ricerca nel settore delle nuove bioterapie.

Resoconto attività 2008

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2008 è stata soprattutto focalizzata nei settori di più tradizionale e consolidata competenza del personale dei Reparti del Dipartimento, quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, i tumori, incluso lo sviluppo di tecniche di *imaging* di rilevante impatto sanitario per la diagnosi e monitoraggio della crescita neoplastica e di nuove strategie di terapie cellulari e di combinazione di vaccini antitumorali con altri interventi terapeutici.

Nel complesso, tutte le attività di ricerca, che in alcuni casi hanno raggiunto livelli di eccellenza, hanno contribuito anche a svolgere una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione dei fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante la gestione di appositi registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di alcune patologie (Registro Nazionale della malattia di Creutzfeld-Jakob e sindromi correlate; Registro Nazionale dell'ipotiroidismo congenito; Registro Nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita).

Diversi sono stati i risultati particolarmente significativi delle ricerche condotte nel 2008. A titolo esemplificativo, si possono citare alcuni contributi di considerevole rilevanza per le possibili implicazioni e prospettive diagnostiche, terapeutiche e di intervento sanitario. Tra questi, si segnalano alcuni studi finalizzati alla comprensione della patogenesi di alcune malattie neurodegenerative o comportamentali (es. autismo) utilizzando sia modelli cellulari *in vitro* sia modelli animali, come pure studi miranti alla caratterizzazione funzionale di proteine ad attività tirosin-chinasica (JAK1) nelle leucemie linfoblastiche acute. La ricerca di marcatori dell'infezione da EBV nelle lesioni infiammatorie della sclerosi multipla (SM) ha portato alla proposta di un nuovo modello patogenetico della malattia, che identifica in una disregolata infezione del virus la causa principale del processo infiammatorio cronico che colpisce il sistema nervoso centrale provocando deficit neurologici irreversibili. Nel campo della diagnostica oncologica, è stato concluso uno studio multicentrico non-randomizzato coordinato dall'ISS e volto a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico-familiare.

Ugualmente significative e impegnative sono state le attività del Dipartimento nell'attivazione e conduzione di studi clinici, quali quello di fase I-II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia, e nel coordinamento dei progetti gestiti dall'Istituto per ACC. In particolare, l'impegno per l'attivazione di tali progetti, il cui rendiconto annuale è stato presentato in un Convegno nazionale di ACC organizzato in Istituto (9-10 febbraio 2009), insieme all'impegno a livello internazionale per la promozione di un'iniziativa nazionale nell'ambito della medicina traslazionale, hanno rappresentato alcune attività caratterizzanti del Dipartimento nel 2008.

I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali, sono circa 80. Tra questi vi sono lo studio dei processi patogenetici della malattia di Alzheimer e altre malattie neurodegenerative e alcune malattie rare; lo studio della vulnerabilità psicofisica allo stress; lo studio di disordini e patologie dello sviluppo neurocomportamentale umano in età evolutiva; gli studi sulla malattia di Creutzfeld-Jakob e sindromi correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo nelle malattie degenerative; lo studio del ciclo cellulare e dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori mediante tecniche di *imaging* e spettroscopia a risonanza magnetica nucleare.

Nel corso del 2008, sono state ulteriormente sviluppate tecnologie per la preparazioni di vaccini cellulari a base di cellule dendritiche contro alcuni tumori, che nel 2009 saranno prodotti nell'"officina farmaceutica" FaBioCell e utilizzati in studi clinici pilota e sono state determinate le condizioni operative per lo sviluppo di uno studio clinico di fase II di chemio-immunoterapia

in pazienti con melanoma. In aggiunta, il Dipartimento ha coordinato il processo di partecipazione italiano nei progetti per le fasi preparatorie per la creazione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (ESFRI), con un particolare impegno nel settore della ricerca traslazionale in biomedicina (progetto EATRIS) e delle bioterapie. Il Dipartimento è stato promotore di una grande Conferenza internazionale sulla medicina traslazionale che ha coinvolto anche altri dipartimenti dell'ISS (1-3 ottobre 2008). Le attività di ricerca e di intervento principali dei singoli Reparti sono qui di seguito sintetizzate.

Descrizione dei Reparti

Reparto Applicazioni cliniche delle terapie biologiche

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

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

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

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

In questo primo anno sono stati avviati studi sperimentali sia di tipo preclinico che clinico con l'intento di integrare le conoscenze derivanti dalla ricerca di base con quelle necessarie allo sviluppo clinico di nuove strategie terapeutiche antitumorali.

- *Studi preclinici*
  Tra i vari studi preclinici avviati, i seguenti si trovano in fase conclusiva:
  - Studio comparativo, mediante tecniche di *microarray*, del profilo dei messaggeri indotti da diversi agenti chemioterapici aventi o meno effetto promuovente la risposta immune antitumorale nel topo.
  - Studio dell'effetto di agenti chemioterapici sul potenziamento della risposta immunitaria innata nel topo.
  - Studio della maturazione delle cellule dendritiche durante lo sviluppo neonatale nell'uomo.
  - Analisi, mediante *microarray*, della modulazione dell'espressione genica in PBMC di pazienti trattati con ciclofosfamide.

- Caratterizzazione fenotipica e costruzione di anticorpi monoclonali verso l'antigene tumore associato COA-1 espresso nel carcinoma del colon-retto.

– *Studi clinici*
  - Studio di fase I/II per la valutazione dell'efficacia di un vaccino peptidico contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia (Dacarbazina).
  - Valutazione dell'effetto di *epitope spreading* in pazienti vaccinati con peptide di Melan A- Mart-1 in combinazione a trattamento con Dacarbazina.
  - Coordinamento del progetto Rete nazionale per studi clinici e di strutture di buona pratica di fabbricazione (*Good Manufacturing Practice*, GMP) per le bioterapie dei tumori per ACC in cui si svolge anche una parte relativa alla standardizzazione di metodi per il monitoraggio immunologico di pazienti sottoposti a immunoterapia antitumorale.

Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative

Il Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative svolge attività di ricerca sui seguenti argomenti:

– *Marcatori di stress ossidativo nei tessuti*
Vengono studiate le modifiche e i segnali cellulari indotti da radicali e specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto (superossido, ossido nitrico (NO), perossinitrito, acqua ossigenata ecc.). Questi composti prodotti dai tessuti svolgono sia funzioni di messaggeri inter- o intracellulari ma anche funzioni citotossiche. Il danno ossidativo prodotto dai radicali è presente in numerose, se non tutte le patologie, ed è la causa o la conseguenza di patologie a larghissima diffusione come i tumori, le malattie cardiovascolari e le malattie neurologiche. Gli enzimi più rilevanti che producono radicali sono le *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH)-ossidasi (NOX) e le ossido nitrico sintetasi (NOS). Nel Reparto vengono confrontati i risultati ottenuti sul sangue periferico esposto ad ossidanti o proveniente da pazienti (ad es. patologie polmonari, malattie rare, patologie cardiovascolari, ecc.). Le specie radicaliche e/o ossidanti possono modificare in modo specifico e caratteristico alcune molecole bersaglio quali ad esempio le proteine. Obiettivo degli studi *ex vivo* è, inoltre, la caratterizzazione di biomarcatori innovativi tramite l'identificazione di molecole bersaglio dell'attacco radicalico al fine di costruire una "Radicalomica" del tessuto. Particolare interesse è anche rivolto nei confronti del ruolo "benefico" del radicale NO, molecola in grado di contrastare l'aterosclerosi. Diverse osservazioni, infatti, hanno messo in evidenza come i livelli elevati *asymetric dimethyl arginine* (ADMA), un antagonista recettoriale della NOS, e bassi livelli di Apelina, una adipokina che regola la pressione attivando la NOS, siano direttamente correlati con lo spessore dell'intima e con il danno endoteliale.

– *Apoptosi e autofagia in cellule tumorali: il microambiente tumorale e stress ossidativo*
La modulazione della risposta intrinseca di sopravvivenza cellulare alla chemioterapia è stata recentemente associata ad un meccanismo dipendente dall'autofagia, cioè dalla capacità di alcune cellule tumorali di "resistere" all'effetto pro-apoptotico dei farmaci antineoplastici. Sono state quindi proposte una serie di strategie farmacologiche innovative tendenti a modificare il microambiente, e inibire il processo autofagico e ripristinare la suscettibilità all'agente anti-neoplastico. Ci si propone di analizzare le possibilità di bloccare i meccanismi di sopravvivenza intrinseca e modificare il destino

metabolico cellulare tramite l'impiego di sostanze (farmaci, inibitori metabolici, sostanze che producono radicali liberi) con specifica attività anti- pro-autofagica.

- *Fattori responsabili dell'alterata omeostasi linfocitaria nelle malattie del sistema immunitario*
  L'obiettivo principale di questa linea di ricerca è quello di meglio caratterizzare i meccanismi patogenetici coinvolti nella disregolazione dell'omeostasi linfocitaria nelle malattie del sistema immunitario (incluse immunodeficienze e malattie autoimmuni). È ormai noto che l'omeostasi linfocitaria è regolata non soltanto dalla proliferazione e differenziazione cellulare ma anche dalla morte cellulare programmata (apoptosi). Un particolare interesse è volto allo studio dei meccanismi di morte cellulare programmata (apoptosi) che contribuisce, insieme alla proliferazione e differenziazione cellulare, al mantenimento dell'omeostasi cellulare.

- *Controllo del ciclo cellulare*
  Questa linea di ricerca è tradizionalmente rivolta all'analisi dei meccanismi molecolari che determinano la cessazione permanente della proliferazione nel corso del differenziamento cellulare terminale e alla ricerca di metodi atti a riattivarlo. Recentemente questo programma si è espanso a comprendere metodi per la riattivazione della proliferazione in ogni tipo di cellule non proliferanti, includendovi cellule quiescenti e senescenti. Tale espansione ha portato alla formulazione di una legge generale che governa l'assenza di replicazione. Essa ha consentito inoltre di formulare approcci *in vitro* alla terapia di sostituzione cellulare e sviluppare modelli di rigenerazione tissutale *in vivo*. La genetica di questi sistemi viene inoltre indagata facendo uso dell'organismo-modello *C. elegans*.

Nell'anno 2008 sono stati ottenuti i seguenti risultati:

- Meccanismi di *signaling* del perossinitrito (PN) in eritrociti. Il PN induce una rapida attivazione della glicolisi attraverso due diversi *pathway*: uno mediato dall'emoglobina, il secondo coinvolge la fosforilazione della Banda 3.
- Stress ossidativo e identificazione di biomarcatori nelle patologie polmonari. Progetto ISS-NIH. Sono stati affrontati tre aspetti: i) Valutazione degli eritrociti come "bio-sensori" in pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva; ii) Metabolismo del farmaco b2-agonista clenbuterolo (CLB). Il CLB nella saliva a pH acido forma composti il cui potenziale cito- e geno-tossico è poco conosciuto. iii) Effetti della overespressione di NOX1 sulla instabilità genomica in cellule di mammifero. I nostri risultati hanno dimostrato che l'aumento di stress ossidativo può saturare la capacità di riparo del DNA e causare instabilità genomica.
- Studio *in vitro* e *in vivo* di farmaci modulatori di Apoptosi/Autofagia. I dati ottenuti indicano che la pirimetamina (PR, inibitore della diidrofolato riduttasi) è in grado di indurre in linee cellulari umane di melanoma metastatico apoptosi e un arresto della fase S del ciclo cellulare con conseguente inibizione della crescita. Questi risultati sono stati confermati su topi SCID inoculati con le cellule già testate *in vitro*.
- Fattori responsabili dell'alterata omeostasi linfocitaria nelle malattie del sistema immunitario. Abbiamo osservato in differenti patologie immunomediate come un aumento dell'apoptosi, secondario ad una cronica attivazione del sistema immune, conduce a linfopenia ed esaurimento della funzione timica. Al fine di mantenere un numero "normale" di cellule T, i linfociti T vergini proliferano in periferia con restrizione della diversità del repertorio Vβ del recettore per l'antigene della cellula T e conseguente difetto della sorveglianza immunitaria.

- Il controllo del ciclo cellulare *in vitro* e *in vivo*. La dimostrazione che è possibile riattivare il ciclo cellulare in cellule non proliferanti di ogni tipo sopprimendo appropriati inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti è stata utilizzata per indagare i tipi di danno cromosomico che accompagnano la senescenza mediante analisi citogenetica. I medesimi risultati sono stati applicati a modelli di rigenerazione tissutale *in vivo*. I modelli utilizzati comprendono la rigenerazione tissutale nel muscolo scheletrico e, in uno studio collaborativo, nel muscolo cardiaco. Infine è stato approfondito lo studio degli eventi che seguono la riattivazione del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate, con particolare ma non esclusivo riguardo a quelle di muscolo scheletrico.
- Struttura e funzione della Flagellina (FL). La FL è stata analizzata sull'estratto di ac. citrico attraverso reazioni chimiche e biochimiche e separazione delle componenti in elettroforesi. Si è visto che la rimozione della componente oligosaccaridica si accompagna con la riduzione dell'apparente Mw e con la formazione di frammenti proteici. È stata sviluppata una linea di ricerca per lo sviluppo di sistemi diagnostici e prognostici non invasivi.

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

Nel corso del 2008 sono proseguite le seguenti attività di ricerca:

- L'analisi dei geni coinvolti nella patogenesi della malattia di Alzheimer (AD) effettuata sui pazienti provenienti da diverse Unità Valutative del territorio (UVA), analisi che ha consentito l'individuazione di due nuove mutazioni sul gene della Presenilina 2 (PSEN2): la S175C su una famiglia affetta da Alzheimer familiare, comunicata al Congresso mondiale sull'Alzheimer di Chicago e che sarà presto oggetto di una pubblicazione; un ulteriore mutazione della PSEN2 la R71W ha dato luogo ad una pubblicazione attualmente sottomessa a *Journal of Alzheimer's disease*. Sul codone 717 del gene dell'APP è stata, invece, individuata, in differenti membri di una famiglia, la mutazione V717I.
- Lo studio di possibili fattori di suscettibilità a livello di alcuni geni presumibilmente coinvolti nell'AD ci ha condotto ad analizzare due varianti alleliche di SORL1 (associata al *trafficking* dell'APP) varianti risultate essere in *linkage disequilibrium* fra loro e CALHM1, un modulatore dell'omeostasi del calcio, di cui è stato analizzato il polimorfismo P86L, come fattore di rischio, per una sua possibile associazione con lo sviluppo della patologia nella nostra popolazione AD. I risultati sono stati comunicati al EFNS e attualmente sono in corso le elaborazioni statistiche dei dati ottenuti dalle frequenze geniche dei polimorfismi suddetti, sui campioni di pazienti affetti da AD e relativi controlli e quindi la stesura del lavoro.
- Lo studio di possibili fattori di rischio ambientale sull'espressione dei geni coinvolti nelle malattie neurodegenerative, ci ha condotto ad analizzare due differenti stimoli comunemente associati alla neurodegenerazione: l'ipossia e lo stress ossidativo. L'analisi molecolare della Progranulina (PGRN), un gene associato alla demenza frontotemporale (FTD) (gene coinvolto nello sviluppo neuronale che promuove il differenziamento sessuale del cervello) ha mostrato una forte *up*-regolazione in risposta ad uno stimolo di 24h di ipossia, che coinvolge la via di trasduzione del segnale di ERK. Il trattamento con un inibitore di questa via riportava i valori dei trascritti della PGRN agli stessi livelli osservati nei controlli. Il trattamento con H_2O_2 non induceva invece alcuna modulazione del gene. I risultati, in corso di pubblicazione, indicano che PGRN è altamente

suscettibile ai cambiamenti di ossigeno, suggerendo un suo possibile ruolo protettivo contro lo stress ipossico cerebrale.

- Nella ricerca di potenziali modulatori del metabolismo dell'Ab abbiamo studiato il ruolo del metabolismo del Ca^{2+} come potenziale fattore di suscettibilità nello sviluppo della malattia di Alzheimer, come recentemente dimostrato da numerose conferme sperimentali. L'attività di ricerca è stata dedicata alla valutazione dell'effetto dell'alterazione funzionale dei depositi intracellulari del Ca^{2+} sulla regolazione dell'espressione dei geni coinvolti nell'eziopatogenesi dell'AD. L'inibizione delle pompe intracellulari SERCA, attraverso l'utilizzo della tapsigargina, ha indotto una modulazione dei geni delle preseniline che è risultata essere legata al modello cellulare utilizzato, con differenti variazioni riscontrabili nelle cellule neurali rispetto a quelle di tipo gliale. Poiché tale regolazione dei messaggeri delle preseniline potrebbe alterare l'attività enzimatica della gamma-secretasi, influenzando il metabolismo della b-amiloide, stiamo attualmente valutando i livelli della b -amiloide nei media cellulari.
- Le statine sono state associate come fattore protettivo per la malattia di Alzheimer da numerosi studi epidemiologici, pur essendo al momento sconosciuto il meccanismo di azione molecolare. Lo studio sugli del trattamento di una statina di nuova generazione (Rosuvastatina), sulla regolazione della trascrizione dei geni del complesso della gamma-secretasi ha evidenziato, per la prima volta, alcuni effetti diretti sulla modulazione della trascrizione dei geni del complesso della gamma-secretasi e si stanno, pertanto, valutando i livelli della b-amiloide nei media cellulari.
- Per quanto riguarda l'identificazione di marcatori molecolari in campioni biologici periferici per migliorare la diagnosi precoce della CJD, abbiamo iniziato ad analizzare il *pattern* di espressione genica delle popolazioni linfocitarie di pazienti affetti da CJD, Alzheimer e controlli sani. In particolare, abbiamo condotto un'analisi quantitativa su differenti geni usando la metodica dell'*RT2 Profiler PCR Array* che analizza simultaneamente l'espressione di 84 geni correlati ad una specifica via fisiologica. A tale proposito abbiamo scelto un saggio contenente una serie di geni associati ad alcune proteine della matrice extracellulare: costituenti delle membrane, collageni e altre proteine coinvolte nella struttura della matrice. I risultati ottenuti fino ad oggi hanno mostrato una *down*-regolazione di alcuni di questi geni facendo ipotizzare, quindi, un coinvolgimento di questa via fisiologica nello sviluppo della CJD.
- L'utilizzo dei modelli animali per l'AD ha permesso di definire il meccanismo molecolare del processamento proteolitico dell'*Amyloid Precursor Protein*. Lo screening effettuato sui topi da noi elaborati precedentemente ha permesso quest'anno di individuare: quattro topi fondatori per la colonia PSEN2(A85V) e sei per la colonia APP (I716T; KM670/671NL), in grado di trasmettere il transgeni alla prole. Gli animali individuati sono attualmente in fase di riproduzione per l'espansione delle colonie. A questa fase seguirà la caratterizzazione degli effetti fenotipici e comportamentali indotti dall'espressione delle mutazioni nelle due linee murine che ci ripromettiamo di effettuare nell'anno in corso.
- Sono state concluse e pubblicate l'analisi genetica per la ricerca di fattori di rischio e l'analisi dei determinanti di sopravvivenza nella malattia di Alzheimer sporadica (SAD) in relazione al polimorfismo M/Val codone 129 del gene che codifica per la proteina PrP (PRNP) in collaborazione con centri universitari italiani e statunitensi.
- Abbiamo concluso gli studi dei meccanismi patogenetici delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (TSE) che riguardano l'infezione intranasale con i prioni e il coinvolgimento dei muscoli dopo infezione orale con BSE e inviato per la pubblicazione i relativi manoscritti.

- Sono in preparazione i manoscritti che riguardano gli studi di rimozione dei prioni dal sangue mediante filtri e sull'inattivazione dei prioni nei preparati alimentari di origine bovina.
- Sono state svolte anche le attivitàdi ricerca che riguardano gli studi sull'amiloidogenesi nelle TSE mediante la tecnica della spettrometria di massa in collaborazione con il Dipartimento di Biochimica della Sapienza Università di Roma e che hanno portato alla pubblicazione di una *review* sulla conformazione della proteina PrP amiloidea.
- Sono state svolte anche le attività di ricerca che riguardano l'uso della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) Cerebrale per la diagnosi di malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e che hanno portato alla stesura e all'invio per la pubblicazione di un articolo sulla descrizione delle lesioni specifiche per questa patologia.
- Sono stati inoltre avviati studi sulla terapia sperimentale delle TSE sia mediante utilizzazione di nuove molecole che abbiano un razionale nella patogenesi della malattia (statine) sia mediante molecole già note per il loro effetto antiscrapie ma con nuove tecniche di veicolizzazione nel cervello in modo da aumentarne l'efficacia.

Reparto *Imaging* molecolare e cellulare

Proseguendo secondo le linee programmatiche del Piano triennale 2006-2008, le attività di ricerca del Reparto nel 2008 sono state finalizzate alla identificazione di nuovi indicatori di diagnosi e prognosi e alla caratterizzazione di *endpoint* farmacologici in patologie tumorali e neurodegenerative, utilizzando approcci integrati di *imaging* molecolare e cellulare, come base per la possibile realizzazione di percorsi innovativi di medicina traslazionale. Le ricerche si sono articolate in tre aree principali di ricerca.

- *Oncologia sperimentale*
  - Identificazione mediante analisi comparativa di profili spettrali MRS e di profili di espressione genica del significato diagnostico e prognostico di alterazioni del ciclo della fosfatidilcolina (PC) come indicatori di progressione tumorale nel carcinoma ovarico e mammario (linee cellulari e cellule isolate da paziente; xenotrapianti di tumori umani in topi immunodeficienti; campioni chirurgici isolati da pazienti a storia clinica nota; lesioni tumorali in vivo nella paziente).
  - Ruolo di fosfolipasi PC-specifiche nella down-modulazione della espressione in membrana e riciclo di HER2 in cellule di carcinoma mammario $HER2^{3+}$.
  - Ruolo della inibizione di fosfolipasi PC-specifiche sul differenziamento cellulare di cellule di carcinoma mammario.
  - Relazioni tra ciclo della PC e *cell signalling* mediato dall'asse CXCL12/CXCR4, ai fini di identificare nuovi meccanismi di controllo del processo di metastatizzazione di cellule tumorali
  - Studi MRI sull'effetto del blocco farmacologico dei recettori metabotropici del glutammato in modelli di glioma.
  - Caratterizzazione mediante MRS *in vivo* del microambiente tumorale (pH) in: i) xenotrapianti di melanoma umano in topi SCID trattati con inibitori delle pompe protoniche; ii) impianti sottocutanei di cellule eritroleucemiche di *Friend* nel topo, per lo sviluppo di un protocollo sperimentale di applicazione della chemioterapia alla rimodulazione della risposta immune antitumorale.
  - Caratterizzazione molecolare e funzionale di exosomi secreti da cellule *Natural Killer* (NK) in relazione all'attività citolitica, apoptotica e immunomodulatoria.

- *Diagnostica oncologica*
  Sono stati consolidati i risultati di uno studio nazionale, osservazionale, prospettico e non randomizzato (ISS-HIBCRIT, 2000-2008) per l'analisi comparativa dell'accuratezza diagnostica di metodi di mammografia, ecografia e risonanza magnetica a contrasto dinamico nella diagnostica precoce di tumore mammario in donne ad alto rischio genetico-familiare. Questo studio è stato condotto presso 20 Centri italiani (502 donne arruolate, 1.596 sessioni diagnostiche multimodali; 3,2 round/donna; 52 casi di tumore). È stato inoltre attivato sul territorio nazionale un Network di sorveglianza multimodale di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario, basato sull'uso integrato di consulenza genetica, visita senologica, mammografia, ecografia e MRI a contrasto dinamico. Il Network, tuttora in espansione, attualmente comprende 31 Centri italiani e utilizza criteri e protocolli concordati a livello nazionale per l'arruolamento e i percorsi diagnostici. In tale contesto, è stata realizzata in ISS una infrastruttura informatica per la raccolta centralizzata (in forma anonima) dei dati di arruolamento e screening.

- *Malattie neurodegenerative e neurocomportamentali*
  È stato completato uno studio di *imaging* farmacologico mediante *imaging* a risonanza magnetica (Ph-MRI) su ratti adolescenti e adulti trattati con metilfenidato. È stato inoltre avviato uno studio preliminare di fattibilità per l'identificazione di nuovi biomarker dell'evoluzione della malattia di Alzheimer mediante analisi dei profili spettrali NMR di campioni sierici e PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*) da pazienti.

- *Altre ricerche condotte in collaborazione con altri Reparti e Dipartimenti ISS*
  Caratterizzazione mediante metodi NMR del *signaling* del perossinitrito in eritrociti umani; caratterizzazione di un anticorpo monoclonale umano (scFv) diretto contro l'enzima citosina deaminasi, per un modello di GDEPT/ADEPT; caratterizzazione del ruolo del sistema rodamina-tioredossina e composti allilici dello zolfo nell'apoptosi di cellule tumorali; espressione e localizzazione subcellulare di una proteina coinvolta nella patogenesi della sindrome di Noonan; distribuzione cellulare della proteina 14-3-3 *wild type* e delle sue isoforme mutate in *Giardia duodenalis*. È stato infine completato uno studio di caratterizzazione strutturale di glucani isolati dalla parete cellulare di *C. albicans*.

Reparto Immunoregolazione

Obiettivi principali dell'attività di questo Reparto sono la caratterizzazione dei meccanismi molecolari e cellulari che regolano la risposta immunitaria e il ruolo di loro possibili alterazioni nella patogenesi di malattie infettive, neoplastiche, infiammatorie e autoimmuni.

- *Studi sugli effetti immunomodulatori di HIV-1 e della sua glicoproteina di superficie gp120 in macrofagi*
  Lo studio completato e pubblicato nel corso dell'anno ha portato all'identificazione di una nuova cascata di trasduzione del segnale attivata dalla gp120 di HIV-1 e responsabile dell'induzione della secrezione di CCL2. Questa cascata comprende l'attivazione, CCR5 mediata, della fosfolipasi C fosfatidil-colina-specifica, che è a sua volta coinvolta nella produzione di CCL2 mediata da NF-kB. Sono stati inoltre condotti studi sull'attivazione mediata da gp120 di alcuni membri della famiglia delle fosfolipasi C fosfatidil-inositolo-specifiche e sul ruolo da esse svolto nella produzione di chemochine indotta da gp120. Abbiamo inoltre continuato i nostri studi sul ruolo della CCL2 endogenamente prodotta dai macrofagi nella modulazione dell'infezione da HIV-1 caratterizzandone gli effetti sulla regolazione dell'espressione di fattori dell'ospite, in particolare membri della

famiglia APOBEC, importanti per la resistenza/suscettibilità all'infezione da HIV-1 dei monociti/macrofagi.

- *Studi sulla regolazione dell'espressione di chemochine in monociti/macrofagi e cellule dendritiche (DC)*
  Gli studi condotti hanno portato all'identificazione di nuovi meccanismi di cooperazione tra i ligandi dei recettori Toll (TLR) in grado di regolare positivamente o negativamente l'espressione di citochine e chemochine. In monociti/macrofagi abbiamo osservato che la CCL1è regolata in maniera peculiare da alcuni ligandi di TLR, e che il tipo di regolazione dipende sia dallo stato differenziativo della cellula che dalla particolare combinazione dei diversi ligandi. Sono inoltre in corso studi sul ruolo svolto da altre chemochine endogenamente prodotte dal monocita/macrofago, quali la CCL2, nella regolazione dell'espressione di CCL1. Studi analoghi condotti in DC hanno evidenziato l'esistenza di un complesso circuito regolatorio, innescato da particolari combinazioni di ligandi TLR in grado di controllare l'espressione di CCL2 e di IL-12 e di polarizzare la risposta immunitaria verso il tipo Th1. Abbiamo inoltre studiato gli effetti di ligandi di TLR sull'espressione di microRNA, e il potenziale ruolo che questi nuovi regolatori dell'espressione genica svolgono sulla cascata di eventi innescata dai ligandi TLR, e che culmina nella produzione di citochine e chemochine.

- *Studio sul ruolo di lipidi bioattivi nell'infezione di HIV-1 di cellule del sistema immunitario*
  Abbiamo analizzato il possibile coinvolgimento di una nuova famiglia di immunoregolatori presenti nei fluidi biologici, i lipidi bioattivi, nel controllo della replicazione di HIV-1 trovando un effetto potenziante sulla replicazione virale in macrofagi umani ma non in linfociti T $CD4^+$ dello stesso donatore. Abbiamo osservato che tale diversità di effetti potrebbe essere ricondotta ad un *pattern* di espressione complementare dei recettori specifici di tali molecole nei due tipi cellulari. Studi sui meccanismi molecolari coinvolti nella regolazione del ciclo di HIV-1 da parte di lipidi bioattivi sono attualmente in corso.

- *Studi sull'interazione reciproca tra DC e linfociti T*
  Sono stati condotti studi volti alla caratterizzazione degli effetti di HIV-1 sul *cross-talk* DC/linfociti T γ δ precedentemente descritto dal gruppo. I risultati ottenuti indicano che l'esposizione al virus delle DC interferisce con la loro capacità di stimolare la proliferazione e la produzione di citochine Th1 in linfociti T γδ autologhi in risposta ai fosfoantigeni. Reciprocamente, i linfociti attivati inducono maturazione fenotipica delle HIV-DC che però non si associa a secrezione di IL-12. Abbiamo parallelamente osservato che l'esposizione delle DC al terreno condizionato di linfociti T $CD4^+$ infettati da HIV ne modifica la suscettibilità all'infezione, rendondole permissive ai ceppi di HIV-1 T-tropici.

- *Studi sui fattori coinvolti nel differenziamento e attivazione di DC*
  Gli studi completati e pubblicati nel corso dell'anno messo in evidenza la capacità del GM-CSF di indurre il differenziamento dei monociti a DC funzionalmente attive in assenza di altri fattori di crescita o citochine.

- *Studi sulla regolazione da citochine dell'attività fagocitica dei macrofagi*
  Gli studi svolti hanno evidenziato che l'IFN-β è in grado di inibire l'espressione in superficie del recettore del mannosio (MR) durante il differenziamento dei monociti a macrofagi. L'effetto inibitorio dell'IFN-β si esplica a livello della sintesi della proteina e non del trasporto alla membrana e coinvolge meccanismi di regolazione post-trascrizionale. È stato inoltre osservato che l'azione inibitoria dell'IFN-β su MR e

sull'attività fagocitica è transitoria e reversibile e può essere contrastata da una successiva esposizione dei macrofagi a IL-3.

- *Studi sugli effetti immunomodulatori della lattoferrina bovina (bLf)*
  Studi volti a definire gli effetti della bLf sul differenziamento/attivazione di DC umane hanno dimostrato che questo composto interferisce con la maturazione di tali cellule indotta da ligandi TLR. La diminuita produzione di citochine polarizzanti risulta associata ad una diminuita risposta di tipo Th1. Al contrario, le bLf-DC maturano se stimolate con CD40L, suggerendo una certa specificità del blocco maturativo verso segnali derivanti dalla stimolazione dei TLR. Abbiamo inoltre avviato uno studio volto a caratterizzare le relazioni tra infiammazione e regolazione dell'omeostasi del ferro in monociti e macrofagi umani. I risultati preliminari ottenuti suggeriscono che la bLf è in grado di modulare l'espressione di alcuni componenti implicati nel metabolismo del ferro quali il recettore per la transferrina e STAT3, il fattore trascrizionale responsabile per l'induzione dell'epcidina.

- *Studi sull'utilizzo della tecnologia degli RNA interferenti per la manipolazione della risposta immune mediata dalle DC*
  Nel corso di quest'anno abbiamo effettuato una dettagliata caratterizzazione delle conseguenze fenotipiche e funzionali del silenziamento di STAT3, con particolare attenzione al suo ruolo nella risposta delle DC a stimoli immunogenici, quali i ligandi di TLR. Abbiamo osservato una riproducibile diminuzione, in assenza di STAT3, della capacità delle DC di produrre la citochina anti-infiammatoria IL-10 in risposta a stimoli immunogenici. Un'ulteriore caratterizzazione delle cellule silenziate, e della loro risposta a stimoli tollerogenici è tuttora in corso.

- *DC-ATLAS*
  Nell'ambito del network di eccellenza DC-THERA, finanziato dalla comunità europea e volto al trasferimento delle conoscenze di genomica, proteomica e bioinformatica, nonché quelle derivanti dalla biologia cellulare molecolare e modelli preclinici, in applicazioni terapeutiche, siamo stati chiamati a partecipare come *curators* alla nuova iniziativa DC-ATLAS. Questa iniziativa ha come obiettivo la creazione di una banca dati che raccoglie tutti i dati generati specificamente in DC relativi alle vie di trasduzione di segnali importanti nella fisiologia di queste cellule, e in particolare le vie metaboliche responsabili della maturazione delle DC, e quelle relative all'interazione delle DC con altre cellule del sistema immunitario. Questa banca dati sarà uno strumento importante per l'individuazione di marcatori per la diagnostica e l'immunoterapia di malattie neoplastiche e infettive. Abbiamo contribuito all'iniziativa curando la via di traduzione del segnale innescata dalla stimolazione del TLR3.

- *Modulazione dell'attività pro-infiammatoria della gliadina da parte del decapeptide P10 e della vitamina D_3*
  Nell'ambito di un gruppo interdipartimentale recentemente costituitosi in ISS, abbiamo avviato un nuovo progetto di ricerca, volto: i) alla caratterizzazione dell'attività pro-infiammatoria della gliadina, l'agente eziologico della celiachia in soggetti geneticamente predisposti, in monociti/macrofagi e diversi modelli di DC umane, e ii) all'individuazione di eventuali strategie "protettive" nei confronti di questo stato infiammatorio. A tale riguardo abbiamo valutato il potenziale inibitorio di un decapeptide P-10 e della vitamina D_3, la cui attività immunomodulatoria sulle DC è oggetto di studi da parte del nostro gruppo da diversi anni. In esperimenti preliminari abbiamo osservato che un digesto peptico-triptico della gliadina induce produzione di CCL2 in DC, e che questa produzione

è parzialmente inibita dal decapeptide P10. È interessante che un leggero effetto inibitorio del decapeptide P10 è stato osservato anche sulla produzione di CCL2 indotta da LPS, suggerendo che il potenziale immunomodulatorio di questo peptide si estenda anche ad altri stimoli attivatori per le DC.

- *Studi sul ruolo del tessuto adiposo nella regolazione dell'infiammazione e della risposta immune*
  Gli studi svolti hanno permesso di caratterizzare mediante analisi al FACS e immunoistochimica le cellule del sistema immunitario in biopsie di grasso omentale di individui normopeso, soprappeso e obesi sia diabetici che non. I risultati ottenuti evidenziano la presenza di DC nel tessuto adiposo e suggeriscono l'esistenza di differenze, sia di tipo qualitativo che quantitativo, nella loro distribuzione tissutale in pazienti obesi, affetti o meno da diabete, rispetto a pazienti normopeso che sono oggetto di ulteriori studi.

Reparto Immunoterapia sperimentale

Attività di ricerca anno 2008.

- *Studi pre-clinici per la valutazione dell'efficienza di cellule dendritiche generate in presenza di IFN-alfa (IFN-DC) (secondo il metodo oggetto del brevetto US N. 09/845 042, attualmente in condizione di brevettabilità) come adiuvanti cellulari di vaccini terapeutici contro il cancro o infezioni croniche gravi*
  - valutazione nel modello xenochimerico hu-PBL-SCID della risposta cellulare umana indotta dall'immunizzazione con IFN-DC autologhe caricate con la proteina idiotipica VK3-20 di linfomi/leucemie a cellule B frequentemente espressa in linfomi B non-Hodgkin HCV-associati;
  - valutazione dell'induzione *in vitro* e *in vivo* (modello hu-PBL-SCID) della risposta cellulare verso la proteina E7 di HPV 16 (papilloma virus umano – *Human Papilloma Virus*) attraverso IFN-DC caricate con proteina ricombinante o VLP (*Virus-Like Particles*) esprimenti E7;
  - studio della capacità di IFN-DC di indurre la polarizzazione TH1 e la risposta TH17 di linfociti CD4 *naïve* (manoscritto in preparazione).
  - studi comparativi tra IFN-DC e DC di riferimento delle funzioni di *antigen-uptake/processing*, di *cross-presentation* e *cross-priming*, con particolare riferimento all'analisi delle vie intracellulari e della compartimentalizzazione degli antigeni solubili (come OVA o E7 di HPV) o veicolati da VLP con particolare riferimento alla capacità di mediare la *cross*-presentazione di antigeni assunti da cellule apoptotiche e di indurre il *cross-priming* di linfociti T $CD8^+$ specifici;
  - analisi del segnale LOX-1/IFN di tipo I nel in IFN-DC (manoscritto sottomesso per la pubblicazione);
  - studio dell'espressione di microRNA in IFN-DC.
- *Studio della capacità adiuvante di IFN di tipo I e del ruolo degli antigeni Psts-1 e HBHA in protocolli vaccinali per la tubercolosi (TB) (progetto CE 7° PQ – HOMITB)*
- *Studi in modelli umani o murini del ruolo dei fattori di trascrizione IRF-1 e IRF-8, regolati dal sistema IFN di tipo I, con particolare riferimento* a:
  - ruolo di IRF-1 nella regolazione del differenziamento e dell'attività di cellule T regolatorie umane;

- analisi del ruolo di IRF-8 nel controllo dell'*uptake* di antigeni tumorali in cellule dendritiche e loro presentazione a linfociti $CD8^+$;
- studio della crescita, e della sua modulazione da parte di farmaci epigenetici selezionati, di cellule di melanoma B16 in topi IRF-8 KO;
- studio del ruolo di IRF-8 e delle popolazioni di cellule dendritiche da esso controllate nell'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* e in strategie vaccinali per la TB.

– *Studi preclinici per la valutazione del ruolo del nuovo* cancer testis antigen *BORIS:*
Messa a punto di tutti gli approcci utili per lo sviluppo del progetto (PCR, qPCR, *Western Blot*, confocale, trasfezione con BORIS di linee cellulari target e di cellule dendritiche; allestimento della colonia di topi HHD transgenici per HLA-A2, utile per completare gli esperimenti di caratterizzazione di epitopi immunogenici di BORIS; studio della modulazione di BORIS da parte di farmaci epigenetici selezionati (apicidina, depsipeptide) e/o agenti convenzionali (taxoli) in linee di carcinoma mammario.

– *Progetti afferenti al Laboratorio di Ricerca dei* Microarrays *(LaRiM):*
- ultimazione della validazione dei chip umani (34,580 70mer oligos della banca genomica umana della Operon Version 3.0);
- completamento del progetto "*New therapeutics selective for TNF receptor subtypes and humanized animal models*" (*Integrated Project* FP6);
- completamento del progetto "*Development of a novel approach in hazard risk assessment of reproduction toxicity by a combination and application of in vitro, tissue and sensor technologies*" (*Integrated Project* FP6 EC);
- studio di profili di espressione genica in linee cellulari da carcinoma renale trattate con farmaci utilizzati in studi clinici;
- studi per la messa a punto di chip specifici per patogeni vegetali;
- studi finalizzati allo sviluppo di una nuova piattaforma di *microarray* per analizzare la presenza di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) nei geni codificanti citochine e proteine ad esse correlate nel DNA di pazienti coinvolti in protocolli di immunoterapia.

– *Studi volti a valutare il possibile utilizzo del modello di infezione virale del virus murino MHV68 allo studio di fenomeni neurodegenerativi potenzialmente correlati alle infezioni erpetiche nell'uomo.*

– *Ultimazione delle attività propedeutiche all'autorizzazione del laboratorio GMP FaBioCell alla produzione di farmaci cellulari (convalida degli impianti, della strumentazione, del personale e del Sistema di Qualità necessario alla gestione delle attività di produzione e controllo qualità).*

Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso

Nel corso del 2008, sono proseguite le attività di ricerca e di coordinamento scientifico di progetti nazionali e internazionali da parte di diversi membri del Reparto:

– *Coinvolgimento dl virus di Epstein-Barr nella eziopatogenesi della sclerosi multipla: da "se" a "come"*
Progetto finanziato dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla. Nel 2008 sono state avviate ricerche in collaborazione con diversi gruppi di ricerca italiani (Ospedale S. Andrea, Istituto Neurologico C. Mondino di Pavia, IRCCS Fondazione S. Lucia, "Sapienza" Università di Roma) e con la *UK MS Tissue Bank* presso l'*Imperial College London*, mirate a chiarire il ruolo di EBV nella eziopatogenesi della SM attraverso

un'analisi più estesa e accurata della presenza di RNA e proteine virali e/o delle risposte immunologiche virus-specifiche e di marcatori biologici nel sangue periferico, nel fluido cerebrospinale e in tessuto cerebrale post-mortem da pazienti con SM. È stata inoltre completata un'analisi sull'associazione tra presenza di depositi di EBV in tessuto cerebrale post-mortem da pazienti con SM e livelli di CXCL13, una chemiochina responsabile del reclutamento di cellule B, nel liquor post-mortem degli stessi casi.

- *Meccanismi molecolari coinvolti nell'effetto rimielinizzante del TNF: espressione e attività funzionale del recettore 2 del TNF in oligodendrociti, astrociti e microglia*
  Progetto finanziato dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla. L'analisi delle vie di segnalazione indotte dall'attivazione del recettore del TNF di tipo 2 (TNFR2) in cellule microgliali, mediante la tecnica dei *microarray*, ha portato all'identificazione di fattori con attività anti-infiammatoria e neuroprotettiva. Lo studio della regolazione di questi fattori da parte di citochine infiammatorie ha inoltre contribuito a definire il ruolo del sistema TNF/TNFR2 nel controllo della risposta microgliale durante l'infiammazione.

- *Pathophysiological role of MLC1, a protein involved in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)*
  Progetto finanziato dall'ELA *Fondation de Recherche*, Francia. Al fine di comprendere il ruolo fisiologico della proteina MLC1 e il suo coinvolgimento nella leucoencefalopatia megalencefalica, una rara leucodistrofia ad esordio infantile, sono proseguiti gli studi biochimici delle interazioni tra MLC1 e il complesso distrofina-distroglicano nelle membrane cellulari degli astrociti e la ricerca di interattori di MLC1 mediante tecniche di *pull-down*, *two-hybrid system* e proteo mica.

- *Innovative approaches to the study of induction/repair of DNA oxidative damage in models of neurodegenerative diseases: molecular basis and identification of possible therapeutic targets*
  Ex art. 56 L 289/2002. Progetto Ministero della Salute. Nel corso del 2008, sono stati selezionati e caratterizzati i tessuti cerebrali patologici nei quali verrà analizzata l'espressione dell'enzima hMTH1 coinvolto nel controllo del livello di ossidazione del DNA.

- *Immunopathology and imaging of multiple sclerosis lesions*
  Progetto ITALIA-USA - Area F. In collaborazione con il *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) degli NIH, abbiamo avviato uno studio combinato di neuropatologia e risonanza magnetica in tessuto cerebrale post-mortem da pazienti con SM al fine di correlare le immagini ottenute in risonanza con i dati di istopatologia e immunoistochimica.

- *Ricerca di marcatori diagnostici per le malattie neurodegenerative e di nuovi target per le risposte al trattamento farmacologico*
  Ricerca Finalizzata 2005. È stato completato uno studio neuropatologico sull'espressione di un fattore neurotossico e pro-infiammatorio della famiglia del TNF (TWEAK) e del suo recettore Fn-14 in relazione al danno gliale e neuronale associato alle lesioni cerebrali e alla presenza di accumuli intracerebrali di cellule B/plasmacellule infettate con EBV.

- *EU COST Action Neurinfnet "Inflammation in Brain Disease"*
  Il Reparto ha contribuito alle attività di questa *COST Action* in qualità di vice-coordinatore del *Management committee* e di leader del Workgroup "*Triggers*" promuovendo e organizzando incontri e iniziative didattiche, in parte in collaborazione con il Progetto Integrato NeuroproMiSe.

Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare

L'attività di ricerca del Reparto nel 2008 è stata diretta allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari coinvolti nella leucemogenesi e nella patogenesi della sindrome di Noonan e di malattie dello sviluppo clinicamente correlate, di patologie endocrino-metaboliche di particolare rilievo socio-sanitario.

- *Disregolazione funzionale di JAK1 nelle leucemie linfoblastiche acute*
  L'attività di ricerca è stata diretta all'identificazione di nuovi eventi molecolari coinvolti nella leucemogenesi. Le ricerche condotte hanno portato alla scoperta del coinvolgimento dell'attivazione aberrante di JAK1, una proteina ad attività tirosin-chinasica implicata nel controllo della proliferazione e differenziamento dei precursori della linea linfoide, nella patogenesi della Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA). Più precisamente, è stato dimostrato che mutazioni somatiche del gene JAK1 si riscontrano in circa il 20% dei pazienti adulti con LLA delle cellule T, sono responsabili di una iperattivazione della chinasi che ha importanti conseguenze su diverse vie di traduzione del segnale (iperattivazione delle proteine ERK, AKT STAT) e sono associate a prognosi infausta. Queste mutazioni sono riscontrate solo raramente nei casi pediatrici di queste forme leucemiche. La scoperta pone le basi per lo sviluppo di approcci farmacologici diretti a inibire l'attività catalitica di questa chinasi nella cura delle LLA.

- *Sindrome di Noonan e malattie correlate*
  Gli studi condotti hanno contribuito in maniera sostanziale ad una più approfondita comprensione dei meccanismi molecolari responsabili della disregolazione funzionale di SHP2 alla base della patogenesi della sindrome di Noonan. SHP2 è una proteina citoplasmatica ad attività tirosin-fosfatasica che agisce come trasduttore del segnale modulando positivamente la via di segnalazione intracellulare mediata dalle proteine RAS. L'attività sperimentale, attraverso l'uso di diversi approcci biofisici, biochimici e di *modeling* molecolare, ha consentito di dimostrare che le mutazioni di PTPN11, il gene codificante per SHP2, alterano la funzione della fosfatasi mediante meccanismi alternativi. Questi possono consistere in una ridotta stabilità della conformazione cataliticamente inattiva della proteina, una aumentata affinità di legame della fosfatasi con proteine partner implicate nella via di traduzione del segnale o un sostanziale cambiamento nella specificità di legame con tali partner.
  Nell'ambito di studi collaborativi internazionali, sono state inoltre completate ricerche finalizzate alla caratterizzazione funzionale delle mutazioni di PTPN11 responsabili della sindrome LEOPARD utilizzando la D. melanogaster come modello animale, e alla caratterizzazione molecolare di condizioni sindromiche clinicamente correlate alla sindrome di Noonan.

- *Ipofunzione tiroidea*
  Al fine di contribuire ad una più approfondita conoscenza delle caratteristiche dei bambini affetti da ipotiroidismo congenito (IC), e in considerazione del fatto che il basso peso alla nascita rimane a tuttoggi la principale causa di morbilità nella prima infanzia, è stato attivato uno studio finalizzato alla stima della frequenza e alla caratterizzazione dei bambini *Small for Gestational Age* (SGA) con diagnosi di IC permanente reclutati nel Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti. I risultati preliminari ottenuti hanno evidenziato una frequenza dei bambini SGA nella popolazione di ipotiroidei congeniti significativamente più elevata rispetto a quella osservata nella popolazione neonatale

italiana (3,3% *vs* 2,3%), confermando un maggior rischio di IC nei bambini SGA rispetto ai bambini *Adequate for Gestational Age* (AGA).

Nell'ambito della linea di ricerca relativa agli effetti sulla funzione tiroidea dell'esposizione ad "Interferenti Endocrini", è stato attivato uno studio su modello *in vivo* finalizzato a verificare gli effetti a breve e lungo termine sulla funzione tiroidea dovuti all'esposizione pre- e post-natale a etilentiourea (metabolita tireostatico dei pesticidi Etilenbisditiocarbamati largamente utilizzati in agricoltura). A tale scopo sono state impiegate dosi di esposizione comparabili a quelle rilevate nella popolazione generale. I risultati preliminari ottenuti hanno dimostrato che, nonostante le basse dosi utilizzate, effetti tireostatici sono rilevabili sia durante la gravidanza che nella generazione F1 in età adulta (PND60-70). È stato inoltre attivato uno studio di tipo epidemiologico finalizzato alla valutazione, nella popolazione generale, del possibile ruolo dell'esposizione a pesticidi (esposizione attraverso l'alimentazione) nell'eziologia delle patologie tiroidee. A tale scopo è stato avviato il reclutamento di un campione rappresentativo della popolazione rurale e urbana del Comune di Maddaloni, un'area della provincia di Caserta caratterizzata da attività agricole intensive. Su tutti i soggetti è prevista la valutazione dei marcatori di esposizione, di suscettibilità e di effetto.

Sono inoltre proseguiti gli studi finalizzati a stabilire il ruolo della citochina immunosoppressiva TGFbeta1, quale marcatore di infiammazione nella fase che precede (pre-diabete) la diagnosi clinica di diabete tipo 1. In particolare, si è concluso uno studio condotto nel modello murino di diabete tipo 1(topo NOD) e in bambini diabetici in cui è stato dimostrato che fluttuazioni sieriche della citochina riflettono il corso dell'insulite nella storia naturale della patologia.

- *Complicanze vascolari del diabete*

  L'attività sperimentale è stata focalizzata sullo studio delle alterazioni di specifiche molecole di segnale correlate al sistema renina-angiotensina indotte dal *milieu* diabetico a livello retinico, con particolare riferimento alla patogenesi del danno neuro gliale e ha evidenziato il ruolo di queste attivazioni nei segnali di sopravvivenza neuronale, evidenziando la necessità di stabilire le fasi di sviluppo del danno retinico in corso di diabete al fine di attuare un più efficace approccio terapeutico.

  Nell'ambito delle alterazioni metaboliche determinate dall'iperglicemia, è stata messa a punto una metodica di valutazione dei livelli di prodotti avanzati della glicazione (AGE) in pazienti diabetici. al fine di identificare un marker di complicanze applicabile sulla popolazione a rischio.

  Inoltre è in corso una collaborazione con il CNEPS nell'ambito del Progetto IGEA (Integrazione, GEstione e Assistenza per la malattia diabetica) che ha come obiettivo l'implementazione di un modello di assistenza di tipo gestione integrata per la prevenzione delle complicanze del diabete mellito di tipo 2, che ha prodotto un documento di indirizzo sull'applicazione del modello di gestione integrata di questa patologia e un documento relativo ai requisiti informativi necessari a tale fine, distribuito alle Regioni e agli operatori interessati.

- *Attività di sorveglianza*

  Per ciò che riguarda l'attività di sorveglianza svolta nel Reparto, è proseguita l'attività di controllo nel settore endocrino-metabolico attraverso il coordinamento di due registri nazionali di patologia e dell'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia.

  In particolare, i dati raccolti nel Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti hanno consentito di stimare un'incidenza della malattia pari a 1 caso su 2.400 nati vivi,

confermando un trend di incidenza in continuo aumento negli ultimi anni. Per ciò che riguarda l'attività di monitoraggio della iodoprofilassi in Italia, e grazie alla collaborazione con i Centri di Screening della Regione Lombardia, Marche e Calabria, sono stati analizzati i dati relativi ai valori di TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) allo screening, quale marcatore biologico dello stato di iodocarenza di una popolazione, dei nati in queste Regioni nei due anni precedenti all'introduzione della iodoprofilassi nel nostro Paese (legge del 21 marzo 2005) e nei due anni successivi. I dati preliminari ottenuti hanno consentito di verificare che le tre Regioni esaminate sono ancora caratterizzate da una lieve carenza nutrizionale di iodio, confermando la necessità di supportare ulteriormente la campagna d'informazione per l'utilizzo del sale iodato presso la popolazione affinché il programma di iodoprofilassi sia efficace in termini di riduzione di patologie legate alla carenza nutrizionale di iodio (gozzo, ipotiroidismo congenito, disordini neurologici minori). Infine, l'attività condotta nell'ambito del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita ha portato allo sviluppo di una scheda di segnalazione web da utilizzare, in base della normativa vigente, per la comunicazione, al Registro stesso e alle autorità regionali, delle prescrizioni di ormone somatotropo.

Reparto Neurobiologia molecolare

Il Reparto si occupa di:

– *Malattie rare e neurobiologia del complesso DGC* (Dystrophin-associated Glycoprotein Complex*)*
Sono proseguiti gli studi volti a chiarire le interazioni e il ruolo dei complessi di proteine associati alla distrofina nel sistema nervoso, in situazioni fisiologiche e patologiche, nell'ipotesi di un suo possibile coinvolgimento in disfunzioni neuronali e nel deficit cognitivo spesso associato a distrofie muscolari congenite.
  - al fine di identificare i residui fosforilati da PKA della beta distrobrevina sono state espresse e fosforilate *in vitro* diverse regioni della distrobrevina, questo ha permesso di restringere ai primi 50 amino acidi della regione N-terminale il sito di fosforilazine che regola il legame della distrobrevina con chinesina; questa regione potrebbe contenere inoltre una seconda regione di legame per la subunità regolatoria RIa, che caratterizerebbe la distrobrevina come una *dual AKAP*;
  - si è iniziato a studiare: i) il ruolo della distrobrevina e nell'organizzazione sinaptica usando come modello sperimentale il ganglio cervicale superiore di topo in condizioni normali e dopo assotomia; ii) le sue modifiche in un modello di distrofia muscolare congenita caratterizzataa da alterazioni neuronali (topi $dy^{2j/2j}$) sia nel tessuto muscolare sia nel tessuto nervoso;
  - sono proseguiti gli studi di caratterizzazione dell'interazione tra b-distrobrevina e iBRAF, una proteina della famiglia delle *HMG-domain proteins* la cui espressione annulla gli effetti del repressore neuronale REST e avvia il programma di differenziamento neuronale. Poiché proteine che interagiscono tra loro sono con ogni probabilità coinvolte negli stessi processi biologici, utilizzando tecniche di biochimica e di biologia molecolare e cellulare, abbiamo ottenuto evidenze che suggeriscono che la distrobrevina potrebbe avere un ruolo significativo nella neurogenesi;
  - sono stati ottenuti dati che indicano un coinvolgimento di componenti del DGC nella stabilizzazione e organizzazione di MLC1 una proteina transmembrana espressa principalmente negli astrociti le cui mutazioni sono responsabili di una malattia

genetica rara (leucoencefalopatia megaloencefalica con cisti). Lo screening di una libreria di cDNA da cervello umano attraverso la tecnica del doppio ibrido nel lievito effettuato utilizzando l'estremità amino terminale di MLC1 come proteina "esca" ci ha permesso di identificare una dozzina di proteine partner di MLC1. Sono in corso esperimenti *in vitro* e *in vivo* per caratterizzare le interazioni, e chiarirne il significato funzionale.

– *Malattie neurodegenerative: modelli* in vivo *e* in vitro
  - È proseguito lo studio su modelli di retinopatia diabetica, sia *in vitro*, sia *in vivo*. I risultati ottenuti dall'analisi del *signaling* associata al sistema renina-angiotensina (RAS) in espianti retinici coltivati in un *milieu* diabetico hanno mostrato che condizioni di alto glucosio *up*-regolano il recettore 1 per l'angiotensina, attivano sia la tirosinchinasi *src* che proteine segnale e fattori di trascrizione. Alcuni segnali erano dipendenti da RAS ma non l'attivazione della glia di Muller. In linea con l'attivazione di segnali di neuroprotezione non abbiamo osservato apoptosi o danno sinaptico.
  - Si è concluso lo studio sulla neurotossicità della proteine amiloide calcitonina, che ha mostrato come le cellule neuronali risultino più sensibili al danno indotto dalle specie oligomeriche, rispetto a cellule colture primarie o linee cellulari di diversa istogenesi. La maggiore suscettibilità è stata messa in relazione al diverso contenuto in *raft* della membrana plasmatica dei neuroni maturi. Il relativo manoscritto è in fase di preparazione.
  - Prosegue lo studio della tossicità degli aminoacidi a catena ramificata su colture neuronali primarie di ippocampo e corteccia e sui modelli *in vitro* di neurotossicità e neuroprotezione sulla retina.
  - Sono proseguiti gli studi volti a chiarire i meccanismi di *signaling* correlati alla modulazione dell'attività delle chinasi (*src* e *lyn*) della famiglia di *src* in un modello sperimentale di Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) di tipo familiare umano, topi trangenici SOD1/G93A(+) in fase avanzata o presintomatica. Questa classe di chinasi, considerate target specifici dello stato redox intracellulare è coinvolta nella funzionalità recettoriale glutammatergica (NMDA, AMPA) che nella SLA è notevolmente alterata. I risultati ottenuti indicano che sia nella corteccia cerebrale che nel midollo spinale dei topi mutati l'attività di *src* aumenta così come la fosforilazione di specifici substrati di *src* che potrebbero essere coinvolti nella neurodegenerazione.
  - Per lo studio delle alterazioni funzionali delle membrane plasmatiche neuronali, che rappresenta un punto importante per la ricerca dei meccanismi patogenetici della Niemann-Pick di tipo C (NPC), sono stati utilizzate fettine di ippocampo e colture ippocampali primarie derivanti da topi NPC-/- e topi di controllo per valutare le proprietà elettrofisiologiche. Nel loro insieme i risultati ottenuti indicano che la trasmissione sinaptica eccitatoria è fortemente alterata nel modello animale della malattia Niemann-Pick di tipo C da noi utilizzato, supportando l'importanza di tali meccanismi nell'insorgenza dei disturbi neurologici associati con la patologia umana.
  - Sono proseguiti gli studi sull'azione neuroprotettiva della timosina β4, un piccolo peptide capace di influenzare i delicati equilibri di polimerizzazione dell'actina citoscheletrica. I nostri studi indicano che la riduzione dei livelli di Tb4 nelle cellule staminali neurali embrionali murine, promuove il differenziamento verso un fenotipo neuronale, portando ad un aumento significativo dei neuroni in coltura. Inoltre, i neuroni che si sviluppano possiedono un maggior numero di neuriti, significativamente più estesi, a formare una rete elaborata di connessioni. Le cellule staminali neurali esprimenti ridotti livelli di Tb4, sono state quindi trapiantate *in vivo*

in un modello murino di lesione spinale, consentendo un recupero significativo dell'attività locomotoria.

- A livello molecolare sono proseguiti gli studi sulle modificazioni (nitrazioni e fosforilazioni) indotte dal perossinitrito alle terminazioni sinaptiche. In particolare abbiamo identificato mediante MALDI-ToF i diversi peptidi contenenti le tirosine nitrate e fosforilate della sinaptofisina, una proteina delle vescicole sinaptiche, e dimostrato che solo quando è fosforilata la sinapsina è in grado di legare e attivare la proteina chinasi *src*. La presenza di fosfotirosine o di nitrotirosine potrebbe regolare in condizioni fisiopatologiche le interazioni della sinaptofisina con altri componenti delle vescicole sinaptiche e delle proteine coinvolte nella formazione dei complessi macromolecolari che regolano il rilascio e la funzionalità sinaptica. In uno studio in collaborazione è stato il ruolo svolto dalle chinasi della famiglia di *src* nella risposta cellulare innescata dall'induzione della proteina Nef del Virus HIV-1 trasfettata in cellule macrofagiche U937. I risultati hanno dimostrato che l'induzione di Nef regola l'attività della NADPH ossidasi e la produzione di superossido, attraverso l'attivazione delle chinasi *src* (hck, lyn e c-src) e PI3K.
- Sono proseguiti gli studi sul ruolo della *DNA-dependent protein kinase* una serina/treonina chinasi essenziale per il riparo delle rotture a doppio filamento del DNA nella degenerazione neuronale e nella plasticità sinaptica. Si è valutata l'ipotesi che che la significativa diminuzione dei livelli proteici della DNA-PK osservata nella corteccia di pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer (AD) sai correla con una ridotta attività di riparo del DNA e che DNA-PK possa essere un potenziale biomarcatore per la diagnosi e per il monitoraggio della progressione dell'AD. A tal fine èstato condotto uno studio pilota che ha evidenziato come sia necessaria l'analisi di un numero ampio di campioni al fine di ottenere dati statisticamente significativi che ha permesso la messa a punto di protocolli per la quantificazione relativa e assoluta della DNA-PK mediante tecniche di spettrometria di massa nei lisati cellulari totali o frazionati direttamente di PBMC senza necessità di arricchire i campioni mediante tecniche di immunoprecipitazione Questo risultato prospetta la possibilità di effettuare lo screening dei campioni provenienti dai pazienti AD in modo rapido, poco dispendioso e a partire da una quantità limitata di proteine.

Reparto Neurologia sperimentale

Nel corso del 2008 sono proseguite le seguenti attività di ricerca:

– *Meccanismi recettoriali coinvolti nella funzionalità e sopravvivenza delle cellule gliali al fine di identificare bersagli farmacologici per il trattamento delle patologie infiammatorie neurodegenerative e demielinizzanti*

- Recettori purinergici P2Y in colture microgliali: sono proseguiti gli studi riguardanti la correlazione fra funzionalità ed eventi mitocondriali e lo stato di attivazione microgliale, prendendo in considerazione due aspetti: la modulazione dell'espressione della proteina mitocondriale UCP2 (*Un-Coupling Protein* 2), che è risultata diminuire in seguito ad attivazione di tipo "pro-infiammatorio" (LPS); la capacità degli specifici sottotipi P2Y di promuovere l'aumento di Ca^{2+} nella matrice mitocondriale, che è risultata maggiore per i recettori attivati dall'ADP (P_2Y_{12} e P_2Y_1), e sensibile allo stato di attivazione per quanto riguarda i recettori sensibili all'UTP/UDP (P_2Y_2, P_2Y_6) (De Nuccio *et al*, submitted). Nel complesso si avvalora l'ipotesi di un ruolo svolto dalla componente mitocondriale nella determinazione dello stato funzionale della microglia.

- Recettori nucleari PPAR-g, in oligodendrociti: sono proseguiti gli studi riguardanti il ruolo del recettore nucleare PPAR-g nella protezione dal danno ossidativo e nella promozione della mielinizzazione in colture di oligodendrociti. In particolare, in seguito all'attivazione di tale recettore si è evidenziato una aumentata espressione di SOD2 e UCP2, rispettivamente responsabili della degradazione dello ione superossido e della diminuzione della sua produzione da parte dei mitocondri. Inoltre, si è osservata un'aumentata capacità da parte dei mitocondri di regolare la propagazione di onde citoplasmatiche di Ca^{2+}, conosciute come eventi promuoventi la mielinizzazione.
- Recettori per l'acetilcolina nella sopravvivenza, proliferazione e differenziamento di oligodendrociti di ratto, in collaborazione con il Dipartimento di Biologia Cellulare e dello Sviluppo, "Sapienza" Università di Roma. I risultati ottenuti suggeriscono che il trattamento colinergico potrebbe influenzare lo sviluppo degli oligodendrociti *in vitro* prevenendone la maturazione in cellule formanti mielina e promuovendo il mantenimento delle cellule in uno stato di proliferazione.

– *Marcatori di danno infiammatorio e ossidativo in patologie neurologiche infiammatorie del neonato e dell'adulto*
  - misurazione dei livelli di isoprostano nel plasma ottenuto dal sangue cordonale umano come indice di eventi di sofferenza fetale o perinatale, con particolare riguardo a nascite bi e trigemine, in collaborazione con il Dipartimento di Pediatria dell'Università di Padova;
  - misurazione dei livelli di isoprostano come indice del danno assonale nella sclerosi multipla, in collaborazione con il Dipartimento di Neuroscienze, "Sapienza" Università di Roma;
  - valutazione della capacità anti-ossidante plasmatica (come indice di vulnerabilità o protezione individuale all'insulto di tipo ossidativo, in relazione al declino cognitivo dei soggetti) e di marcatori del danno cerebrale di tipo ossidativo (isoprostani, proteine) nel liquido cerebro-spinale di pazienti con moderato deficit cognitivo (MCI) o affetti da malattia di Creutzfeldt-Jakob;
  - misurazione dei livelli di isoprostano e capacità anti-ossidante plasmatica in un modello transgenico di morbo di Alzheimer in collaborazione con il Dipartimento del Farmaco (ISS) e l'*Institute of Neuroscience, Autonomous University of Barcelona* (Spagna).

– *Ruolo dell'infiammazione e dell'attivazione microgliale nella regolazione della neurogenesi*

  Questi studi, condotti proseguendo la collaborazione con il Dipartimento di Biologia Cellulare e dello Sviluppo, "Sapienza" Università di Roma, hanno come obiettivo l'identificazione dei fattori molecolari responsabili degli effetti anti-neurogenici o pro-neurogenici esercitati dalla microglia in condizioni di attivazione acuta e cronica, rispettivamente, riportati in precedenza dal nostro gruppo. I risultati ottenuti nel corso di quest'anno definiscono un nuovo ruolo per la citochina interleuchina 1-alfa (IL-1a), una delle citochine pro-infiammatorie più fortemente indotte in microglia in seguito a stimolazione acuta e down-regolate in seguito a stimolazione cronica, quale importante modulatore del destino differenziativo delle cellule staminali/progenitrici neurali.

– *Modelli animali per lo studio dei fattori predisponenti ai processi di neurogenererazione*
  - studio sui fattori di protezione dallo stress ossidativo in un modello animale (topi p66shc-/-), in collaborazione con il Reparto Neuroscienze Comportamentali, Dipartimento BCN;

- studio sui fattori di rischi per le malattie neurodegenerative quali l'ipertensione arteriosa, in collaborazione con Neuromed (Pozzilli, Isernia);
- studi sul ruolo dello stress ossidativo e dell'attivazione microgliale in un modello funzionale di morbo di Parkinson (lesione bilaterale con 6OH-dopamina), in collaborazione con il Dipartimento del Farmaco e il Dipartimento BCN prevista dal programma di ricerca ex art. 56 L 2004;

Reparto Neuroscienze comportamentali

Il Reparto di Neuroscienze comportamentali, istituito nel 2004 (su un impianto istituzionale del 1990), è costituito da sei unità di personale a tempo indeterminato e da cinque unità di personale a tempo determinato. L'attività scientifica copre un vasto spettro di tematiche di tipo psicobiologico, con particolare enfasi su aspetti ontogenetici.

Il Direttore del Reparto, oltre a coordinare direttamente e di concerto vari progetti di ricerca, è attualmente Presidente della Società Italiana di Etologia (sito Internet: http://w3.uniroma1.it/sie/), nell'ambito della quale promuove un indirizzo verso temi di psichiatria biologica. È inoltre membro della commissione per la ricerca dell'Accademia Nazionale dei Lincei (sito Internet: http://www.lincei.it/). Il Reparto partecipa regolarmente a commissioni di Dottorato internazionali, e alla formazione di studenti dottorali italiani e stranieri. Nell'ambito del Programma Accademia dell'*Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats* (ICREA), partecipa alla selezione per posizioni privilegiate a docenti delle Università Catalane. Nel complesso, dunque, il Reparto partecipa a programmi nazionali e internazionali di valutazione scientometrica e di trasformazione strutturale e funzionale di istituzioni scientifiche nazionali e internazionali.

L'attività di formazione è tradizionalmente vivace. Ospita regolarmente studenti tesisti e dottorandi da vari Paesi europei, oltre a organizzare, su base settimanale, seminari formativi aperti a un limitato numero di uditori esterni. Alcuni studenti di un liceo scientifico romano trascorrono regolarmente un breve stage formativo.

Un impegno importante riguarda il perfezionamento delle linee guida nazionali e internazionali (OCSE) per l'etologia e vari aspetti di bioetica applicata. Esercita più di recente una costante azione d'indirizzo nazionale per le attività di *pet-therapy* in Italia. Effettua regolare attività di espressione di pareri sulle richieste di autorizzazione in deroga, secondo il DL.vo 116/1992 sull'impiego degli animali nella sperimentazione biomedica per roditori e primati. Quest'anno di discussione della nuova Direttiva Europea ha visto il Reparto impegnato a livello nazionale e internazionale nella duplice attività di coordinamento a livello europeo (soprattutto per la Primatologia), anche finalizzato al progetto EATRIS, e di promozione della cultura delle "3 R" a livello nazionale.

Sono attivi (VI FP) i progetti europei INTELLIMAZE (sito Internet: http://www.intellimaze.eu/forum/) e STARFLAG (sito Internet: http://angel.elte.hu/starling/).

Riguardo, infine, all'attrazione di risorse extra murali risulta per la progettualità del Reparto un numero di 18 proposte di Progetti *pending* (sotto valutazione), di cui 11 nazionali e sette internazionali.

Ulteriori informazioni sulle tematiche di ricerca sono disponibili sul sito Internet "NeCo": "http://www.iss.it/neco/".

Nel 2008 sono proseguite le ricerche tradizionali, dall'analisi dei fenomeni di stress e *coping* (esteso ad ambienti estremi quali microgravitazionale spaziale e Antartico), agli studi epidemiologici e sperimentali su malattie neuropsichiatriche (inclusa la depressione associata al Parkinson), in particolare durante lo sviluppo. Sempre nell'ambito dei disordini neuropsichiatrici sono proseguiti studi su modelli murini transgenici (sindrome di Rett, corea di

Huntington, autismo infantile), anche in collaborazione con gruppi di ricerca intramurali, nazionali e internazionali. Infine, lo studio dei fattori di rischio presenti durante l'adolescenza ha ulteriormente caratterizzato specifici elementi psicobiologici responsabili di *pattern* comportamentali devianti e di accentuata vulnerabilità (farmaci di abuso).

Sono proseguite le ricerche sul ruolo patogenetico esercitato da ambienti caratterizzati da elementi fisici o sociali tali da modificare il sistema nervoso centrale (SNC) e il comportamento nell'adulto, dove i livelli di espressione di *Nerve growth factor* (NGF) e *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) variano in funzione di esperienze precoci. Tali ricerche riguardano anche pazienti affetti da disturbi dell'umore e da varie patologie a carattere depressivo, soprattutto la depressione c.d. atipica.

È progredita l'attività di standardizzazione delle tecniche automatizzate per la caratterizzazione fenotipica di ceppi murini mutanti e transgenici. Si sono estese le attività mirate a migliorare le condizioni di benessere psicofisico negli animali da esperimento (roditori e primati) e nelle specie da affezione e da reddito. Sono state condotte regolari attività di formazione, aggiornamento e prevenzione nel settore dell'etologia, della psicobiologia, della psichiatria biologica, della neuropsichiatria infantile (Corsi di formazione ISS: 15-16 maggio 2008 – "Salute della donna e del bambino, aspetti clinici e sperimentali dell'esposizione all'alcol"; 7-8 novembre 2008, in collaborazione con il Dipartimento di Medicina Sperimentale, "Sapienza" Università di Roma – "Nozioni di strategia individuale per la stesura di un lavoro scientifico internazionale. Come, dove, quando"; 4-5 dicembre 2008 – "Terapie e Attività Assistite in Italia: attualità, prospettive e proposta di linee guida"), con un graduale coinvolgimento degli elementi più giovani del Reparto, attivamente impegnati nella storiografia scientifica e nella divulgazione della cultura tecnico-scientifica a livello nazionale e internazionale.

Il sito istituzionale ha preso ulteriore consistenza, in particolare per la *pet-therapy* e la formazione universitaria e post-universitaria. Si sono intensificate attività finalizzate a ottenere fondi da Agenzie nazionali e internazionali, e la formulazione di pareri su temi di sanità pubblica sia per malattie dell'SNC e del comportamento (inclusa la sindrome di Rett, una malattia rara), sia per temi di veterinaria e di conservazione della biodiversità. Il Reparto ha avuto finanziato un progetto "Under 40" (Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali) su un innovativo modello di Sindrome da deficit di attenzione e iperattività (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*, ADHD).

Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia

Il Reparto di Neurotossicologia e neuroendocrinologia, istituito nell'aprile del 2008, è costituto da tre unità di personale a tempo indeterminato e da due unità di personale a tempo determinato.

L'attività sperimentale del Reparto è incentrata sullo sviluppo di modelli di rischio neurotossicologico e neuroendocrino, riferibili ad aspetti di salute pubblica di notevole impatto a livello europeo e mondiale, in particolare per quanto riguarda: i) il ruolo dei fattori ambientali e la loro interazione con il background genetico nella eziologia dei disordini comportamentali e psichiatrici in età evolutiva e nella vulnerabilità a patologie neurodegenerative in età adulta e nell'invecchiamento, e ii) i rischi per la salute materno-infantile rappresentati dagli agenti chimici con attività di interferenti endocrini. Nel nuovo Reparto sono presenti competenze consolidate in biostatistica che consentono l'estensione dell'attività sperimentale condotta su modelli animali ai dati clinici ed epidemiologici ottenuti attraverso il monitoraggio di popolazioni a rischio nell'ambito di progetti nazionali e transnazionali (azione concertata europea HENVINET e progetto ISS/CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) su

effetti metilmercurio nei vaccini; collaborazioni con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, e con l'IRCCS Stella Maris di Pisa) e la collaborazione a registri per patologie neuropsichiatriche in età evolutiva (ADHD). L'attività istituzionale del Reparto consiste nella valutazione delle pratiche di autorizzazione in deroga alla sperimentazione animale, e più in generale in attività volte ad adeguare a livello nazionale gli standard di *animal care* per la riduzione delle condizioni stressanti o dolorose per il soggetto animale sperimentale. Tali competenze vengono anche impiegate per contributi alla rielaborazione della legislazione europea in merito, soprattutto nell'ambito del progetto EATRIS.

Resoconto attività 2008:

- Valutazione degli effetti del pesticida organofosforico clorpirifos su parametri comportamentali e neuroendocrini in modelli murini. Sono stati evidenziati effetti relativi alla maturazione dei comportamenti sociali e delle risposte emozionali, in associazione con alterazioni nei livelli di neuropeptidi ipotalamici e della funzionalità e morfologia tiroidee. Questi studi dimostrano per la prima volta che i pesticidi organofosforici esplicano, oltre alla loro nota azione neurotossica sulla trasmissione colinergica, un'attività da interferenti endocrini, anche nel caso di esposizioni a basse dosi e comparabili con l'esposizione umana. Su questi temi, è stato organizzato un convegno in ISS sulle tematiche di salute connesse all'esposizione ad interferenti endocrini, mirato a costruire una rete di eccellenza italiana.
- Caratterizzazione di modelli genetici murini di Disturbi dello Spettro Autistico, nell'ambito del progetto ISS-NIH. In particolare, nel corso degli esperimenti condotti nel 2008 presso il *Laboratory of Behavioral Neuroscience* del *National Institute of Mental Health* (NIMH) di Bethesda sono state evidenziate alterazioni nelle caratteristiche spettrografiche delle vocalizzazioni emesse da topi BTBR (un modello putativo di autismo) che potrebbero essere considerate indicatori comportamentali di un deficit nella comunicazione sociale, utilizzabili per saggiare anche in fasi precoci dello sviluppo l'eventuale efficacia di terapie innovative con potenziale valore traslazionale.
- Studio del ruolo protettivo della idrolasi hMTH1 nella neurodegerazione (corea di Huntington) e nei processi di senescenza indotti da stress ossidativo, tramite la caratterizzazione neurocomportamentale di un modello murino transgenico con elevata espressione di hMTH1 e di topi transgenici R6/2 che esprimono Huntingtina mutata (finanziamento Telethon, Progetto malattie Neurodegenerative).
- Attività preparatoria del trial clinico nell'ambito del progetto "ADCARE" (AIFA) relativo all'impiego di farmaci antipsicotici nella demenza di Alzheimer; compilazione di una prima analisi descrittiva del registro ADHD nell'ambito di un progetto AIFA relativo alla valutazione degli effetti collaterali di metilfenidato e atomoxetina nei bambini ADHD.
- Partecipazione alla elaborazione di linee guida EU (*European Environment and Health Strategy*, Piano d'Azione 2004-2010; Azione Concertata HENVINET) e OCSE (*Developmental Neurotoxicity Testing Guidelines*). Partecipazione al Working Group 2 del WP8 del Progetto EATRIS, relativo ai temi della sperimentazione e del benessere animale nell'ambito di infrastrutture europee per la medicina traslazionale.
- Attività di formazione dirette al personale del Servizio Sanitario Nazionale e a studenti universitari e postuniversitari e agli studenti delle scuole superiori con un progetto mirato alla diffusione della cultura scientifica (Finanziamento MUR n. Q28).

Reparto Terapia genica e cellulare

Le attività di ricerca del Reparto si svolgono sulle seguenti linee:

- *Regolazione della cellula staminale*
  Fenotipo indotto da ridotta espressione di GATA-1 (topi GATA-1^{low}). È stata identificata una regolazione alternativa del gene GATA-1 nella milza indicando una possibile interazione microambiente cellula staminale.

- *Differenziazione eritroide*
  Si sono proseguiti gli studi sull'effetto dei corticosteroidi ed estrogeni sulla regolazione delle fasi terminali del differenziamento eritroide in cellule primarie. È stata identificata un'alterazione della regolazione in cellule derivata da pazienti affetti da *Polycythemia Vera*. È stata identificata la presenza del recettore R2 di TRAIL sulla superficie degli eritroblasti e l'assenza delle altre isoforme e del ligando.

- *La proteina Nef di HIV-1 nel controllo dell'attività della NADPH ossidasi*
  La proteina Nef di HIV-1 occupa un ruolo primario nella patogenesi e nell'evoluzione dell'AIDS interferendo con l'attività delle cellule del sistema immunitario innato. Recentemente abbiamo dimostrato che Nef è in grado di indurre la fosforilazione e la migrazione in membrana della subunità citosolica della NADPH ossidasi $p47^{phox}$ mediante l'attivazione di alcune chinasi della famiglia Src (Hck, Lyn e c-Src) e della PI3K.

- *Sviluppo di progetti di formazione e networking per le strutture italiane coinvolte nella produzione di prodotti medicinali avanzati*
  Questa attività si è concretizzata nella preparazione di cinque corsi per gli addetti alla produzione di prodotti medicinali avanzati svoltosi in ISS.

- *Sviluppo del RIBBO, Rete Italiana delle Bio-Banche Oncologiche*
  Progetto finanziato dalla ACC per la formazione di una rete nazionale. Questa attività si è concretizzata nel 2008 nella preparazione di una relazione sulla situazione e nella programmazione di attività supporto della rete. Una di queste si è concretizzata nella stesura di un modello di consenso informato standard per la donazione di campioni biologici per ricerca presentato al Comitato Misto della Presidenza del Consiglio per l'adozione e la pubblicazione.

DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE

Il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare svolge attività di ricerca nel campo dei tumori, delle malattie del sangue e delle cellule staminali, come anche in alcune aree delle neuroscienze, della genetica e della medicina cardiovascolare. La ricerca che viene svolta all'interno del Dipartimento è mirata a capire i meccanismi che controllano la crescita e la maturazione delle cellule in condizioni normali e nel corso di malattie. Durante queste ricerche una speciale attenzione è rivolta allo sviluppo di nuove terapie, che sono particolarmente importanti nel caso delle malattie ematologiche e oncologiche a causa della loro diffusione e dell'elevato impatto socio-sanitario.

Nel Dipartimento medici e biologi lavorano fianco a fianco per comprendere i processi che portano le cellule staminali a formare cellule mature specializzate, come quelle che formano il sangue, i muscoli e il sistema nervoso. Infatti la comprensione di questi processi potrà portare in futuro ad utilizzare le cellule staminali per riparare i tessuti danneggiati o per sostituire organi colpiti da malattie.

Nel campo delle cellule staminali una particolare area di ricerca è rappresentata dallo studio delle cellule staminali neoplastiche, che sono state recentemente indicate come responsabili dello sviluppo dei tumori e della resistenza alle terapie antineoplastiche. Altri progetti di ricerca all'interno del Dipartimento sono dedicati allo studio di malattie genetiche quali le talassemie e le malattie lisosomiali, dell'arteriosclerosi e delle nefropatie.

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

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

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

In futuro i ricercatori del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare continueranno a impegnarsi per approfondire e comprendere questi e altri argomenti, con la speranza di sviluppare terapie efficaci per un numero sempre maggiore di patologie.

Resoconto attività 2008

L'attività svolta nel 2008 dal Dipartimento è stata dettagliata all'interno dei singoli Reparti.

Descrizione dei Reparti

Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica

L'attività di ricerca del Reparto è indirizzata alla diagnostica e fisiopatologia delle anemie emolitiche ereditarie legate a difetti intrinseci dei globuli rossi. In particolare ha riguardato:

- lo studio dei fattori genetici, molecolari e biochimici che sono alla base di: deficit di G6PD, deficit di piruvato chinasi, sferocitosi ereditarie ed ellissocitosi ereditaria;
- lo studio dei profili coagulativo, ossido-riduttivo ed emoreologico nell'anemia falciforme per valutare i fattori di rischio che predispongono alle crisi vaso-occlusive;
- lo studio dei parametri emoreologici di viscosità, deformabilità e aggregazione eritrocitaria in correlazione con le modificazioni morfologiche in emazie affette da difetti congeniti.

L'attività istituzionale del Reparto riguarda il Controllo di Stato dei medicinali emoderivati albumina, fattori della coagulazione, inibitori plasmatici e plasma inattivato prima dell'immissione in commercio (Decreto 31 marzo 2008) con il rilascio di un certificato valido in tutti i Paesi membri dell'UE nell'ambito dello *European Network of Official Medicines Control Laboratories* (OMCLs).

Il Reparto di Biochimica e Biologia Molecolare Clinica, in qualità di Laboratorio Ufficiale di Controllo dei Medicinali (*Official Medicines Control Laboratory*, OMCL) italiano per gli emoderivati, nel 2008 è stato certificato dallo *European Directorate for the Quality of Medicines* (EDQM) per la conformità alla norma UNI CEI EN ISO IEC 17025 per le attività di *Batch Release* degli emoderivati. Nell'ambito del network europeo partecipa all'attività di certificazione di standard e preparazioni di riferimento internazionali in qualità di Laboratorio di Riferimento. Nell'ambito dell'attività istituzionale il Reparto svolge inoltre indagini specialistiche che riguardano le anemie ereditarie incluse fra le Malattie Rare (DM 18/05/2001 n. 279), su richiesta di Centri ospedalieri afferenti all'SSN, tra cui sono compresi Centri di Riferimento e Presidi della Rete Regionale delle Malattie Rare.

Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche

Nel corso del 2008, il Reparto Biotecnologie Ematologiche e Oncologiche ha concentrato la propria attività in tre settori principali: i) lo studio delle cellule staminali tumorali, ii) lo studio del ruolo dei microRNA nella tumorigenesi e iii) lo sviluppo di terapie innovative per malattie del sistema ematopoietico.

Nel campo delle cellule staminali tumorali, il Reparto ha portato a termine l'identificazione di cellule staminali di tumore del polmone (Eramo *et al.* Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death Differ* 2008) e ha approfondito la caratterizzazione di queste cellule studiando l'espressione di marcatori intracellulari correlati alla staminalità e all'autorinnovamento cellulare. Su cellule staminali di tumore polmonare, di colon e di glioblastoma sono stati intrapresi screening ad alta processività con farmaci innovativi quali inibitori di protein chinasi e di specifici *pathway* responsabili della sopravvivenza cellulare. Tali studi sono stati abbinati ad analisi di fosfoproteomica in modo da individuare con precisione gli effetti delle terapie innovative sulle vie di trasduzione del segnale nelle cellule staminali tumorali. In parallelo sono stati effettuati studi mirati con inibitori di proteine coinvolte nel ciclo cellulare (inibitori di Polo-like chinasi, inibitori dei *checkpoint* cellulari) che hanno mostrato un'elevata attività citotossica di tali farmaci sulle cellule staminali tumorali, sia da soli che in combinazione con farmaci chemioterapici. Sulle cellule staminali di

glioblastoma è stato eseguito un importante studio prospettico che ha dimostrato la correlazione fra la presenza e lo stato proliferativo di cellule staminali CD133-*positive* e la prognosi dei pazienti (Ricci-Vitiani *et al.* Cancer stem cell analysis and clinical outcome in patients with glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 2008). Inoltre è stata dimostrata un'inaspettata capacità delle cellule staminali di glioblastoma di produrre cellule sia neurali che mesenchimali, indicando la possibilità di impiegare terapie differenziative per questo tipo di tumore (Ricci-Vitiani *et al.* Mesenchymal differentiation of glioblastoma stem cells. *Cell Death Differ* 2008). Studi addizionali di caratterizzazione molecolare sono stati condotti su cellule staminali di tumori gastrointestinali, di tumori dell'ovaio e di leiomiosarcoma.

Nel settore dei microRNA il Reparto ha fornito un importante contributo alla comprensione dei meccanismi alla base del tumore alla prostata, dimostrando che i microRNA-15 e 16 sono sottoespressi in questo tipo di tumore e che la loro espressione forzata inibisce la crescita e l'invasività tumorale (Bonci *et al.* The miR-15a/miR-16-1 cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities. *Nat Med* 2008). Studi di espressione di microRNA (*microRNA array*) sono stati condotti su cellule staminali di tumore del colon, del polmone e di glioblastoma, indicando caratteristici pattern di espressione di microRNA nei diversi tipi tumorali che potrebbero fornire indicazioni per nuove terapie.

Nell'area ematologica, il Reparto ha prodotto risultati innovativi sulla sensibilità ai farmaci di cellule ematopoietiche normali e leucemiche (Bonci *et al.* Blocking the APRIL circuit enhances acute myeloid leukemia cell chemosensitivity. *Haematologica* 2008). Inoltre è stata dimostrata un'espressione anomala delle proteine antiapoptotiche Bcl-2 e Bcl-XL nella sindrome mieloproliferativa Policitemia Vera e la possibilità di inibire le cellule preneoplastiche attraverso l'uso del farmaco innovativo ABT-737, che agisce specificamente inibendo tali proteine (Zeuner *et al.* Activity of the BH3 mimetic ABT-737 on polycythemia vera erythroid precursor cells. *Blood* 2009). Tali studi hanno contribuito alla comprensione della patogenesi della Policitemia Vera e hanno aperto la strada per la sperimentazione clinica dell'ABT-737 che è attualmente in corso di pianificazione.

Reparto Cellule staminali ed endotelio

L'attività di ricerca è stata focalizzata sulle cellule stromali mesenchimali. Abbiamo recentemente isolato e caratterizzato gli osteoprogenitori o periciti CD146+ da midollo osseo di donatori normali. Le cellule CD146+ rappresentano la frazione multipotente delle cellule stromali mesenchimali, dato che una singola cellula CD146+ è capace di generare *in vivo* osso e nicchia ematopoietica quando trapiantata nel topo. Sulla base delle caratteristiche fenotipiche e funzionali di queste cellule, inizialmente isolate da midollo osseo, siamo stati successivamente in grado di riconoscerle e isolarle da un campione di polpa dentaria, tre tonsille, tre fegati fetali e quattro colon normali. Le cellule stromal mesenchimali vengono attualmente utilizzate in studi clinici sperimentali di fase II e fase III sulla base delle loro caratteristiche immunomodulatorie (*Graft versus Host Disease* – GVHD, *Crohn's disease*, *type I diabetes*, *multiple sclerosisseptic shock*), antiapoptotiche e rigenerative (*heart infarction*, *chemo/radioprotection*) e differenziative (*tendon*, *meniscus, cartilage and bone regeneration*). Riteniamo che l'utilizzo in clinica di queste cellule, nonostante i promettenti risultati e la assenza di tossicità acuta riportati ad oggi, sia prematura in assenza di una precisa comprensione meccanicistica e funzionale delle stesse. In particolare siamo interessati allo studio della funzione immunomodulatoria da esse esercitata e in particolare al loro ruolo nella patogenesi delle malattie croniche intestinali (*Inflammatory Bowel Disease*, IBD) come la malattia di Crohn, in rapido aumento nei Paesi altamente civilizzati. La nostra interpretazione sull'effetto positivo esercitato dal loro utilizzo sistemico nella malattia di Crohn è che esse vadano incontro ad esaurimento numerico o funzionale e

risultino quindi insufficienti a mantenere localmente adeguati livelli di tolleranza immunitaria. Siamo parallelamente interessati alla definizione della *microRNA signature* caratteristica delle cellule mesenchimali normali e patologiche. Infine, sulla base della solida esperienza ematologica che caratterizza il Reparto, vogliamo definire i meccanismi che sottendono la funzione di nicchia ematopoietica nelle cellule mesenchimali.

Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

In un largo numero di campioni di sangue di cordone ombelicale di differenti età gestazionali (33-41 settimane) è stato dimostrato il ruolo chiave del complesso c-kit/miR 221-222 nella regolazione dello *switch* perinatale dell'emoglobina umana (HbF→HbA). Parallelamente, l'uso del kit-ligando (KL), da solo o in combinazione con il desametasone (Dex), ha permesso di ottenere, *in vitro*, una forte riattivazione della sintesi di HbF nei progenitori β-talassemici associata ad una notevole riduzione dell'apoptosi cellulare nonché dei fenomeni diseritropoietici tipici di questa emoglobinopatia. Inoltre, visto che la complicazione più grave nella β-talassemia è il progressivo sovraccarico di ferro negli organi, abbiamo iniziato lo studio dell'espressione di alcuni geni legati al metabolismo del ferro. Recentemente, infatti, è stato dimostrato che l'epcidina, legandosi alla ferroportina, regola l'immissione in circolo del ferro ed è, a sua volta, controllata da un'altra proteina, il GDF15, secreta attivamente dagli eritroblasti. Abbiamo quindi iniziato l'analisi dell'espressione della ferroportina e del GDF15 sia a livello di mRNA che di proteina durante il differenziamento eritroide *in vitro* di progenitori β-talassemici trattati o meno con il KL. I risultati preliminari ottenuti finora dimostrano chiaramente un ruolo del KL nella regolazione di entrambi i geni e, insieme ai dati sulla riattivazione dell'HbF, aprono la strada all'uso terapeutico del KL nel trattamento efficace della β-talassemia umana.

Lo studio delle basi cellulari e molecolari dell'ematopoiesi utilizzando progenitori purificati cresciuti in colture differenziative unilinea resta un altro degli obiettivi principali del Reparto.

Nell'ambito dello studio sulla megacariocitopoiesi, ulteriori indagini sono in corso per comprendere i meccanismi alla base della differenziazione megacariocitaria e in particolare della poliploidizzazione, in quanto collegata alla formazione di piastrine. Le piastrine, oltre a giocare un ruolo fondamentale nella emostasi e nella trombosi, sono coinvolte anche nel processo infiammatorio e immunitario, e rappresentano un link per spiegare la concomitanza di eventi trombotici e infiammatori nei disordini cardiovascolari. Sono attualmente in corso studi in collaborazione con la Sapienza Università di Roma per analizzare se l'attivazione di recettori immunitari, presenti sulla membrana megacariocitaria e piastrinica, influenza la funzionalità piastrinica e, parallelamente, per approfondire i meccanismi alla base della resistenza all'attività antipiastrinica dell'aspirina in alcuni pazienti con disordini cardiovascolari.

Il ruolo di alcuni microRNA (miR) nella regolazione di specifici geni target coinvolti nei processi differenziativi ematopoietici è stato e continuerà ad essere oggetto di studio. In particolare, è stato dimostrato che l'espressione forzata del miR-155 nei progenitori ematopoietici è in grado di modulare il processo differenziativo megacariocitario attraverso la regolazione post-trascrizionale dei geni target Ets-1 e Meis1, indispensabili proprio nella megacariocitopoiesi. Stiamo ulteriormente analizzando il ruolo del fattore trascrizionale Ets-1 nel differenziamento granulocitario, mediante studi di *over*-espressione e/o silenziamento dello stesso in linee cellulari.

Infine, sono proseguiti gli studi riguardanti lo sviluppo e il differenziamento di cellule staminali. In particolare, lo studio sulla capacità differenziativa delle cellule staminali neurali verso i *lineage* mesenchimali, precedentemente condotto *in vitro*, è ora in corso di studio su modelli animali. Nell'ambito, invece, di progetti riguardanti la caratterizzazione di cellule staminali tumorali umane, negli ultimi mesi abbiamo allestito una serie di modelli di metastasi

di cellule staminali di tumori di colon in topi immunodeficienti. Abbiamo ottenuto l'attecchimento di tumori sottocutanei, intraperitoneali, e intrasplenici con metastasi epatica, e stiamo attualmente confrontando le caratteristiche di attecchimento di cellule staminali isolate da pazienti diversi. Prevediamo inoltre nei prossimi mesi di estendere il numero di modelli disponibili.

Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche

L'attività di ricerca nel 2008 ha riguardato:

- *Studio di varianti di malattia di Gaucher causate da deficit di saposina C*
  Recentemente nel Reparto sono stati identificati tre casi di malattia di Gaucher causati da mutazioni nel gene della saposina C (sap C), attivatore fisiologico dell'enzima glucosilceramidasi. Gli studi effettuati hanno fornito importanti informazioni sulle alterazioni dei meccanismi cellulari conseguenti a specifiche mutazioni della sap C. Queste e altre osservazioni in corso di acquisizione potranno essere utilizzate per la scelta di un giusto trattamento terapeutico.

- *Studio delle proprietà di preparazioni di glucosilceramidasi ricombinante, utilizzate nella terapia enzimatica sostitutiva della malattia di Gaucher*
  Parte dell'attività di ricerca ha riguardato lo studio delle proprietà di due preparazioni enzimatiche per terapia enzimatica sostitutiva, del loro *uptake* in diversi tipi cellulari e della loro localizzazione all'interno delle cellule Gaucher.

- *Uso di nanoparticelle per migliorare la stabilità, il trasporto e la localizzazione dell'enzima glucosilceramidasi nella terapia enzimatica sostitutiva*
  È stato avviato uno studio parallelo di incorporazione dell'enzima glucosilceramidasi in liposomi di varie dimensioni e composizione al fine di stabilizzarlo e indirizzarlo a specifici tessuti che l'enzima libero non può raggiungere. Infatti la glucosilceramidasi incapsulata in liposomi di appropriata composizione potrebbe avere la potenzialità di superare la barriera emato-encefalica raggiungendo anche il cervello.

- *Esosomi e tumorogenesi del melanoma: ruolo dell'acidità microambientale e della caveolina-1*
  In collaborazione con il Dipartimento del Farmaco, è stato avviato un progetto di ricerca sul ruolo biologico e sui meccanismi molecolari della secrezione e internalizzazione cellulare di vescicole esosomiali in sistema tumorale (melanoma). Gli studi hanno dimostrato che l'internalizzazione degli esosomi avviene con un meccanismo di fusione e hanno evidenziato il ruolo dell'acidità del microambiente tumorale nel favorire la trasmissione degli esosomi. Quindi è stato attivato uno studio sul ruolo della caveolina-1 associata a vescicole esosomiali nel promuovere migrazione e invasività in linee di melanoma umano.

- *Ruolo della caveolina-1 nel differenziamento emopoietico*
  Sono attivi studi sul ruolo della caveolina-1 nel differenziamento di progenitori emopoietici, in particolare del *lineage* megacariocitario. In tale *lineage*, unico in cui la caveolina-1 non è *down*-regolata, viene evidenziato un ruolo attivo della via del segnale PI3K-AKT-mTOR nel promuovere la poliploidia megacariocitaria.

Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate

Il Reparto svolge attività di studio e ricerca nel campo della malattia renale cronica e delle patologie ad essa correlate. L'Insufficienza Renale Cronica (IRC) è oggi un problema maggiore di sanità pubblica che comporta elevati costi sanitari e sociali, dovuti in parte all'insorgenza di patologie correlate alla malattia renale, prima tra tutte la malattia cardiovascolare. Per il paziente con IRC in stadio avanzato l'emodialisi cronica rappresenta un trattamento salvavita. L'attività del Reparto si è focalizzata sullo studio dei meccanismi patogenetici alla base della progressione delle malattie correlate nel paziente in emodialisi cronica. In particolare, si è studiato: i) lo stato di stress ossidativo e il suo ruolo nell'aumentato rischio cardiovascolare dimostrando l'esistenza di una correlazione significativa tra grado di ossidazione delle proteine plasmatiche e iperomocisteinemia, ii) l'effetto di differenti trattamenti emodialitici sul consumo di vitamina C, importante componente del sistema di difesa antiossidante particolarmente carente in questi pazienti, e iii) il grado di glicosilazione non-enzimatica delle proteine in pazienti non diabetici in emodialisi e dopo trapianto di rene. Un'altra linea di ricerca ha consentito di dimostrare che il dietilesilftalato, additivo di plastiche monouso utilizzate negli apparati per emodialisi, può esercitare *in vitro* un'azione pro-infiammatoria stimolando l'aumento dei livelli di calcio intracellulare, la produzione di specie reattive dell'ossigeno e la chemiotassi di leucociti polimorfonucleati isolati da sangue umano. Le attività descritte vengono svolte in collaborazione con Centri di Nefrologia e Dialisi dell'SSN, Dipartimenti universitari di ricerca clinica e biomedica e imprese del settore.

Reparto Lipidi ed arteriosclerosi

Sono continuati gli studi mirati ad analizzare gli effetti delle radiazioni ionizzanti a diverse dosi e farmaci antitumorali per esaminare i meccanismi alla base della risposta delle cellule tumorali ai trattamenti antineoplasici. A tale scopo sono state utilizzate colture cellulari *in vitro* di tipo convenzionale (linee cellulari tumorali cresciute in *monolayer* e in sospensione) e sistemi tumorali multicellulari tridimensionali (sferoidi) di differente istotipo. In particolare, è stata studiata la capacità di tali trattamenti di indurre morte cellulare per apoptosi, necrosi o catastrofe mitotica. Mediante tecniche di metabolomica, utilizzando la Risonanza Magnetica Nucleare protonica ad alta risoluzione (^{1}H-NMR), sono stati identificati marker strutturali, funzionali e metabolici lipidici e non, correlati con i diversi tipi di morte cellulare. È stato inoltre effettuato lo studio degli effetti indotti dall'ipossia nell'adesione e nello *spreading* in sferoidi tumorali in seguito a trattamento con radiazioni ionizzanti.

Reparto Metodologie trasfusionali

L'attività di ricerca nel 2008 ha riguardato:

- *Trapianto di cellule staminali e progenitori megacariocitopoietici*
  Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è una procedura oggi largamente impiegata in pazienti con neoplasie ematologiche e non e l'utilizzo del sangue di cordone rappresenta un modello consolidato in alternativa al trapianto di midollo osseo. L'attività di ricerca in questo settore è svolta in collaborazione con il Dipartimento di Biopatologia e Diagnostica per Immagini dell'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata". L'obiettivo principale della ricerca è stato limitare il ritardo nel recupero della componente piastrinica che generalmente si presenta dopo trapianto di cordone ombelicale.

Sono stati condotti studi *in vivo*: cellule $CD34^+$ purificate da sangue cordonale, amplificate in senso megacariocitario ($CD34^+/CD61^+$) con trombopoietina, sono state trapiantate in topi NOD/SCID. I topi utilizzati sono stati stabulati presso lo Stabulario dell'ISS.

È stata evidenziata una correlazione tra il numero di cellule $CD34^+/CD61^+$ trapiantate e il numero di piastrine presenti nel sangue periferico di topo già al 14° giorno post-trapianto.

Il trattamento delle cellule $CD34^+$ con l'acido valproico (VPA), noto anticonvulsivante che agisce sul differenziamento cellulare, in presenza di trombopoietina ha determinato un ritardo nella maturazione cellulare e un'amplificazione della componente $CD34^+/CD61^+$. È stata valutata, con esperimenti in topi NOD/SCID, la capacità di queste cellule trapiantate di aumentare il recupero della componente piastrinica nel sangue di topo. Il numero di colonie megacariocitarie BFU- e CFU- MK ottenute nel midollo di topo dopo 4-8 settimane è risultato moderatamente aumentato rispetto al controllo. Una risposta più efficace si è avuta utilizzando altri fattori di crescita (KL, IL-3 e Flt-3) insieme alla trombopoietina. Il ripristino della componente megacariocitaria nel midollo di topo è risultato anche dalle analisi citofluorimetriche, utilizzando i marcatori specifici della componente MK, precoci e tardivi (CD61 e CD42b, rispettivamente). Le piastrine umane nel sangue periferico del topo risultavano in numero considerato sufficiente per l'emostasi, già nella seconda settimana dopo il trapianto.

La staminalità delle cellule trapiantate è stata dimostrata con esperimenti di trapianto secondario.

Sono stati condotti studi *in vitro*: utilizzando sistemi per individuare geni differenzialmente espressi, sono stati identificati alcuni geni trascritti in modo differente tra i megacariociti poliploidi derivati da sangue periferico e i megacariociti diploidi originati da cellule di cordone. Poiché la ploidia delle cellule megacariocitarie correla direttamente con il numero di piastrine rilasciate, il possibile ruolo nella trombopoiesi dei geni identificati è in corso di studio.

– *Valutazione esterna di qualità dei test diagnostici per la determinazione degli anticorpi anti-*Treponema pallidum

La WHO ha stimato un incremento di circa 12 milioni di nuovi casi di sifilide nel mondo ogni anno, dimostrando che questa patologia è un problema sanitario emergente del nuovo millennio. Dai dati raccolti negli anni 1999-2006 dal Reparto di Metodologie Trasfusionali, attraverso l'attività di sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione, è stato osservato un progressivo aumento dei donatori positivi ai test per la sierodiagnosi della lue. Anche se la trasmissione per via trasfusionale è rara, la positività dei test sierologici individua nel donatore di sangue un comportamento sessuale a rischio. Pertanto, risulta importante definire un corretto iter diagnostico per la rilevazione sierologica degli anticorpi anti-*Treponema pallidum*. In Italia, pur essendo obbligatorio nei donatori di sangue lo screening per la lue, non esistono linee-guida ufficiali e pertanto ogni Struttura Trasfusionale (ST) è libera di adottare la metodica ritenuta migliore. La numerosità ed eterogeneità dei test diagnostici impiegati nelle ST italiane ha suggerito l'avvio di un programma di valutazione esterna di qualità dei test di screening presso le ST, con l'obiettivo di verificarne i livelli di performance che costituiscono informazioni molto utili per le ST nell'implementare misure correttive e di miglioramento.

Lo studio è stato promosso dal Reparto di Metodologie Trasfusionali ed è stato svolto in collaborazione con la S.C. Patologia Clinica e Microbiologia dell'Istituto Dermatologico San Gallicano di Roma (ISG).

La nostra indicazione per lo screening dei donatori presso le ST è che un test da solo non è sufficiente: tutti i campioni dovrebbero essere analizzati con due test treponemici – dosaggio Ig totali specifiche e TPHA o TPA. Nei casi dubbi o, comunque, per avere un quadro corretto dello stato della infezione treponemica è comunque necessario eseguire il dosaggio delle IgG e delle IgM specifiche e dell'RPR.

- *Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite*
  Un altro aspetto dell'attività del Reparto ha riguardato la messa a punto del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite.
  Le informazioni sulla prevalenza delle coagulopatie congenite, sulle complicanze e sui fabbisogni e consumi di farmaci emoderivati e ricombinanti, nelle diverse Regioni italiane e sul territorio nazionale, sono molto importanti nella pianificazione e programmazione sanitaria di queste patologie, che rientrano tra le malattie rare e il cui trattamento richiede elevata specializzazione sanitaria e si associa ad elevata complessità assistenziale e consumo di risorse.
  Tale attività ha coinvolto i 51 Centri Emofilia distribuiti sul territorio nazionale e l'Associazione dei pazienti (FEDEMO).
  Il Registro delle Coagulopatie Congenite, realizzato attraverso l'esperienza delle diverse componenti interessate (istituzioni, sanitari, pazienti e loro associazioni), potrebbe rappresentare un modello per la sorveglianza e la gestione delle informazioni nelle altre malattie rare.

Reparto Oncologia medica

Nell'area oncologica medica si rileva la necessità di promuovere lo sviluppo di nuove terapie mirate, sia nel quadro degli attuali trattamenti chemioterapici, sia per lo sviluppo di trattamenti mirati contro alterazioni molecolari oncospecifiche (es. Glivec STI571 per l'inibizione della tirosinchinasi del recettore kit nella leucemia mieloide cronica). Sul primo aspetto, sono continuati gli studi relativi alla rilevanza clinica del saggio *in vitro* della *extreme drug resistance* delle cellule neoplastiche, al fine di ottimizzare la scelta tra le diverse opzioni chemioterapiche, inizialmente nel carcinoma dell'ovaio e della mammella. In questi trial multicentrici, il Reparto ha svolto e continuerà a svolgere l'attività laboratoristica, interagendo con i diversi Centri oncologici clinici coinvolti nel trial specifico. Sul versante farmacogenomico, verranno proseguite le indagini sulle anomalie funzionali dei recettori dei fattori di crescita (es. IL-3, Flt3 ligando, *Vascular Endothelial Growth Factor* – VEGF) nelle leucemie acute, con particolare enfasi rivolta allo studio di un possibile *cross-talk* fra i recettori del VEGF e i recettori dell'IL-3 e del GM-CSF. Inoltre, in base alle risultanze degli studi di *microarray* oncologici e degli studi di oncoproteomica, verranno sviluppate le terapie anti-neoplastiche contro alterazioni molecolari specifiche dei diversi tipi di tumore (es. tirosinchinasi di recettori di fattori di crescita). Queste indagini di farmacogenomica verranno condotte dapprima *in vitro* e quindi in modelli preclinici *in vivo*. In parallelo vengono studiati nel Reparto alcuni farmaci anti-tumorali di recente identificazione (quali ad es., triterpeni sintetici, inibitori del proteosoma, inibitori del CXCR4) al fine di identificare neoplasie sensibili a questi farmaci e di definirne il meccanismo d'azione. Il Reparto è inoltre implicato nello studio del ruolo svolto da alcuni microRNA nel controllo del differenziamento emopoietico, con la definizione di *loop* regolativi, in particolare quelli che coinvolgono CXCR4, che hanno anche potenziale rilevanza fisiopatologica. Questi studi vengono estesi anche all'analisi delle possibili implicazioni di questi microRNA in vari tipi di processi tumorali, quali ad esempio le leucemie, il carcinoma della prostata, il cancro dell'ovaio e della mammella. Infine, altri studi hanno

documentato che il recettore 2 della transferrina (TfR2) è un neoantigene tumorale, frequentemente e altamente espresso in alcuni tumori (gliomi maligni e carcinomi del colon) e potrebbe, quindi, rappresentare un importante bersaglio terapeutico.

Reparto Oncologia molecolare

I progetti sviluppati nell'ambito del nostro Reparto hanno come obiettivo principale l'analisi dei meccanismi molecolari coinvolti nel processo di oncogenesi. La sperimentazione viene effettuata utilizzando diversi modelli tumorali *in vitro* e *in vivo*, indispensabili per un auspicabile trasferimento in clinica.

La nostra attenzione è rivolta principalmente verso una famiglia di piccoli RNA non codificanti, i microRNA. Nel melanoma, abbiamo già dimostrato il ruolo tumorigenico dei miR-221 e -222, in grado di regolare il processo di proliferazione e differenziamento cellulare. Attualmente sono in corso studi sulla regolazione trascrizionale dei miR-221 e -222 e sui *pathway* coinvolti nella progressione del tumore e controllati da questi e altri microRNA. Un secondo studio, nello stesso modello tumorale, analizza il ruolo degli esosomi (microvescicole rilasciate nell'ambiente extracellulare) nella progressione del melanoma e la capacità di queste vescicole nel trasferire molecole (RNA, microRNA e proteine) e "informazioni" da una cellula all'altra. Alcuni di questi aspetti verranno valutati anche su cellule staminali isolate da melanoma.

Un altro progetto nello studio dei microRNA è volto ad analizzare il ruolo svolto dal miR-10b e dei geni HOX nel differenziamento neurale. Sono già stati effettuati studi di espressione genica e funzionale nella linea umana di teratocarcinoma NT2/D1 (che differenzia in direzione neurale dopo trattamento con acido retinoico). Attualmente sono in corso le analisi dei profili di espressione in sistemi tumorali diversi, nella progressione tumorale neurale (glioblastomi, Glioblastoma multiforme – GBM) ed ematopoietica (leucemie, *Acute Myeloid Leukemia* – AML) anche dopo overespressione genica di miR-10b, HOXD4 e HOXB3.

Dopo aver analizzato il ruolo cardiaco-specifico dei miR-133 e -1 in tessuti umani e murini, è attualmente in corso un progetto sul miR-145, anch'esso apparentemente coinvolto nella regolazione dell'ipertrofia cardiaca. Esperimenti adeguati dovranno confermare se la riespressione del miR-145 sia effettivamente in grado di ripristinare una normale funzionalità cardiaca.

Infine è in corso la caratterizzazione del programma genico responsabile della proliferazione e del differenziamento di cellule staminali embrionali (cES) murine allo scopo di comprendere i meccanismi molecolari che controllano il ciclo cellulare mitotico di cellule con caratteristiche tumorigeniche. In particolare è stato analizzato il ruolo, l'attività e la regolazione trascrizionale della ciclina E1.

Nel loro insieme questi studi possono fornire una base per la comprensione dei meccanismi molecolari alla base dell'oncogenesi, per l'identificazione di nuovi marker diagnostici o bersagli terapeutici, particolarmente importanti nel caso di malattie ad elevato impatto socio-sanitario.

DIPARTIMENTO DEL FARMACO

La missione del Dipartimento del Farmaco (FARM) dell'ISS è centrata sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso dei medicinali e delle terapie disponibili e sulla ricerca su nuovi farmaci e nuove terapie per le malattie che colpiscono l'uomo.

Oltre a promuovere la ricerca nei settori più innovativi della farmacologia sperimentale, il FARM realizza e coordina iniziative orientate a potenziare la ricerca farmacologica e clinica di tipo pubblico nel nostro Paese, per favorirne l'integrazione, in funzione del comune obiettivo di curare e prevenire le malattie. Prioritario è chiaramente lo sviluppo delle collaborazioni con i centri di ricerca nazionali e internazionali più attivi e qualificati.

Le attività di consulenza tecnico-scientifica sono generalmente svolte su mandato del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'AIFA e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti il FARM esegue la valutazione dei dossier registrativi per quanto attiene a qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e al mutuo riconoscimento. Il Dipartimento svolge anche una consistente attività di consulenza altamente qualificata per l'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicines Agency*, EMEA, Londra). Altri esperti del Dipartimento partecipano a diversi gruppi di lavoro tecnici dell'EMEA e precisamente al *Pharmacovigilance Working Party*, l'*Efficacy Working Party*, il *Safety Working Party*. Il FARM è responsabile del monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con prodotti di nuova istituzione, ed è attivo nel settore della farmacovigilanza attiva su farmaci e terapie di particolare rilievo di sanità pubblica.

Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il FARM – in collaborazione con istituzioni pubbliche nazionali e internazionali – sviluppa programmi per la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici, anche come Laboratorio Ufficiale di Controllo per la qualità dei Medicinali (OMCL-EDQM). La farmacosorveglianza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio comprende gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazioni avverse e quelli ispettivi sull'osservanza delle norme di buona pratica di laboratorio (GLP) e di fabbricazione (GMP). Il FARM svolge anche attività di consulenza su richiesta dall'Autorità Giudiziaria. Tutte le attività di controllo del Dipartimento sono svolte sotto Sistema di Assicurazione di Qualità.

Altre attività istituzionali del FARM includono: i) il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana che, in quanto Ente deputato alla definizione degli standard di qualità dei prodotti medicinali e delle sostanze usate nella loro fabbricazione, è anche punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; ii) l'Osservatorio su Fumo, Alcool e Droga: il Dipartimento si propone l'attività di rilevazione e informazione dei cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze e educarli sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili.

Infine, il FARM è impegnato in una intensa attività di formazione degli operatori sanitari, in particolare su farmaci e terapie, e partecipa alla messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici oltre che svolgere studi su qualità della vita e farmacoeconomia.

Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani di intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei Paesi del sud del mondo (WHO, *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* – UNAIDS, Global Fund).

Per quanto riguarda i progetti di Ricerca, sia clinica che di base, il FARM sviluppa, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, con l'AIFA e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica. Questa attività viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, Università, Aziende sanitarie e Ospedali, Società scientifiche, Enti di ricerca pubblici e privati) e internazionali in modo da creare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali l'Istituto potrà fornire servizi di supporto e coordinamento. Per incrementare la ricerca clinica nazionale pubblica il FARM si propone di potenziare la ricerca clinico-farmacologica in Italia fin dalle fasi precoci di sviluppo di una nuova molecola e di sviluppare piani di ricerca autonomi, non condizionati da logiche esclusivamente di mercato.

L'attività di ricerca del FARM è principalmente orientata verso le seguenti aree cliniche: tumori; malattie cardiovascolari e dismetaboliche; malattie neurodegenerative e psichiatriche; patologie del sistema immunitario; AIDS e malattie di origine virale. Le aree prioritarie di intervento, all'interno delle aree cliniche, includono la salute del bambino, della donna e dell'anziano; la farmacogenomica e la farmacogenetica; la farmacoresistenza; l'*aging* e fattori di longevità; la farmacodipendenza, tossicodipendenza, sostanze d'abuso; lo sviluppo di farmaci innovativi e di bioterapie.

Per quanto riguarda gli aspetti metodologici lo sforzo del FARM è indirizzato verso la promozione della ricerca traslazionale, verso studi su strategie terapeutiche innovative; sui farmaci e le terapie per i quali non si dispone di informazioni sufficienti; sui farmaci orfani e studi sulle nuove indicazioni; studi comparativi e sulle associazioni e combinazioni di farmaci; studi a lungo termine e sulla qualità della vita.

Resoconto attività 2008

Per quanto riguarda l'attività di ricerca, il FARM, di concerto con i Direttori di Reparto e con tutto il personale, nel 2008 ha investito risorse e capacità nelle attività descritte nella sezione che riguarda i singoli Reparti. Si riportano di seguito, i singoli progetti finanziati con la dotazione di ricerca corrente del Dipartimento:

- L'infezione da HIV nel paziente >50 anni: una patologia emergente. Definizione delle caratteristiche della popolazione e valutazioni cliniche, immunologiche e di farmacocinetica volte a migliorare la gestione clinica di questi pazienti.
- Impatto della prevenzione primaria con statine o aspirina in una coorte retrospettiva di pazienti con infarto miocardico acuto con o senza sopraslivellamento st.
- Studio di fase II/*proof of concept* sequenziale dose-risposta per valutare l'efficacia e la tossicità di abacavir in associazione a topotecan, vincristina e doxorubicina (TVD) nel neuroblastoma refrattario metastatico pediatrico.
- Costituzione di un network collaborativo per la ottimizzazione dei flussi informativi relativi ai prodotti delle medicine tradizionali utilizzati in Italia.
- Innovazioni nella metodologia dello sviluppo e sperimentazione dei farmaci pediatrici.
- Anticorpi monoclonali umani per il trattamento dell'influenza aviaria da H5N1: un modello biotecnologico innovativo per lo sviluppo di immunoterapie specifiche di malattie infettive.

- Studio delle caratteristiche biofarmaceutiche e tecnologiche del principio attivo e del prodotto finito nella definizione della qualità e dell'effettiva similarità del medicinale equivalente rispetto all'originatore.
- Utilizzo dei *Patient Reported Outcome* come parametri di valutazione della salute e degli esiti di interventi sanitari nella ricerca e nella pratica clinica.
- Sviluppo di un nuovo saggio genotipico e fenotipico per la valutazione delle resistenze agli inibitori dell'integrasi di HIV-1.
- Impiego di sistemi cromatografici enantioselettivi nello sviluppo di nuovi farmaci.
- Sostanze naturali ad attività anticolinesterasica estratte da piante appartenenti alla flora sudamericana: valutazioni fitochimico-analitiche degli estratti, caratterizzazione del meccanismo d'azione e delle cinetiche di inibizione enzimatica.
- Nuove molecole per lo studio di *clustering* omo ed eterodimerici del Recettore Oppioide della Nocicettina: sintesi e caratterizzazione farmacologica di ligandi bivalenti.
- Nuove prospettive terapeutiche per il trattamento del dolore: ruolo dei recettori NOP, CB1/CB2 ed FPRs".
- L'interazione tra i recettori A2A dell'adenosina, mGlu5 del glutammato e CB1 dei cannabinoidi come strategia terapeutica per il trattamento della corea di Huntington.
- Associazione tra fattori di virulenza di *Escherichia coli* enteropatogeni e cancro colorettale: studi *in vitro* e *in vivo*.
- Influenza del genere sulle alterazioni della funzionalità endoteliale coinvolte nella patogenesi della vasculopatia diabetica.
- Quantificazione dei livelli plasmatici di Exosomi. Un nuovo test per la diagnosi e il follow-up dei tumori solidi.
- Meccanismi di azione e identificazione di elementi cellulari coinvolti nella risposta anti-tumorigenica e anti-infiammatoria di sostanze vegetali presenti negli alimenti.
- Revisione di monografie della Farmacopea Europea inerenti farmaci chirali.
- Tossine batteriche ricombinanti come farmaci innovativi a livello del sistema nervoso.
- Studi di coorte per la valutazione di efficacia e sicurezza della terapia antiretrovirale.
- Sviluppo di metodologie chimiche e microbiologiche per la verifica della qualità e sicurezza dei prodotti cosmetici.
- Farmaci contraffatti: metodi analitici e loro applicazione ai casi di contraffazione sul territorio nazionale. Problematiche socio-sanitarie.
- Modulazione dell'apoptosi linfocitaria e meccanismi di autoimmunità *gender* associati. Studi preclinici e clinici.
- Identificazione e caratterizzazione di *marker* di malignanza attraverso l'identificazione di una nuova famiglia di proteine coinvolta nella fagocitosi aberrante dei melanomi metastatici.
- Neoangiogenesi e ipertrofia cardiaca patologica.
- Coinvolgimento del recettore mitocondriale delle benzodiazepine nella patogenesi e trattamento di patologie del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso centrale.
- Valutazione dell'attività microbicida di nuovi composti anti-HIV di derivazione biologica e biotecnologica utilizzando il modello animale Hu-SCID (infezione vaginale).
- Immunoterapia di tumori a resistenza multipla ai farmaci (MDR). Disegno, costruzione e sviluppo di proteine di fusione composte da anticorpi monoclonali ed enzimi e/o linfochine per la cura loco-regionale del cancro.
- Studio di nuovi composti ad attività pro-apoptotica capaci di inibire in modo specifico e selettivo la proliferazione di tumori MDR mediata da MDR1-P-glicoproteina e/o MRP1.
- Verso una medicina mitocondriale: studi farmacologici sui processi di rimodellamento mitocondriale in condizioni fisiologiche e patologiche.

- Valutazione dei livelli di traslocazione microbica (LPS plasmatico) in corso di infezione da HIV. Effetto della *Highly active antiretroviral treatment* (HAART) e delle interruzioni di terapia. Correlazione con i parametri di persistenza virale.
- Meccanismi molecolari che regolano l'espressione genica fetale nell'ipertrofia cardiaca patologica.
- Studio dei meccanismi di prevenzione e riparazione del danno ossidativo al DNA in modelli sperimentali di patologie neurodegenerative: basi molecolari e identificazione di target terapeutici.
- Ruolo della glia e dei fattori neurotrofici nella neuroprotezione indotta dal litio in modelli sperimentali di neuro degenerazione.
- Una tecnica per lo studio delle patologie del metabolismo energetico cellulare (NAD(P)H ossidasi): modelli animali e applicazione nell'uomo.
- Individuazione di bioindicatori *real-time* in patologie con complicanze vascolari.
- Ruolo dei recettori A2A dell'adenosina nella modulazione delle funzioni del *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) in condizioni normali e patologiche.
- Tabagismo e SSN / -Osservatorio Fumo, alcol e Droga.
- Ruolo della leptina nei disordini metabolici associati alle malattie cardiovascolari.
- Banca dati su effetti epatossici da farmaci.
- Nuovi metodi di rilevazione non invasiva delle interazioni tra proteine in cellule viventi e dei processi molecolari di trasduzione e soppressione della risposta ai farmaci.
- Analisi dell'attività antineoplastica degli Inibitori di Pompa Protonica (*Proton Pump Inhibitor*, PPI) in tumori solidi umani.
- Farmacologia previsionale di trattamenti attivi sulle alterazionidelle funzioni mnesiche e cognitive delle sindromi demenziali.
- Studi fitochimici e bio-farmacologici di piante usate nella medicina tradizionale e naturale dei Paesi in via di sviluppo e industrializzati.
- Effetti della modulazione dei lipidi di membrana in un modello sperimentale della malattia di Niemann-Pick tipo C.
- La prevenzione della trasmissione del virus HIV associata all'allattamento materno nei Paesi con risorse limitate.
- Enantiomeri di inibitori della pompa protonica: separazione cromatografica su scala semipreparativa e attività antineoplastica.

Alcuni progetti di ricerca trasversali sono stati coordinati dalla Direzione del Dipartimento, in particolare:

- La *partnership* internazionale con i *National Institutes of Health* (NIH) degli Stati Uniti, per ricerche nel campo delle terapie oncologiche, cardiovascolari, anti-infettive e neurodegenerative.
- Il Network europeo per la ricerca clinica HIV (NEAT).
- Il Network europeo per la ricerca oncologica (EUROCAN).
- Il Progetto europeo EDCTP per la ricerca clinica sulle tre malattie della povertà, AIDS, tubercolosi e malaria.
- La "piattaforma europea" *Innovative Medicines Initiative.*
- Il Progetto Salute della Donna e *Gender Medicine* (Co-finanziato 1% Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali).
- Il Progetto sullo studio dei determinanti genetici e molecolari della relazione tra invecchiamento e patologie cardiovascolari (Co-finanziato Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali).
- Il programma di solidarietà con i Paesi in via di sviluppo (Esther).

Per quanto riguarda le attività istituzionali di controllo e consulenza, il FARM rinforzerà la *partnership* in corso con l'AIFA e insieme ad altre Istituzioni pubbliche, nazionali e internazionali, porterà avanti e svilupperà i programmi dedicati alla valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali e quelli derivati dalle piante medicinali, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici. In particolare, si segnala il programma sperimentale per la verifica della qualità dei medicinali e combattere la contraffazione e il programma sulla qualità dei medicinali generici: valutazione dell'effettiva similarità tra prodotti generici e corrispondenti prodotti originatori.

Attraverso le attività della Commissione per i farmaci di nuova istituzione (ex Comma C) il Dipartimento rinforzerà la promozione e il monitoraggio della sperimentazione clinica di fase I in Italia e dei pazienti trattati con prodotti per terapia genica e cellulare somatica.

Le attività di farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio verranno portate avanti, di concerto con l'AIFA, attraverso il monitoraggio attivo dell'impiego di nuovi farmaci e il coordinamento di Registri Nazionali (es. ADHD).

Ovviamente, il Dipartimento continuerà a svolgere la consistente attività di consulenza tecnico-scientifica altamente qualificata per l'EMEA e a portare avanti le altre attività istituzionali che includono il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana e l'Osservatorio su Fumo, Alcool e Droga.

Per quanto riguarda l'attività formativa, nell'anno 2008 il FARM ha organizzato convegni e corsi di formazione su temi strategici di sanità pubblica, per alcuni dei quali sono stati ottenuti crediti formativi ECM:

- Nel Convegno dal titolo "...e io avrò cura di te. Aspetti multidisciplinari nell'assistenza al malato a prognosi severa", si sono approfonditi gli aspetti clinici, psicologici e le problematiche sociali che riguardano il paziente terminale che conosce la propria situazione di gravità clinica.
- Il Convegno "Integrazione delle prospettive del paziente nella ricerca per migliorare la qualità della cura", organizzato con la Fondazione Smith Kline e l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" ha avuto lo scopo di favorire un confronto fra diversi punti di vista, in materia di *Patient Reported Outcomes* (PRO) in ambito sperimentale e nella pratica clinica. L'evento ha ottenuto crediti formativi ECM.
- Nel Convegno Nazionale Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale, giunto alla sua X edizione, è stato fatto il punto della situazione nazionale in materia di dipendenza e disassuefazione dal fumo, coinvolgendo operatori del settore ed esperti. Sono state esposte le campagne di comunicazione che nell'ultimo decennio hanno caratterizzato la celebrazione di questa giornata e presentati aggiornamenti sulle evidenze scientifiche, riguardanti il tabagismo e le malattie ad esso correlate.
- È stata inoltre promossa una giornata di riflessione e dibattito sullo stato dell'arte dell'infezione HIV in Italia, le prospettive della ricerca e la problematica dell'accesso ai farmaci, con un convegno co-organizzato con la Fondazione Merck Sharp & Dohme dal titolo: "La ricerca italiana sfida l'HIV".
- Il Master "La promozione degli stili di vita per la sicurezza e la tutela della salute dei lavoratori", realizzato dall'ISS e finanziato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, si colloca nell'ambito degli interventi di promozione e prevenzione della salute e in particolare di corretti stili di vita in ambiente lavorativo al fine di modificare quei comportamenti inadeguati che favoriscono l'insorgere di malattie degenerative di grande rilevanza epidemiologica.
- Obiettivo del Convegno "Inibitori Selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): indicazioni d'uso, efficacia terapeutica e comportamenti suicidari in età evolutiva", è

stato quello di valutare le indicazioni d'uso dei farmaci antidepressivi e la loro efficacia terapeutica e di fare un'analisi del profilo rischio-beneficio.

- Nella Conferenza internazionale dal titolo "Valutare l'efficacia degli interventi: il contributo del *Cochrane Drugs and Alcohol Group*" sono stati presentati, in un panorama italiano e internazionale, i dati sull'efficacia dei trattamenti nelle dipendenze secondo l'esperienza di esperti provenienti dai vari Paesi e i problemi legati alla disseminazione delle informazioni basate sulle prove e l'impatto sui servizi sanitari nazionali. L'evento, accreditato ECM, è stato organizzato dall'ISS, in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia ASL RM E e con il *Cochrane Drugs and Alcohol Group* (CDAG),dall'Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, EMCDDA, di Lisbona e dal WHO di Ginevra.
- Il III Seminario Nazionale sulla Salute della Donna, co-organizzato con la Società Italiana di Farmacologia (SIF) ha posto l'attenzione sulla conoscenza delle differenze e somiglianze tra uomo e donna come strumento per una più corretta prevenzione e una maggiore tutela della salute per entrambi i generi.

Il FARM ha infine organizzato diversi corsi di formazione.

- Nel corso "La sperimentazione clinica in pediatria" si è affrontato il problema emergente e fino ad ora disatteso dello studio della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci in età pediatrica e si sono fornite informazioni generali sullo sviluppo dei farmaci in ambito pediatrico e sulla legislazione nazionale e internazionale vigente in materia.
- Nell'ambito del "Percorso formativo degli operatori del servizio pubblico e del privato sociale accreditato, impegnati nel settore delle tossicodipendenze" (Convenzione finanziata dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali), sono stati organizzati cinque corsi di formazione con l'obiettivo generale di migliorare le competenze e le abilità degli operatori nell'ambito delle dipendenze. Tutti i corsi hanno ottenuto crediti formativi ECM.
- È stato inoltre organizzato, in collaborazione con l'Associazione Italiana Malati di Cancro (AIMaC), un Corso di formazione rivolto ai volontari del Servizio Civile del Progetto "Informa Cancro", con obiettivo di fornire conoscenze, competenze e indicazioni sulle norme comportamentali da tenere nello svolgimento della loro attività, nell'ambito del Servizio Nazionale di Accoglienza e Informazione in Oncologia.

Descrizione dei Reparti

Reparto Farmaci antitumorali

Missione:

- Identificare nuovi target terapeutici per farmaci anti-tumorali.
- Sviluppo di nuove strategie anti-tumorali basate sull'uso dell'acidità microambientale come target specifico per nuovi farmaci.
- Studi sul ruolo dell'alterazione della connessione membrana-citoscheletro nella refrattarietà dei tumori agli stimoli pro-apoptotici.
- Studio di meccanismi di resistenza farmacologica basati su caratteristiche specifiche del microambiente tumorale.
- Studio del potenziale patogenetico e del valore diagnostico degli esosomi tumorali.

- Studio di aree neglette dell'oncologia allo scopo di rivalutare alla luce delle nuove conoscenze meccanismi di omeostasi tumorale già identificati prima dell'avvento della biologia molecolare (es. effetto *warburg*).
- Sviluppo di modelli sperimentali pre-clinici per test sia *in vitro* che *in vivo* su nuove molecole anti-tumorali.

Attività di ricerca:

- Studi sull'effetto antineoplastico degli inibitori di pompa protonica:
  - Studi pre-clinici sull'effetto citotossico degli inibitori di pompa protonica nei confronti di linee cellulari e tumori umani. Caratterizzazione dei meccanismi cellulari in grado di acidificare l'ambiente cellulare e uso di inibitori specifici delle pompe protoniche al duplice scopo di chemiosensibilizzare i tumori umani e di usare la alcalinizzazione dell'ambiente tumorale come nuovo approccio anti-neoplastico. Caratterizzazione dei meccanismi cellulari responsabili della fase efferente dell'effetto anti-tumorale degli inibitori di pompa protonica.
  - Studi clinici sull'effetto chemosensibilizzante degli inibitori di pompa protonica nei confronti di melanomi umani e osteosarcomi in stadio avanzato.
  - Studi clinici sull'effetto anti-neoplastico di alte dosi di inibitori di pompa protonica nei confronti di carcinomi della mammella e sarcomi resistenti alle terapie standard.
- Ricerca di nuove molecole bersaglio per terapie antitumorali.
  - Caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base del cannibalismo tumorale e messa a punto di nuovi presidi terapeutici basati sull'inibizione dell'attività fagocitica delle cellule tumorali.
  - Identificazione di nuove oncoproteine legate al cannibalismo tumorale.
  - Studi sul ruolo dell'ezrina nel favorire lo sviluppo di un fenotipo metastatico nei tumori umani.
  - Studio di fosfatasi e chinasi regolatorie (FAP-1 e RAF-1) nella resistenza all'apoptosi mediata dai recettori di morte delle cellule tumorali.
- Studi sugli esosomi tumorali.
  - Messa a punto di un saggio per caratterizzare e quantificare gli esosomi nei liquidi corporei.
  - Studi sul ruolo patogenetico degli esosomi nella genesi delle metastasi.
  - Studi sulla composizione proteica e lipidica di esosomi rilasciati da vari tipi di tumore umano.
  - Studi sugli esosomi rilasciati da linfociti B EBV infetti e da linfomi umani spontanei formatisi da PBL di donatori sani EBV+ in topi SCID.
- Studi su meccanismi di farmaco resistenza tumorale.
  - Ruolo della connessione fra ezrina e p-glicoproteina nella MDR degli osteosarcomi umani.
  - Ruolo della acidità tumorale nella resistenza intrinseca e acquisita dei tumori umani.

Attività istituzionali e di controllo:

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

Altre attività:

- Coordinamento e partecipazione a progetti di ricerca cooperativi italiani ed europei.
- Brevettazione di prodotti e farmaci anti tumorali.
- Attività didattiche nell'ambito di corsi universitari e corsi di formazione nella ricerca translazionale in oncologia.
- Attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali per il conseguimento di lauree e dottorati di ricerca in varie discipline.
- Valutazione dei profili scientifici e accademici per l'arruolamento e l'inquadramento del personale di ricerca e d'insegnamento in ambito nazionale e internazionale.
- Valutazione di progetti di ricerca in campo nazionale e internazionale.
- Valutazione di lavori scientifici sottomessi per la pubblicazione in numerose riviste scientifiche internazionali.

Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping

Missione:

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

Attività di ricerca:

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

Attività istituzionali e di controllo:

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

Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali

Missione:

- L'attività della Unità Operativa (UO) si articola intorno allo sviluppo di modelli biotecnologici innovativi che consentano: i) di affrontare ricerche di rilevante impatto socio-sanitario, ii) la formazione di competenze scientifiche per la valutazione qualitativa di farmaci biotecnologici di nuova sperimentazione, iii) offrire un riferimento di alto livello per la costituzione di una *core facility* all'interno del Dipartimento.

Attività di ricerca:

- Immunoterapia dei Tumori
  Produzione di anticorpi monoclonali per la diagnosi (anti P-glicoproteina) e terapia (anti CD99, anti CEA) di tumori non suscettibili al trattamento chemioterapico (melanoma, carcinoma gastrico) o con resistenza multipla ai farmaci.
- Sviluppo di biosimilari
  Forma scFv umana di mAb murini, chimerici e umanizzati attualmente in commercio con scadenza dei brevetti in tempi medio-brevi (OKT3, Rituximab, Herceptin).

- Immunoprofilassi di malattie infettive emergenti
  Sviluppo di anticorpi monoclonali umani in forma di scFv da librerie fagiche anticorpali per la immunoterapia di malattie infettive emergenti (Co-SARS, influenza aviaria da H5N1).
- Immunotargeting
  Sviluppo di proteine di fusione ricombinanti costituite da anticorpi monoclonali umani co-espressi con chemochine e/o enzimi per attivazione loco regionale della risposta immune e/o pro farmaci.

Attività di controllo:

- Armonizzazione EU dei requisiti di qualità e immuno-tossicologici degli anticorpi monoclonali ad uso umano.
- Valutazione dei requisiti di qualità e immuno-tossicologici di anticorpi monoclonali e farmaci di derivazione biotecnologica per la sperimentazione clinica di fase I.
- Sviluppo di sistemi *in vitro* (modelli cellulari) per studi tossicologici di farmaci di nuova sperimentazione.
- *Scientific advice* per ditte nazionali ed estere per lo sviluppo di anticorpi monoclonali per usi diagnostici e clinici.

Core facility:

- Offrire un punto di riferimento istituzionale per accogliere esigenze di piccole e medie imprese tese a rimodellare particolari aspetti normativi sulla sperimentazione clinica.
- Isolamento di scFv umani a pre-determinata specificità da librerie fagiche anticorpali.
- Anticorpi monoclonali chimerici e umanizzati mediante ingenierizzazione genica di anticorpi monoclonali murini.

Formazione:

- Formare una nuova classe di esperti per la valutazione di farmaci da sperimentare per la prima volta sull'uomo. Capitalizzare il patrimonio di competenze degli esperti del Dipartimento creando un insegnamento in discipline medico-sanitarie di livello superiore.
- Caratterizzazione strutturale, funzionale e genica dei meccanismi di azione che influenzano l'efficacia dei farmaci, inclusa l'identificazione di agenti non-tossici capaci di accrescere l'efficacia e il metabolismo di vari composti farmaceutici.
- Caratterizzazione dei meccanismi cellulari in grado di acidificare l'ambiente cellulare e uso di inibitori specifici delle pompe protoniche al duplice scopo di chemiosensibilizzare i tumori umani e di usare la alcalinizzazione dell'ambiente tumorale come nuovo approccio anti-neoplastico.
- Caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base del cannibalismo tumorale e messa a punto di nuovi presidi terapeutici basati sull'inibizione dell'attività fagocitica delle cellule tumorali.
- Terapie antitumorali e dirette verso agenti infettivi e trasmissibili mediante anticorpi monoclonali somatici e ricombinanti. Modulazione del fenotipo MDR mediante l'uso di anticorpi monoclonali. Identificazione di composti terapeutici in grado di modulare le connessioni citoscheletriche alle proteine di membrana.
- Messa a punto e utilizzo di modelli tumore umano-topo SCID per test pre-clinici sulla efficacia di nuovi approcci terapeutici anti-tumorali, incluse immunoterapie adottive.
- Studio dei microbicidi come nuova strategia terapeutica per la prevenzione della trasmissione di malattie trasmesse sessualmente e utilizzo del modello uomo-topo SCID.

Attività istituzionali e di controllo:

- Valutazione di dossier di prodotti di derivazione immuno/biotecnologica per la prima esposizione sull'uomo di terapie anti tumorali, anti infettive e anti infiammatorie.
- Collaborazioni alle attività ispettive con AIFA di siti GMP destinati allo sviluppo di farmaci biotecnologici inclusi anticorpi monoclonali.
- Sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di prodotti di derivazione biotecnologica/cellulare somatica/genica.
- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali per la sperimentazioni di farmaci di derivazione biotecnologica.
- Partecipazione a progetti cooperativi italiani ed europei in qualità di membri del Comitato scientifico e Unità operativa.
- Brevetti per lo sviluppo industriale di prodotti e farmaci anti infettivi e anti tumorali.
- Attività didattiche nell'ambito di corsi universitari e corsi di formazione biotecnologica.
- Attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali.

Reparto Farmacologia biochimica e unità di coordinamento dell'attività di consulenza tecnico-scientifica

Missione:

- Studiare e valutare la sicurezza dei farmaci e di prodotti contenenti sostanze naturali di origine vegetale.
- Consulenza e valutazione su problematiche, inerenti la produzione, industriale e galenica, la sperimentazione e le autorizzazioni all'immissione in commercio di radio farmaci.
- Attività di formazione sull'uso corretto dei prodotti medicinali e sugli strumenti per la loro registrazione.
- Coordinare l'attività di consulenza tecnico-scientifica, relativa agli aspetti di sicurezza, del Dipartimento.

Attività di ricerca:

- Analisi dei meccanismi di effetto/tossicità in modelli sperimentali non clinici *in vitro* e *in vivo*, tramite indagini sul sistema enzimatico di biotrasformazione metabolica, sul sistema nervoso colinergico.
- Analisi delle alterazioni della funzionalità endoteliale coinvolte nella patogenesi delle vasculopatie, con particolare attenzione all'influenza del genere.
- Studio delle sostanze naturali estratte da piante appartenenti alla flora sudamericana: valutazioni fitochimico-analitiche degli estratti, caratterizzazione del meccanismo d'azione e delle cinetiche di inibizione enzimatica, con particolare attenzione a prodotti in grado di interagire con il sistema colinergico.
- Sviluppo di banche dati mediante differenti metodi computazionali e chemometrici che analizzano le proprietà chimico-fisiche delle molecole per correlarle a loro eventuali effetti avversi, con particolare riguardo agli effetti epatotossici.
- Partecipazione alle attività di ACC (la rete italiana degli IRCCS oncologici) ed EATRIS (*European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*), relativamente al dibattito sul modo in cui iniziative di vasta portata, che riguardano gli aspetti regolatori critici per gli studi clinici di fase I – "*First-in-Man*", possono migliorare potenzialmente l'efficienza e la qualità della ricerca traslazionale e biomedica a livello internazionale.

Attività istituzionali e di controllo:

- Collaborazione con l'AIFA alle ispezione di GMP di radio farmaci in accordo al DL.vo 219/2006 art. 53. comma 12: Alle ispezioni delle aziende o laboratori di produzione o preparazione di medicinali per terapia genica, terapia cellulare, di medicinali contenenti organismi geneticamente modificati, di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, di medicinali immunologici, nonché di radiofarmaci, partecipano tecnici dell'ISS in possesso di specifica esperienza nel settore.
- Attività ispettiva con funzione di coordinamento relativa alla certificazione dei centri sul territorio nazionale, per la conformità ai principi della BPL in accordo al DL 50 del 2007 e del Decreto del Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali del marzo 2008.
- Valutazione del modulo IV (Non Clinica) del *Common Technical Document* (CTD) di prodotti medicinali nell'ambito della registrazione europea dei farmaci (EMEA) secondo le procedure di Mutuo Riconoscimento, Decentralizzate e Centralizzate, con stesura di "*Assessment Report Day 80*". Valutazione dei Moduli III (Qualità) e IV (non clinica) come *Concern Member State* in procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate.
- Stesura dei rapporti di valutazione degli *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD), cioè i dossier dei medicinali in investigazione in sperimentazione clinica di fase I ai sensi del DPR 70/2001 art. 2, comma 3, lettera c, del DPR 439/2001 e D.Lvo 200/2007 con stesura finale di una relazione per la Commissione.
- Coordinamento dell'attività relativa alla banca dati per il monitoraggio dei pazienti trattati in Italia con prodotti per terapia genica e cellulare somatica, in accordo al DM del 2 marzo 2004.
- Coordinamento dell'attività relativa al sito web sulla Sperimentazione Clinica di Fase e delle interazioni con il sito dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica istituito preso l'AIFA.
- Partecipazione ai lavori dei gruppi tecnici dell'EMEA (*Safety Working Party*, SWP) dell'OECD *Test Guideline Program* e del Centro Europeo per la Convalida dei Metodi Alternativi (ECVAM), contribuendo all'emanazione di linee guida europee e internazionali.
- Emissione di pareri su richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale ai sensi degli art. 8 e 9 del D.Lvo n. 116 del 27 gennaio 1992.
- Emanazione di pareri in merito agli aspetti farmaco-tossicologici e alla classificazione di campioni di derivazione vegetale in ambito nazionale (per il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e per le Autorità giudiziarie) e internazionale (EMEA).

Reparto Farmacologia dei processi degenerativi e dell'invecchiamento

Missione:

- Studiare le capacità di agenti chimici, biologici e farmacologici di interferire con i processi di differenziamento, degenerazione cellulare, apoptosi in una prospettiva di medicina e farmacologia di genere.
- Studio dell'apoptosi e della autofagia come target farmacologici in patologia umana.
- Studiare i meccanismi tramite i quali agenti chimici e/o biologici modulano il sistema immunitario, i processi infiammatori e la trasformazione cellulare.

Attività di ricerca:

- Patogenesi delle malattie associate all'invecchiamento.
- Agenti biologici come farmaci attivi sui meccanismi che regolano il dolore e la memoria.

- Individuazione di bioindicatori e di fattori di rischio in patologia umana.
- Disregolazione del sistema immunitario associata a patologie infettive, autoimmuni e cardiovascolari.
- Disregolazione dell'omeostasi lipidica associata a patologie neurodegenerative.

Attività istituzionale e di controllo:

- Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali.
- Partecipazione al Gruppo di lavoro per la valutazione del rischio delle sostanze chimiche esistenti.
- Partecipazione alla OECD.
- Autorizzazioni in deroga agli art. 8 e 9 del D.Lvo 116 del 27/01/1992.
- Partecipazione Commissione terapia genica e cellulare somatica.

Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale

Missione:

- Identificare e sviluppare nuove strategie terapeutiche per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche.
- Valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci in sperimentazione clinica.

Attività di ricerca:

- Modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi, con particolare riguardo alle malattie degenerative dello striato (morbo di Parkinson e corea di Huntington), alla sclerosi laterale amiotrofica e alla malattia di Alzheimer.
- Ruolo dei sistemi di trasmissione glutammatergico, dopaminergico, adenosinergico ed endocannabinoide nella funzionalità striatale in condizioni normali e patologiche.
- Studio dei meccanismi patogenetici delle malattie neurologiche e psichiatriche al fine di identificare nuovi target per lo sviluppo di strategie terapeutiche.
- Partecipazione a sperimentazioni cliniche (coordinamento di *Drug Safety Monitoring Board* per la valutazione degli eventi avversi).

Attività istituzionali e di controllo:

- Segreteria della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I.
- Pareri sull'autorizzazione alla sperimentazione clinica (parte non clinica e clinica).
- Pareri sull'autorizzazione alla sperimentazione animale.
- Pareri sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione.
- Consulenza tecnico-scientifica per l'AIFA e per l'EMEA.
- Valutazione di dossier registrativi relativamente a sicurezza ed efficacia dei farmaci.
- Partecipazione alla sottocommissione di Farmacovigilanza dell'AIFA.
- Partecipazione al *Pharmacovigilance Working Party* dell'EMEA.
- *Scientific advice* e *assesment report* per l'EMEA.

Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus

Missione:

- Effettuare la valutazione di farmaci e strategie terapeutiche per le malattie virali in studi clinici, di coorte e in progetti di farmacosorveglianza, farmacoeconomia e di valutazione della qualità della vita.

- Effettuare la valutazione preclinica di nuove sostanze farmacologiche.
- Valutare gli aspetti biologici e la rilevanza clinica della resistenza agli antivirali.
- Effettuare la valutazione di strategie di trattamento e prevenzione delle malattie virali nei Paesi con risorse limitate.

Attività di ricerca:

- Studi *in vitro* sull'attività e i meccanismi di resistenza degli inibitori della integrasi del virus HIV.
- Valutazione del ruolo patogenetico delle forme non integrate del virus HIV.
- Sorveglianza della somministrazione di farmaci antiretrovirali in gravidanza.
- Studio di coorte per la valutazione dei nuovi inibitori anti-HIV.
- Studio clinico per la valutazione di strategie per la prevenzione della trasmissione dell'HIV associata all'allattamento nei Paesi con risorse limitate.
- Valutazione dei PRO nei pazienti con infezione da HIV/AIDS.

Reparto Farmacologia molecolare e cellulare

Missione:

- Decifrare la base molecolare, cellulare e fisiopatologica di processi di trasduzione dei segnali biologici che hanno rilevanza in terapia clinica e nello sviluppo di nuovi farmaci.

Attività di ricerca:

- Sintesi e risoluzione strutturale di nuove molecole bioattive nella farmacologia del dolore, delle neoplasie e della disfunzione miocardica.
- Analisi dell'efficacia dei farmaci delucidando le perturbazioni conformazionali del recettore indotte da agonisti, antagonisti e agonisti inversi.
- Studi sul ruolo dell'architettura sopramolecolare della membrana plasmatica nel convogliare o smorzare segnali cellulari per individuare nuovi bersagli di effetto farmacologico.

Attività specifiche:

- Sintesi di molecole non peptidiche attive sul recettore della nociceptina.
- Attività costitutiva dei recettori associati a G proteine e meccanismo d'azione degli agonisti inversi.
- Ruolo del *signalling* adrenergico nella genesi della ipertrofia compensatoria e patologica.
- Sintesi di ligandi bivalenti capaci di discriminare tra forme dimeriche e monomeriche del recettore.
- Sviluppo di nuovi metodi basati su geni reporter per lo studio delle interazioni tra proteine in cellule viventi.
- Desensitizzazione dei recettori di membrana e amplificazione della risposta farmacologica.

Attività istituzionali e di controllo:

- Accertamento della qualità, efficacia e sicurezza dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione.
- Valutazione dei dossier di specialità medicinali da autorizzare con procedura europea di mutuo riconoscimento.
- Consulenza sui problemi riguardanti la sintesi organica e la verifica strutturale di composti organici.

Reparto Farmacologia per la salute del bambino e della donna

Missione:

- Studi e ricerche al fine di garantire l'efficacia e la sicurezza dei farmaci di uso pediatrico; il rapporto rischio-beneficio in farmacologia pediatrica (farmaci antidolorifici, antineoplastici, ormoni, ecc.).
- Proporre linee guida per la terapia di malattie del bambino.
- Collaborare alle linee guida per malattie orfane pediatriche.
- Studiare i meccanismi di patologie dismetaboliche mitocondriali.
- *Fetal and developmental programming* e rischio emergente per patologie dismetaboliche dell'adulto.
- Studiare le differenze donna-uomo (*gender difference*) in campo fisiologico e farmacologico.
- Individuare percorsi terapeutici differenti nei due sessi (*gender medicine*).
- Farmacologia dei disturbi cognitivi e del comportamento.
- Farmacologia del dolore e meccanismi di nocicezione.

Attività di ricerca:

- Fisiologia, patologia e prevenzione farmacologica degli effetti indotti dallo stress neonatale.
- Farmacologia perinatale e dello sviluppo.
- Modelli di farmacocinetica.
- Regolazione della funzionalità vascolare periferica.
- Meccanismi alla base delle differenze genere-dipendenti nel sistema vascolare periferico.
- Modelli sperimentali di farmacologia previsionale e di patologie genere-dipendenti in campo cardiovascolare.
- Autacoidi e reattività cardiopolmonare.
- Regolazione farmacologica della tolleranza/dipendenza.
- Invecchiamento cerebrale.
- Fisiopatologia e tossicologia della riproduzione.
- Neurofisiologia cerebrale e plasticità sinaptica.
- *Imaging* funzionale.

Attività istituzionali e di controllo:

- Analisi del rapporto rischio/beneficio in farmacologia.
- Linee guida per registrazioni multi stato.
- *Assessment report* – Mutui riconoscimenti – Procedure centralizzate e decentralizzate a partenza italiana e non – Pareri sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione.
- Autorizzazioni per la sperimentazione animale.
- Controlli di farmaci in qualità.
- Studio di effetti avversi di farmaci.
- Partecipazione al Comitati di bioetica dell'ENEA.
- Partecipazione a gruppi di studio su: neuropsicofarmacologia (Registro Nazionale per ADHD; *College ter Beoordeling van Geneesmiddelen/Medicines Evaluation Board*, CBG/MEB).
- Partecipazione al *Network of Excellence* europeo TEDDY di farmacologia pediatrica.
- Partecipazione alla Commissione permanente per la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale.

Reparto Farmacologia pre-clinica

Missione:

- Validare i modelli sperimentali per la definizione del potenziale effetto in clinica dei farmaci attivi su patologie di organi vitali quali cuore e cervello.
- Identificare nuove strategie terapeutiche per il trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco.
- Studiare i meccanismi alla base della tolleranza e della dipendenza dei farmaci psicotropi.
- Mettere a punto strategie terapeutiche sperimentali delle patologie cardiovascolari attraverso la costruzione e lo studio di ceppi di topi geneticamente modificati.

Attività di ricerca:

- Studio dei determinanti biochimici della tolleranza agli effetti di farmaci ansiolitici, anticonvulsivanti e ipnotici.
- Espressione genomica comparativa nelle diverse fasi dello scompenso cardiaco sperimentale nel topo.
- Effetto della mobilizzazione di cellule staminali indotta da *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF) sul rimodellamento e sulla funzione ventricolare del topo infartuato.
- Partecipazione ad eventuali studi clinici con farmaci cardiovascolari e psicotropi.

Attività istituzionali e di controllo:

- Commissione dell'Istituto per l'ammissibilità dei nuovi farmaci alla sperimentazione clinica di fase I.
- Pareri per l'ammissibilità dei nuovi farmaci sperimentazione clinica di fase I.
- Pareri sull'autorizzazione alla sperimentazione animale.
- Pareri su efficacia e tollerabilità dei farmaci.
- Consulenza interna ed esterna sulle procedure e sulle documentazioni di efficacia e tollerabilità riguardanti l'autorizzazione alla sperimentazione clinica.

Reparto Farmacopea e qualità dei medicinali

Missione:

- Svolgere attività di ricerca, valutazione di dossier e controllo della qualità dei medicinali per uso umano, sia a livello nazionale che nell'ambito delle attività connesse con la Rete europea dei Laboratori ufficiali di controllo dei farmaci.
- Costituire il riferimento e il supporto logistico per le attività di Farmacopea, nazionale e internazionale.
- Verificare la implementazione delle norme GMP nella produzione di farmaci.

Attività di ricerca:

- Sviluppo di sistemi di separazione ad elevate prestazioni basati sul riconoscimento molecolare stereoselettivo e loro applicazione allo studio dell'attività biologica *in vitro* e *in vivo* di singoli enantiomeri di composti chirali di nuova progettazione.
- Sviluppo di metodiche analitiche per la determinazione di farmaci e loro metaboliti in fluidi biologici, finalizzata alla valutazione della sicurezza dei medicinali.
- Sviluppo di metodiche analitiche per attività di controllo e di Farmacopea europea.
- Attività di studio e documentazione finalizzata alla revisione e alla pubblicazione della Farmacopea Ufficiale.

Attività istituzionali e di controllo:

- Ideazione e realizzazione di attività ispettive GMP, valutazione di dossier per autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) chimici e biologici, valutazione di dossier per l'accertamento dei requisiti di prodotti farmaceutici di nuova istituzione (Comma C).
- Attività di segretariato della Farmacopea Ufficiale italiana: punto nazionale di riferimento per i rapporti con il Segretariato della Farmacopea europea e per tutte le attività inerenti la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale italiana.
- Elaborazione di monografie connessa all'attività del Gruppo di Esperti 10A, 10C, 10B, 6 della Farmacopea europea.
- Partecipazione a studi collaborativi per la definizione di materiali di riferimento della Farmacopea europea, nell'ambito dell'EDQM.
- Coordinamento dell'attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacosorveglianza.
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla presenza di corpi estranei e difetti nelle specialità medicinali e alle reazioni avverse.
- Accertamento sui requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione.
- Accertamenti su farmaci di sospetta contraffazione reperiti da commercio clandestino o tramite Internet.
- Attività di controllo connesse alla Rete europea EDQM-OMCL relativamente ai farmaci chimici per uso umano.
- Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali: Commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della Farmacopea Ufficiale italiana; Gruppi di lavoro della Farmacopea Ufficiale italiana; Commissione di Farmacopea europea. Segretariati delle Farmacopee nazionali. Gruppo 10A della Farmacopea europea. Attività ispettiva GMP.

Reparto Medicine complementari, naturali e tradizionali. Sicurezza dei prodotti cosmetici

Missione:

- Effettuare l'analisi sanitaria dei prodotti cosmetici.
- Ottenere, attraverso l'isolamento e l'identificazione strutturale dei metaboliti secondari da piante usate nelle medicine tradizionali, sostanze naturali come modelli molecolari per lo sviluppo di nuovi farmaci o nuovi rimedi terapeutici e al contempo trovare una rispondenza tra i principi attivi isolati e il "tradizionale uso medicinale".

Attività di ricerca:

- Identificazione, caratterizzazione e valutazione bio-farmacologica di sostanze naturali da piante della Medicina Tradizionale afro-americana.
- Determinazione di costituenti attivi in droghe vegetali dello stesso genere ma di specie diversa da quelle indicate in Farmacopea.
- Sviluppo di modelli *in vitro* per l'analisi morfologico-ultrastrutturale degli effetti di sostanze naturali con possibile attività farmacologica.
- Valutazione di sicurezza dei preparati erboristici.
- Sviluppo di metodologie chimiche e microbiologiche per la verifica della qualità e sicurezza dei prodotti cosmetici.

Attività istituzionali e di controllo:

- Analisi di revisione dei prodotti cosmetici.
- Attività di controllo istituzionale dei farmaci.
- Valutazione e controllo di prodotti medicinali a base di droghe vegetali e sostanze naturali, utilizzati nella "medicina alternativa".
- Attività di consulenza richieste dall'Autorità Giudiziaria in merito a sostanze naturali in preparazioni erboristiche e medicinali.
- Pareri connessi con le procedure di registrazione centralizzata e di Mutuo Riconoscimento in ambito UE.

Reparto Qualità dei farmaci di origine chimica

Missione:

- Svolgere attività di valutazione, controllo e ricerca sulla qualità dei farmaci di origine chimica per uso umano.
- Partecipare al programma annuale di farmacosorveglianza.
- Monitorare e valutare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e studiare idonee azioni di contrasto.

Attività di ricerca:

- Studio della qualità dei farmaci di sintesi chimica.
- Sviluppo e convalida di metodi di *screening* per l'analisi di farmaci potenzialmente contraffatti e loro applicazione all'analisi di campioni sospetti provenienti, in particolare, dall'e-commerce e da Paesi in via di sviluppo.
- Studio di problematiche complesse relative alla similarità ed eventualmente alla bioequivalenza di farmaci generici/equivalenti attraverso la realizzazione di strategie analitiche, lo sviluppo e la convalida di metodi atti a discriminare tra formulazioni uguali o simili (in particolare saggi di dissoluzione *in vitro*).
- Caratterizzazione degli stadi di oligomerizzazione e aggregazione della calcitonina, farmaco peptidico impiegato in patologie geriatriche, e del loro effetto sulla efficacia e sicurezza d'uso del farmaco.
- Studio delle proprietà di stato solido dei farmaci di uso consolidato.
- Studi di modellistica molecolare sull'interazione tra molecole di sintesi e modelli recettoriali.
- Messa a punto e applicazione di tecniche di risonanza magnetica nucleare in ambito chimico e farmacologico.
- Studio sulle problematiche di qualità dei farmaci per uso umano che si riscontrano nella valutazione dei dossier registrativi delle Procedure europee.
- Revisione critica delle linee guida e della letteratura inerenti la stima dell'incertezza di misura, accompagnata da studi pratici volti a determinare la trasferibilità delle metodiche esistenti all'attività istituzionale di controllo del Dipartimento del Farmaco.

Attività di valutazione e di controllo:

- Coordinamento delle attività di controllo connesse alla Rete europea OMCL-EDQM relativamente ai farmaci chimici per uso umano.
- Attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacosorveglianza.
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità dei medicinali e alle reazioni avverse.

- Attività di valutazione e di controllo connessa alla contraffazione farmaceutica.
- Attività di valutazione dei dossier registrativi di Procedure europee centralizzate e stesura dell'*Assessment Report* per l'immissione in commercio di un farmaco.
- Attività di valutazione dei dossier registrativi di Procedure europee per l'immissione in commercio di un farmaco (Procedure Decentrate e di Mutuo Riconoscimento) e delle richieste di variazione di Tipo II dei dossier registrativi.
- Espressione di pareri su linee guida EMEA nuove o in revisione.
- Coordinamento delle attività connesse alla registrazione dei presidi medico-chirurgici (disinfettanti) e valutazione della parte chimica dei dossier.
- Partecipazione ai lavori di organismi internazionali e nazionali e Commissioni: OMCL *network*; Commissione Consultiva del Farmaco Veterinario; Gruppo tecnico di lavoro ai sensi dell'art. 7 DM 15 luglio 2004; Gruppo di lavoro sui farmaci contraffatti (IMPACT Italia) istituito con determinazioni AIFA del 4 aprile 2007 e del 30 aprile 2008 per sviluppare attività atte a contrastare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e collaborazione con organismi internazionali (WHO, Council of Europe, EDQM).

Reparto Ricerca clinica e farmacologia sperimentale

Missione:

- Sviluppare, in collaborazione con gli altri dipartimenti e centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali e internazionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica.
- Creare e sviluppare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali fornire servizi di supporto e di coordinamento.

Attività di ricerca:

- Progettazione di studi clinici multicentrici di importanza strategica.
- Gestione delle fasi preliminari della ricerca.
- Coordinamento delle attività di monitoraggio.
- Gestione degli adempimenti relativi alla farmacovigilanza.
- Gestione del flusso dei dati e supporto per il data *entry*.
- Supporto per l'esecuzione di analisi intermedie e finali sui dati.

Attività istituzionali e di controllo:

- Gestione delle procedure relative al *Quality Control* e *Quality Assurance* degli studi clinici.
- Sviluppo di progetti nazionali di formazione agli operatori coinvolti nelle sperimentazioni cliniche dei farmaci.
- Supporto per l'applicazione degli standard internazionali per la sperimentazione clinica.

DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE ED IMMUNOMEDIATE

Il Dipartimento ha la missione di combattere le malattie infettive e parassitarie da qualunque agente provocate, naturalmente o intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario. Per fare ciò il Dipartimento è organizzato in 12 reparti, servizi e segreterie che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, e finanziati dall'ISS stesso ma sopratutto da istituzioni extra-murali, sono messi a disposizione dell'Istituzione, del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e delle altre Autorità sanitarie nazionali e internazionali affinché la lotta alle malattie infettive e parassitarie, alle allergie e ai fenomeni autoimmunitari sia sempre più qualificata e impostata sui rigorosi criteri della *evidence-based medicine* e dei progressi nella ricerca biomedica. Integrali e conseguenziali alle attività di ricerca sono le attività di controllo, diagnosi, consulenza e pareri, con particolare riferimento ai controlli di Stato dei vaccini batterici e virali, nonché le attività di sorveglianza e i servizi diagnostici che si avvalgono di >10 Centri di riferimento nazionali, sopranazionali e internazionali (in particolare della WHO e dello *European Center for Disease Control*) per la lotta alle malattie infettive.

Il Dipartimento elabora e partecipa con i propri ricercatori e tecnici a Programmi di ricerca nazionali e internazionali, nonché a Commissioni di lavoro perlopiù in ambito ministeriale e di organismi di sanità pubblica internazionali. Esegue formazione interna ed esterna per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private. Esso pubblica i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali qualificate e mette a disposizione di partner pubblici e privati quei prodotti o tecnologie brevettate che conseguono a tali risultati.

Resoconto attività 2008

Sono proseguite tutte le attività di ricerca e di controllo programmate per il 2008 dai vari Reparti, dai Centri di riferimento diagnostico e dalle Reti di sorveglianza microbiologica che hanno portato al completamento delle ricerche e alla pubblicazione di 178 *paper* di cui 129 con *Impact Factor* (IF), con un IF totale di 497 quindi con un rapporto IF/Ricercatore di circa cinque, nonché all'esecuzione di 3.208 diagnosi/sorveglianza e all'elaborazione di 248 pareri/consulenze. Oltre alle ricerche programmate e incluse in progetti di attività per il 2008 si è fatto fronte con successo a nuove epidemie da virosi esotiche (*West Nile virus*), con tutti gli intereventi diagnostici e di controllo richiesti, nonché al controllo e sorveglianza di altri focolai epidemici e più in generale delle malattie infettive tipiche del nostro Paese e sotto sorveglianza routinaria.

Sono proseguite le ricerche sui fenomeni della virulenza batterica, virale, dei parassiti maggiori per l'uomo e utilizzate i risultati di queste ricerche per il controllo assiduo delle malattie provocate da questi agenti, per la loro diagnosi e terapia e per stabilire nuovi progetti di ricerca anche in co-finanziamento. Lo stesso dicasi per le ricerche sui prodotti biologici, sull'immunità antimicrobica e i vaccini e sui fenomeni della disregolazione della risposta immunitaria.

Sono stati fatti interventi di ricerca e controllo in Paesi africani e si sono mantenute le numerose relazioni e rapporti di ricerca e consulenza con Paesi in via di sviluppo. Sulla politica

sanitaria per i migranti, il Centro operativo e il Telefono verde AIDS hanno svolto intensa opera di sorveglianza e *counselling* telefonico, anche attraverso l'implementazione di nuovi progetti di ricerca.

È continuata l'attività di ricerca sui nove Progetti speciali (dal bioterrorismo alle Infrastrutture) e sono stati ottenuti notevoli successi nelle *application* per i nuovi Progetti europei del VII Programma Quadro, con l'approvazione complessiva di nuovi progetti e con un finanziamento globale per circa quattro milioni di euro nel trimestre 2008-2009, con riguardo alle maggiori aree di interesse infettivologico del Dipartimento. Altri progetti a carattere nazionale sono stati finanziati dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e dal Ministero dell'Università e della Ricerca (in particolare per grandi infrastrutture a carattere trasversale, sulle infezioni nei pazienti immunocompromessi e sulle zoonosi) per circa due milioni di euro nell'anno. Spiccano in questo contesto le attività di ricerca e sorveglianza microbiologica e immunologica finanziate dal Centro di Controllo delle Malattie presso il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Sono stati mantenuti efficaci rapporti con le Autorità sanitarie e di controllo internazionali, in particolare la WHO e lo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), nei quali organismi operano come consulenti e *focal point* vari ricercatori del Dipartimento, e sono state eseguite tutte le attività di *proficiency* e di qualità delle reti nazionali e internazionali.

È proseguita, sia pure in misura limitata, l'attività di formazione esterna e interna, nonché l'organizzazione di corsi e convegni, alcuni a carattere internazionale e partecipazione di qualificati ricercatori internazionali.

Nel corso del 2008 è diventata pienamente operativa la struttura del Centro per la ricerca, il controllo e la valutazione dei prodotti immunologici.

Nel complesso si è trattato di un serio sforzo scientifico con risultati pienamente apprezzabili ai fini della tutela della salute pubblica e dell'avanzamento delle conoscenze nel settore delle malattie infettive, parassitarie e immunomediate.

Descrizione dei Reparti

Reparto Epatiti virali

Il Reparto esegue studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapia delle epatiti virali e si occupa della prevenzione attraverso vaccini anti-epatite.

Reparto Epidemiologia

Il Reparto esegue lo studio dell'incidenza e della trasmissione delle malattie infettive, con speciale riguardo alle malattie della povertà (HIV, tubercolosi, malaria) e a quelle sessualmente trasmesse; predispone inoltre interventi in caso di emergenze e riemergenze infettivologiche.

Reparto Immunità antinfettiva

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi immunologici alla base della suscettibilità/protezione contro le malattie infettive, con particolare enfasi sulla generazione di nuovi approcci alla prevenzione e alla cura delle malattie infettive attraverso strumenti immunologici.

Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche

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

Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche

Il Reparto conduce studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapia delle malattie batteriche dell'apparato respiratorio e sistemiche.

Reparto Malattie immunomediate

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi di disregolazione del sistema immunitario ai fini della comprensione e del controllo delle patologie immunomediate.

Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali

Il Reparto si interessa allo studio degli agenti di parassitosi gastroenteriche e sistemiche, con particolare riguardo alla biologia, patogenesi, diagnosi e terapia di dette parassitosi.

Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale

Il Reparto effettua studi epidemiologici, eziologici e di biologia dei vettori per la prevenzione e il controllo della malaria e di altre parassitosi trasmesse dai vettori, con particolare riferimento alla sanità internazionale e agli interventi ad essi connessi.

Reparto Malattie virali e vaccini attenuati

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

Reparto Malattie virali e vaccini inattivati

Il Reparto si interessa allo studio della biologia, patogenesi, diagnostica e terapia di malattie virali di vari apparati organici ed effettua studi sulla composizione, sicurezza ed efficacia di vaccini virali inattivati finalizzati al controllo di stato di detti vaccini e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

Reparto Micosi superficiali e sistemiche

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

Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica)

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi di patogenesi microbica (virale, batterica, parassitaria) con messa a punto di strumenti innovativi di ricerca nel campo della post-genomica e della proteomica.

Reparto Prodotti biologici

Il Reparto effettua studi sulla composizione, sicurezza ed efficacia dei prodotti biologici non vaccinali finalizzati al controllo di stato di detti prodotti e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

Reparto Vaccini batterici

Il Reparto esegue studi sulla composizione, sicurezza ed efficacia dei vaccini batterici finalizzati al controllo di stato di detti vaccini e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

DIPARTIMENTO DI SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA E SICUREZZA ALIMENTARE

Al Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA), istituito nel dicembre 2007, afferiscono le competenze precedentemente ripartite tra il Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale e il Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e per i Rischi Alimentari. Il Dipartimento articola le sue competenze in tre aree tematiche: sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione. Il Dipartimento ha come missione principale la tutela e la promozione della salute e del benessere della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza e qualità delle produzioni agroalimentari, alla prevenzione delle patologie associate all'alimentazione e alla promozione della salute e del benessere animale, per ciò che attiene a tutte le problematiche attinenti alla sanità pubblica veterinaria.

Il Dipartimento si articola nei seguenti Reparti:

- Adempimenti comunitari e sanità pubblica
- Alimentazione
- Alimentazione, nutrizione e salute
- Contaminanti chimici negli alimenti
- Dietetica
- Invecchiamento legato all'alimentazione
- Malattie da prioni e patologia comparata delle malattie infettive emergenti degli animali
- Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana
- Microrganismi e tecnologie alimentari
- Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina
- Pericoli microbiologici connessi agli alimenti
- Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche
- Tossicologia alimentare e veterinaria
- Zoonosi trasmesse da alimenti
- Zoonosi virali

Al Dipartimento SPVSA fanno capo i seguenti laboratori e centri di riferimento nazionali e internazionali:

- Laboratorio Nazionale di Riferimento per le infezioni da *Escherichia coli* e *Community Reference Laboratory* (CRL) *for* Escherichia Coli, *including Verotoxigenic* E. Coli (VTEC);
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per i molluschi;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento per per il latte;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli idrocarburi policiclici aromatici;
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo;
- Centro di Collaborazione *Food and Agriculture Organization* (FAO)-WHO sulla Sanità Pubblica Veterinaria;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento per la partecipazione al Consorzio di laboratori nazionali di riferimento a supporto del CRL-FA in accordo con il Regolamento 378/2005;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento sui residui negli alimenti di origine animale;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi trasmissibili (EST) degli animali.

Al Dipartimento inoltre sono anche attribuite competenze che riguardano le seguenti funzioni:

- Punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point*) tra Autorità europea per la sicurezza alimentare (*European Food Safety Authority*, EFSA) e Italia;
- Punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point* nazionale) per il progetto WHO/EC (*European Commission*) di monitoraggio del ruolo della nutrizione e dell'attività fisica nel prevenire l'obesità nella Comunità Europea;
- Valutazione dei prodotti immunologici veterinari;
- Analisi critica del Piano Integrato Annuale dei controlli sugli alimenti e programmazione del *Multi Annual National Control Program* (MANCP);
- Coordinamento del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, in collaborazione con il Dipartimento di Malattie Infettive Parassitarie e Immunomediate.

Il Dipartimento produce, analizza, raccoglie e divulga dati scientifici nei settori di competenza al fine di contribuire ad assicurare un elevato livello di sicurezza degli alimenti, in accordo con le raccomandazioni del Libro Bianco per la sicurezza alimentare della Commissione Europea (2000). A tal fine promuove il contenimento dei rischi (biologici, tossicologici e/o nutrizionali) e il potenziamento dello stato di salute in ambito alimentare, collaborando con gli enti e le organizzazioni che operano nel settore della sanità alimentare e animale, in primo luogo con l'EFSA.

L'attività istituzionale del Dipartimento comprende l'assistenza tecnico-scientifica nella elaborazione e applicazione delle normative nazionali ed europee, l'attuazione di programmi finalizzati all'identificazione dei rischi emergenti e il supporto scientifico per la gestione delle emergenze, in collaborazione con Enti internazionali (WHO, FAO, *Codex Alimentarius*, OCSE), con la Commissione Europea e con le strutture del Servizio Sanitario Nazionale.

Fra i vari temi, particolare rilevanza assumono la sorveglianza e il controllo delle zoonosi, la farmaco-vigilanza dei medicinali veterinari, la valutazione del rischio associato alla produzione primaria, alla trasformazione, alla distribuzione e al consumo di alimenti esposti a pericoli di natura biologica e chimica (in particolare a contaminanti ambientali, da processo o da trattamento), i rapporti tra nutrienti, dieta, invecchiamento e stato di salute dell'uomo.

Per il raggiungimento delle finalità prefissate vengono promossi lo sviluppo e l'ottimizzazione di metodi analitici innovativi e/o alternativi.

Il Dipartimento svolge, inoltre, attività di controllo e ispezione, di formazione rivolta a ricercatori e operatori dell'SSN e di informazione e comunicazione del rischio rivolta sia alle amministrazioni pubbliche sia ai cittadini, con la divulgazione delle misure di prevenzione delle malattie a trasmissione alimentare, anche attraverso lo sviluppo di specifiche aree tematiche all'interno del sito.

Le attività istituzionali sono principalmente indirizzate a verificare la sicurezza e l'idoneità delle attività di interesse per la sanità pubblica veterinaria, la sicurezza, la qualità e conformità dei prodotti alimentari ai requisiti igienico-sanitari, nutrizionali, di composizione e il supporto tecnico-scientifico a tutte le attività di prevenzione e promozione della salute afferenti all'alimentazione.

In tale ambito il Dipartimento svolge i seguenti compiti e funzioni:

- Rappresenta la struttura portante del punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point*) tra EFSA e Italia.
- Formula pareri tecnico-scientifici nel settore della sicurezza alimentare e della sanità pubblica veterinaria per la Commissione Europea, gli organi del Servizio Sanitario Nazionale e altre amministrazioni pubbliche e fornisce assistenza tecnica e scientifica nell'applicazione delle normative emesse da organismi internazionali.
- Realizza e coordina studi e ricerche scientifiche nei settori di competenza mirati a supportare, se necessario, i pareri, collaborando anche alle attività tese a rendere disponibili informazioni chiare e affidabili in materia di sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione.

- Promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e dei rapporti rischio-beneficio.
- Promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di sistemi di sorveglianza epidemiologica delle zoonosi; raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando, a tal fine, il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli IZS.
- Attua programmi e iniziative finalizzate all'identificazione dei rischi emergenti e fornisce consulenza e supporto scientifico nella gestione delle crisi.
- Partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della Comunità Europea per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti.
- Opera quale *Community Reference Laboratory* (Laboratorio Europeo di Riferimento) per i residui di farmaci veterinari e i contaminanti negli alimenti (*E. coli* O:157, antibiotici, metalli pesanti, micotossine) (Dir. CEE 86/469 del 16/09/1986; DL.vo 04/08/1999 n. 336).
- Opera quale Laboratorio Nazionale di Riferimento per le contaminazioni virali dei molluschi bivalvi, il latte e gli idrocarburi policiclici aromatici, come Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo e come Centro di Collaborazione FAO-WHO sulla Sanità Pubblica Veterinaria.
- Esegue revisioni di analisi, ripetizioni di analisi, analisi di consulenza per l'SSN, analisi su richiesta della magistratura e di altri enti pubblici.
- Esegue ispezioni presso gli allevamenti presso le aziende alimentari per il rilascio della autorizzazione a produrre alimenti dietetici e per l'infanzia; presso laboratori pubblici e privati coinvolti nel controllo ufficiale e nell'autocontrollo dei prodotti alimentari o che eseguono studi per prove non cliniche volte a valutare gli effetti sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente dei prodotti chimici.
- Realizza programmi specifici di sorveglianza e monitoraggio sui livelli di additivi e contaminanti chimici e microbiologici.
- Partecipa alle attività dell'EMEA e della Farmacopea Europea per ciò che attiene ai farmaci ad uso veterinario.
- Partecipa alle attività delle Commissioni nazionali e comunitarie per la definizione delle normative, per stabilire i parametri di valutazione della qualità igienico-nutrizionale e sicurezza alimentare e per definire i metodi di analisi da utilizzare nel controllo ufficiale degli alimenti.
- Effettua il controllo di qualità del vaccino per il carbonchio ematico degli animali e dei prodotti diagnostici utilizzati per la profilassi della tubercolosi bovina.
- Svolge attività di formazione rivolta a operatori dell'SSN, in ottemperanza a quanto previsto dal DL.vo 267/1993, art. 2, lettera i).

Resoconto attività 2008

Il Dipartimento ha svolto attività di ricerca, controllo, consulenza e intervento nei seguenti settori:

- *Sanità pubblica veterinaria*
  Ricerche sulla patogenesi e la risposta immunitaria di malattie infettive degli animali quali la Brucellosi, la Salmonellosi e le infezioni virali.
  Nel campo delle zoonosi trasmesse da alimenti, sono proseguiti gli studi sui fattori di virulenza di *E. coli* produttori di verocitotossine (VTEC) e sui serbatoi animali e i meccanismi di trasmissione di queste infezioni. Il Dipartimento ha inoltre agito in qualità

di CRL *for E.coli* e di LNR per *E.coli.* Sono proseguite le attività di tipizzazione genomica di Norovirus e Rotavirus, ai fini della sorveglianza molecolare in Italia, e gli studi sulla diffusione e caratteristiche zoonotiche di virus dell'Epatite E in suini. Studi di filogenesi hanno evidenziato correlazioni tra virus influenzali aviari isolati in Italia e in Cina, confermando l'importanza dei programmi di sorveglianza su virus importanti per la sanità pubblica. Nel settore dell'epidemiologia veterinaria sono proseguite le attività di sorveglianza sulle zoonosi trasmesse da alimenti e in particolare sui fattori di rischio per l'acquisizione delle infezioni da VTEC. Il Dipartimento ha inoltre agito in qualità di LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali.
Le attività di controllo e parere hanno riguardato i farmaci veterinari, con particolare riferimento ai presidi immunologici, la diagnosi di laboratorio di malattie infettive a carattere zoonotico nell'uomo e negli animali, la tipizzazione di microrganismi agenti di zoonosi.

– *Sicurezza alimentare*
Sono state condotte ricerche volte a indagare la sicurezza degli alimenti, sia in termini chimici che biologici, e garantire la salute umana e animale dal rischio correlato alla presenza di residui o contaminanti negli alimenti.
In particolare, nell'ambito della ricerca sulla malattia celiaca sono stati individuati nel frumento duro altri due peptidi rispettivamente di 9 e 10aa, che sono risultati molto attivi sia nell'inibire la proliferazione di linfociti mucosali di celiaco che la produzione di INF-γ. Inoltre in presenza dei due peptidi aumenta la concentrazione di IL-10 citochina coinvolta nella tolleranza. Gli studi in modelli sperimentali *in vivo* hanno evidenziato che l'acido eicosapentaenoico (C20:5 n-3) modula positivamente in ratti il decorso clinico dell'encefalite allergica, modello sperimentale della sclerosi multipla; olii vegetali ricchi in micronutrienti con proprietà antiossidanti riducono i parametri plasmatici ritenuti marker di patologie cardiovascolari. È stato anche dimostrato che il silenziamento della PMP70 in cellule gliali di ratto induce la produzione di citochine pro-infiammatorie e *Reactive Oxygen Species*, ROS, suggerendo il coinvolgimento della PMP70 nella forma cerebrale dell'Adrenoleucodistrofia. Nel campo della tossicologia alimentare e veterinaria si è continuato a lavorare sull'applicazione dello studio dei meccanismi di tossicità alla valutazione del rischio di interferenti endocrini (IE): risultati di particolare rilievo sono stati i nuovi dati sul ruolo del recettore estrogeno-beta come bersaglio di xenobiotici, la evidenziazione dei fattori di rischio legati all'alimentazione come fattori di rischio per malformazioni dell'apparato riproduttivo (in collaborazione con la Sapienza Università di Roma") e lo sviluppo di una piattaforma di tossicogenomica per gli IE. Inoltre è stata inziata l'attività sperimentale in campo biosensoristico per l'evidenziazione dell'attività biologica di contaminanti ed elementi in traccia in matrici alimentari.
L'attività di consulenza, controllo e comunicazione del rischio ha incluso la partecipazione ad attività regolatorie a livello nazionale e internazionale, nei campi della sicurezza alimentare e dell'analisi del rischio chimico, e nello sviluppo di sistemi tesi a garantire l'affidabilità dei dati analitici nel controllo dei medicinali veterinari e dei residui e contaminanti nella filiera alimentare.
Nel campo dell'informazione e formazione, in ottemperanza a quanto previstodal DL.vo 267/1993, art. 2, lettera i), su richiesta di alcune Regioni (Liguria, Valle d'Aosta e Sicilia) e ASL (Trapani, Valle d'Aosta) è stata svolta intensa attività formativa sugli strumenti previsti dai regolamenti del "Pacchetto Igiene" nei confronti del personale dell'autorità competente preposta all'effettuazione di controlli ufficiali nel campo della sicurezza degli alimenti e dei mangimi e della salute e benessere degli animali.

- *Alimentazione, nutrizione e salute*
  Sono continuate le ricerche inerenti la malattia celiaca, gli effetti cronici della restrizione calorica e proteica nel modulare alcuni degli ormoni e fattori di crescita che giocano un ruolo importante nella patogenesi di alcune malattie croniche associate all'invecchiamento (obesità, diabete, malattie cardiovascolari e cancro) e nell'invecchiamento primario.
  Sono state portate a termine le attività analitiche relative alla valutazione dell'esposizione di personale militare italiano impiegato in missioni di pace in Iraq a uranio depletato e ad altri elementi chimici potenzialmente tossici.
  Il servizio a terzi "Programmi di valutazione esterna di qualità in medicina di laboratorio e sicurezza alimentare", punto 31.1 del tariffario dell'ISS, relativamente alle determinazioni di 14 elementi in traccia in tre matrici biologiche di origine umana o animale è stato richiesto da 45 strutture, alle quali sono stati distribuiti 1.800 materiali di controllo e circa 1.500 rapporti relativi alle prestazioni analitiche.
  Nel corso del 2008, il Sistema di Gestione per la Qualità (SGQ) dell'ex Centro Nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari (CNQRA) e dell'ex Dipartimento Sanità alimentare e animale (SAAN) sono stati sottoposti a verifica di sorveglianza dall'Ente di accreditamento (Sistema Nazionale per l'accreditamento dei laboratori, SINAL) che in entrambi i casi ha avuto esito positivo. È stato inoltre definito un piano del cambiamento del SGQ a carattere dipartimentale, approvato dal SINAL, per il quale si prevede di realizzare l'unificazione dei due SGQ e dei relativi accreditamenti (SGQ del Dipartimento SAAN, accreditam. n. 0779, e SGQ del CNQRA, accreditam. n. 0665) entro aprile 2009.
  È proseguita l'attività di formazione in metrologia in chimica (*EC Programme TrainMiC*) che ha riguardato la produzione di materiale didattico e strumenti di valutazione dell'apprendimento armonizzati a livello europeo e l'attuazione, a livello nazionale, in collaborazione con l'Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (ISPRA), l'Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica (INRIM) e IZS-TO, di tre eventi formativi specificatamente diretti alle strutture del sistema sanitario nazionale che operano sul territorio per la protezione della salute e dell'ambiente e per la sicurezza alimentare.

Descrizione dei Reparti

Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica

Il Reparto svolge attività di formazione, ricerca, prevenzione e sorveglianza sulle contaminazioni da virus enterici, tossine algali, batteri patogeni, quali salmonella, vibrioni e altri in prodotti della pesca o da clostridi neurotossigeni in vari alimenti. Collabora con il Sistema rapido di allerta del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Nell'ambito del Reparto svolgono tutti i compiti previsti per le loro competenze:

- Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Contaminazioni Virali dei Molluschi Bivalvi, che fornisce, in collaborazione con il Laboratorio Comunitario di Riferimento (CEFAS), supporto tecnico scientifico alle strutture periferiche dell'SSN, mediante lo sviluppo e la distribuzione di protocolli innovativi (inclusa la *Real time* PCR) per la determinazione sia di virus enterici (Norovirus, virus dell'epatite A, enterovirus, adenovirus ecc.) che di batteri emergenti, quali i vibrioni patogeni. Effettua studi di caratterizzazione genetica e filogenetica di batteri e virus isolati dai prodotti della pesca.

Mediante l'apporto delle strutture periferiche raccoglie dati sulla circolazione dei virus enterici nei prodotti della pesca per la valutazione del rischio legato al loro consumo.

- Il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) (circolare Ministero Sanità n. 9 del 01/07/1996). Il Centro, attivo 24h/24h, collabora con il CNESP dell'ISS e con le strutture periferiche dell'SSN (ASL, IZS) fornendo un supporto tecnico-scientifico sui diversi aspetti del botulismo sia umano che animale. In particolare il CNRB effettua la diagnosi di laboratorio dei casi di sospetto botulismo che si verificano sul territorio nazionale. Raccoglie dati di natura microbiologica, clinica ed epidemiologica sui casi di botulismo studiati ed effettua ricerche sui ceppi di clostridi neurotossigeni isolati e sulle diverse forme di botulismo umano e animale, sia di natura tossica che infettiva (botulismo infantile, intestinale dell'adulto e da ferita). Sviluppa e divulga metodi alternativi molecolari per la ricerca e tipizzazione di clostridi neurotossigeni.

Reparto Alimentazione

Il Reparto svolge attività di ricerca e consulenza sugli effetti di componenti della dieta nella patogenesi, prevenzione e cura di patologie con fattore di rischio dietetico-nutrizionale quali obesità, diabete di tipo II, arteriosclerosi e patologie enteriche non infettive, correlate ad infiammazione e stress ossidativo.

In questo ambito l'attività di ricerca è volta alla:

- identificazione di meccanismi biomolecolari attraverso i quali componenti della dieta interferiscono con il metabolismo a livello sistemico, tissutale e cellulare;
- individuazione di componenti funzionali degli alimenti di origine vegetale, in particolare polifenoli, capaci di un'azione benefica sulla salute con l'obiettivo di identificarne il meccanismo d'azione, la dose minima efficace e la biodisponibilità;
- valutazione di efficacia e rischio/beneficio nutrizionale di alimenti arricchiti, funzionali e *novel food*.

Inoltre il Reparto si occupa di educazione alimentare e promozione di stili di vita corretti finalizzati alla salvaguardia della salute, rivolti sia alla popolazione generale che a popolazione specifiche a rischio obesità. Svolge attività di formazione per gli operatori dell'SSN al fine di prevenire l'obesità e i disturbi del comportamento alimentare ad essa associati (bulimia nervosa, *binge eating disorder*).

Reparto Alimentazione, nutrizione e salute

Il Reparto svolge attività di ricerca e consulenza nella prevenzione e controllo delle patologie degenerative indotte da alimenti o da altri fattori alimentari (es. estratti vegetali) e coordina le eventuali azioni, in situazioni di emergenza alimentare, per assicurare la prevenzione dei rischi nutrizionali associati agli alimenti. Inoltre svolge ricerche inerenti l'influenza di fattori esogeni sulla omeostasi cellulare con particolare riferimento ai processi neurodegenerativi, obesità e patologie del sistema gastrointestinale, caratterizzati da alterazioni metaboliche e/o processi infiammatori.

Reparto Contaminanti chimici negli alimenti

Il Reparto svolge attività istituzionale sui contaminanti ambientali, da trattamento e da processo negli alimenti. Promuove ricerche inerenti la presenza di tali sostanze lungo tutta la filiera alimentare e sviluppa metodi analitici per la loro determinazione. Studia le interazioni tra

matrici alimentari e sostanze utilizzate a fini tecnologici in relazione al possibile ruolo di queste ultime quali precursori nella formazione di sostanze tossiche. Mette a punto modelli sperimentali per la valutazione della sicurezza d'uso di prodotti alimentari relativamente alla presenza di contaminanti e di residui potenzialmente dannosi per la salute umana. Stima il rischio mediante la verifica dei meccanismi di trasferimento dei contaminanti dall'ambiente ai prodotti alimentari, la valutazione dell'influenza delle pratiche agrarie, dei trattamenti veterinari e dei processi tecnologici di produzione sui residui di contaminanti o sulla neoformazione di sostanze tossiche. Valuta l'esposizione a tali agenti conseguente l'ingestione di prodotti alimentari contaminati. Assolve compiti di formazione per il personale delle strutture dell'SSN e di informazione per i consumatori. Svolge attività di controllo e consulenza per le autorità sanitarie nazionali e collabora con i Laboratori di Riferimento Nazionale e Comunitario per i residui e i contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale. Al Reparto fa capo il Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli Idrocarburi Policiclici Aromatici.

Reparto Dietetica

Il Reparto svolge attività di ricerca e controllo sui prodotti destinati a un'alimentazione particolare e sugli integratori alimentari. Svolge attività di ricerca sull'alimentazione valutando l'apporto di nutrienti e antinutrienti degli alimenti e delle diete, correlato al beneficio e/o rischio per l'uomo. Valuta la bio-disponibilità e il potenziale ruolo funzionale delle sostanze di origine vegetale. Studia le modificazioni indotte dalle nuove tecnologie sulla composizione degli alimenti e la relativa valenza nutrizionale. Svolge attività di monitoraggio, raccolta e analisi di dati sull'assunzione di alimenti, sulle abitudini dietetiche e sullo stato nutrizionale della popolazione per valutare un eventuale rischio nutrizionale. Sviluppa metodi analitici innovativi per la ricerca e la determinazione di fattori nutrizionali e antinutrizionali. Svolge attività di formazione delle strutture dell'SSN e informazione dei consumatori, svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie.

Reparto Invecchiamento legato all'alimentazione

Il Reparto svolge attività di ricerca sul ruolo della nutrizione e dell'esercizio fisico nel modulare i processi d'invecchiamento e le patologie croniche degenerative associate all'invecchiamento (malattie tumorali e cardiovascolari, diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa, obesità addominale). In particolare, studia i meccanismi biologici e molecolari attraverso cui diverse combinazioni di macro- e micro-nutrienti rallentano i processi d'invecchiamento primario e secondario, e promuovono longevità. Svolge inoltre ricerca sui meccanismi fisiologici e molecolari che stanno alla base della prevenzione e/o della riduzione dell'accumulo di grasso addominale indotti dall'esercizio fisico e/o dalla restrizione calorica. Svolge infine attività di educazione e promozione alla salute, di formazione di personale dell'SSN e di nuove figure professionali con conoscenze specialistiche in ambito preventivo, e di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e internazionali.

Reparto Malattie da prioni e patologia comparata delle malattie infettive emergenti degli animali

I compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche sulle Encefalopatie spongiformi trasmissibili e su altre malattie infettive emergenti e riemergenti degli animali, con l'obiettivo di studiarne l'eziopatogenesi, sviluppare strumenti diagnostici, elaborare possibili strategie di

gestione e identificare i rischi per l'uomo. Il Reparto, inoltre, mette a punto metodi diagnostici per l'identificazione e la caratterizzazione dei diversi agenti eziologici e sviluppa modelli animali per la valutazione dei possibili interventi profilattici e terapeutici, anche in riferimento alle eventuali patologie umane.

Reparto Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana

Il Reparto svolge attività di ricerca, formazione, consulenza e controllo nei seguenti ambiti:

- aspetti valutativi e sanitari legati alla presenza di elementi chimici e sostanze intenzionalmente utilizzate nelle filiere produttive animali e vegetali;
- aspetti valutativi e sanitari relativi alla composizione degli alimenti lipidici;
- metodologie e indicatori nell'ambito dei sistemi di controllo degli alimenti e degli alimenti per animali;
- metrologia, qualità e controlli esterni di qualità nel settore della sicurezza alimentare;
- aspetti sanitari e qualitativi legati alla alimentazione anche attraverso l'uso di idonei indicatori biologici.

Presso il Reparto operano sezioni del:

- Laboratorio Nazionale di Riferimento elementi chimici in alimenti di origine animale;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento additivi nei mangimi.

Il Reparto svolge attività di formazione e consulenza in merito alle tecniche di controllo (audit) previste dai regolamenti comunitari sulla sicurezza e il controllo degli alimenti.

Reparto Microrganismi e tecnologie alimentari

Il Reparto svolge attività sulla utilizzazione di microrganismi utili e/o geneticamente trasformati, impiegati nei processi tecnologici degli alimenti e sulle loro interferenze con patogeni ai fini della valutazione della sicurezza d'uso. Studia i fattori di patogenicità e virulenza dei patogeni alimentari Gram positivi.

Svolge attività di controllo (revisione/ripetizione, sorveglianza) ricerca, consulenza e formazione sulle contaminazioni degli alimenti da batteri Gram positivi, in particolare da *L. Monocytogenes* e clostridi neurotossigeni, e ne valuta il rischio.

Valuta la sensibilità dei batteri Gram positivi agli antibiotici e ai bioconservanti. Studia metodi di screening e post screening microbiologici per la ricerca dei residui di antibiotici negli alimenti. Svolge tutti i compiti del Laboratorio Nazionale di Riferimento per il latte e derivati. Collabora con i laboratori nazionali di riferimento per le materie di pertinenza. Collabora inoltre con il Centro di riferimento per il botulismo.

Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina

Il Reparto svolge attività di ricerca e controllo degli organismi geneticamente modificati e delle micotossine negli alimenti. Relativamente agli Organismi Geneticamente Modificati (OGM) studia la problematica legata alla loro diagnostica nella filiera agro-alimentare, incluso lo sviluppo di metodi innovativi multianalita, effettua la validazione di metodi e organizza *proficiency testing*. Studia le problematiche legate alla tracciabilità degli OGM nella filiera agroalimentare. Sviluppa metodi di campionamento per il prelievo dei campioni per l'analisi.

Valuta la riduzione della contaminazione da micotossine nelle colture geneticamente modificate. Effettua la valutazione del rischio da micotossine note e da micotossine emergenti. Studia i sistemi di prevenzione della contaminazione da micotossine e le problematiche legate alla diagnostica delle micotossine tramite sistemi tradizionali e innovativi. Studia inoltre i modelli di analisi e campionamento multianalita e valida i metodi di analisi per le micotossine nei prodotti agro-alimentari. Assolve compiti di formazione delle strutture dell'SSN e svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie. Nell'ambito dell'LNR, il Reparto è sede dell'Unità operativa per le micotossine e collabora con l'LCR per la ricerca di residui negli animali vivi e nelle carni e con il Laboratorio Comunitario di Riferimento per il rilevamento degli OGM (CCR).

Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti

Il Reparto svolge attività istituzionale e di ricerca sui microrganismi patogeni trasmessi con gli alimenti. Sviluppa studi e ricerche per l'analisi del rischio associato alla presenza di agenti virali e batterici e loro tossine nelle varie matrici alimentari e lungo la filiera produttiva. Elabora metodi di analisi tradizionali e innovativi per la ricerca, identificazione e tipizzazione di batteri e virus. Studia i meccanismi di azione e le modificazioni indotte sui microrganismi negli alimenti sottoposti a diversi processi tecnologici. Valuta la prevalenza dei diversi agenti nell'uomo e nei prodotti alimentari e, nell'ambito del sistema di allerta internazionale, interviene in caso di segnalazione di contaminazione microbiologica a livello comunitario nonché negli episodi di tossinfezione alimentare. Svolge studi sull'impiego dei microrganismi geneticamente modificati nei processi tecnologici degli alimenti ai fini della loro sicurezza d'uso. Promuove la diffusione di informazioni presso i soggetti istituzionali e i consumatori e partecipa all'attività didattica nell'ambito delle materie di propria competenza.

Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche

Il Reparto svolge attività di ricerca finalizzata alla profilassi e al controllo delle principali zoonosi negli animali serbatoio (Brucellosi, Carbonchio, Campilobacteriosi, Salmonellosi e Tubercolosi bovina), con particolare riferimento a quelle oggetto di profilassi di Stato. A tal fine, il Reparto svolge ricerche sui meccanismi patogenetici che condizionano la malattia, sulla risposta immunitaria dell'ospite vertebrato indotta dall'infezione e sui fattori di virulenza dei microrganismi patogeni. Il Reparto inoltre collabora con i Centri Nazionali di Referenza presso gli IZS nell'elaborazione e nella standardizzazione dei metodi diagnostici per l'identificazione dei diversi agenti eziologici e controlla le produzioni degli IZS destinate alle profilassi di Stato, come previsto dalle relative direttive comunitarie in materia di zoonosi.

Reparto Tossicologia alimentare e veterinaria

La missione del Reparto è lo studio degli effetti di interferenti endocrini e altri contaminanti, residui e sostanze naturali, potenzialmente presenti nelle catene alimentari, nonché lo sviluppo di metodi e strategie per la valutazione del rischio tossicologico nei campi della sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare. Le attività di ricerca del Reparto intendono dare specifica attenzione ad argomenti emergenti quali la tutela di fasce vulnerabili di consumatori, lo sviluppo e applicazione di metodi bioanalitici e molecolari, la caratterizzazione di potenziali biomarcatori di esposizione, risposta e suscettibilità.

Il Reparto partecipa con le proprie specifiche competenze allo sviluppo del sistema nazionale ed europeo per l'analisi del rischio in sicurezza alimentare, anche attraverso l'elaborazione di basi di dati e attività di comunicazione e formazione.

Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti

Compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche mirate al controllo delle zoonosi trasmesse da alimenti e allo sviluppo dell'epidemiologia veterinaria. A tal fine, le attività includono lo studio della patogenesi delle infezioni, la tipizzazione dei microrganismi, volta alla loro tracciabilità lungo la filiera di produzione degli alimenti, l'analisi dei fenomeni di farmaco-resistenza indotti dall'uso di antimicrobici negli animali e i loro possibili riflessi sulla salute umana. Il Reparto compie inoltre studi sui meccanismi di trasmissione delle zoonosi, per approfondire le conoscenze sulla loro epidemiologia e proporre e valutare possibili misure di prevenzione. Nel campo dell'epidemiologia veterinaria, il Reparto sviluppa sistemi di sorveglianza e iniziative di formazione epidemiologica, in collaborazione con altre strutture dell'Istituto, il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, le Regioni e gli IZS.

Al Reparto fanno capo i Laboratori Nazionale e Comunitario di referenza per *E. coli*.

Reparto Zoonosi virali

L'attività di ricerca, intervento e formazione del Reparto è dedicata a patologie virali emergenti o riemergenti a trasmissione zoonotica o alimentare, con particolare riferimento alle infezioni da virus enterici, quali Norovirus, Calicivirus, Rotavirus e virus dell'epatite E, e alle infezioni da virus influenzali. Vengono condotti studi di diagnostica ed epidemiologia molecolare, e di caratterizzazione genetica e antigenica dei virus, con l'impiego di database e protocolli armonizzati a livello nazionale e internazionale e di test di elevata specializzazione (*real-time* PCR, *microarray*, antigeni ricombinanti, anticorpi monoclonali). Il Reparto sviluppa nuovi reagenti e protocolli molecolari e immunologici (sieri, anticorpi monoclonali, antigeni ricombinanti). Svolge una funzione di supporto per la sorveglianza e la diagnostica delle zoonosi virali sul territorio, anche attraverso il coordinamento e la collaborazione a progetti dell'SSN, EC, WHO, NIH e altri enti internazionali. Partecipa al training di laboratorio per la diagnostica virologica rivolta al personale dell'SSN, enti di ricerca nazionali e internazionali e delle Università.

DIPARTIMENTO DI TECNOLOGIE E SALUTE

Missione del Dipartimento è lo studio, lo sviluppo, l'ottimizzazione, l'applicazione e la valutazione, considerando gli esiti e i rischi, di tecnologie e metodi per:

- la radioterapia e la diagnosi precoce per i tumori e i processi biologici coinvolti, indagini a livello cellulare molecolare, metodi e tecniche avanzate di misura e di dosimetria;
- lo studio dei meccanismi di azione a livello subcellulare e molecolare di agenti antitumorali di varia natura; studi ultrastrutturali dei meccanismi molecolari alla base del fenomeno della polifarmacoresistenza e responsabili delle caratteristiche di migrazione e invasività delle cellule tumorali; studio dell'attività antitumorale e/o chemiosensibilizzante di sostanze naturali;
- ricerche, mediante approcci ultrastrutturali, biochimici, immunologici e di biologia molecolare, rivolte alla caratterizzazione delle interazioni tra patogeni e cellule sensibili e allo studio del meccanismo d'azione di sostanze naturali ad attività antibatterica e antivirale al fine di contribuire allo sviluppo di nuove terapie. Attività di controllo su dispositivi medici non attivi;
- dispositivi medici di tipo cardiovascolare, biomeccanico e riabilitativo, biomateriali; criteri di *technology assessment* e controllo di qualità; certificazione CE. Protezione da agenti fisici;
- valutazione e controllo dell'esposizione e dei rischi da radiazioni ionizzanti e non ionizzanti di varia origine sulla base metodi avanzati di monitoraggio, rivelazione e dosimetria, di studi epidemiologici e a carattere cellulare e molecolare;
- valutazione e controllo dei rischi da materiale particolato;
- predisposizione e uso di tecniche computazionali, di modelli teorici e simulazioni, per la valutazione del rischio e definizione di criteri di sicurezza e per la ricerca.

Resoconto attività 2008

L'attività del Dipartimento di Tecnologie e Salute è articolata per Reparti.

- *Reparto di Bioingegneria cardiovascolare*
  Telemedicina per la continuità assistenziale domiciliare di pazienti post-evento cardiovascolare acuto. Studio di segnali da elettrocardiogramma (ECG) per indici di predizione della fibrillazione atriale in pazienti parossistici. Valutazione dei rischi derivanti dall'introduzione di tecnologie wireless (WiFi) in ambiente ospedaliero, su dispositivi medici di supporto vitale. Identificazione delle configurazioni geometriche di impianto di pacemaker e relativi elettrocateteri per il minimo incremento di temperatura nel tessuto di pazienti sottoposti a RMN. Certificazione di tipo di dispositivi medici impiantabili cardiovascolari.

- *Reparto di Biomeccanica e tecnologie riabilitative*
  Ricerca di base, progettazione HW/SW, biomeccanica dell'apparato locomotore e del sistema cardiovascolare, tecnologie diagnostico-riabilitative, analisi del movimento umano, metodologie di valutazione tecnologica dei dispositivi medici, fluidodinamica, ingegneria dei tessuti.

– *Reparto dei Biomateriali e biosistemi*
Potenziamento del *cluster* di calcolo e simulazione numerica. Studi sulla struttura di nanotubi di carbonio e di membrane lipidiche modello. Misure e caratterizzazione di biomateriali e dispositivi impiantabili in odontoiatria e ortopedia.

– *Reparto di Fisica e tecnologie nucleari per la salute*
È continuato lo sviluppo di sistemi di rivelazione *single photon* per *imaging* molecolare per lo studio di patologie cardiovascolari su modelli animali e per la diagnosi precoce di tumori; sono stati ottimizzati sistemi tomografici e si è proceduto a misure di laboratorio su piccoli animali e sedute cliniche su pazienti.
Si è coordinata, nell'ambito del programma europeo FP7, la sottomissione del progetto TOSPEMRI per lo sviluppo di un sistema multimodale SPECT/PET-MRI con innovativo uso di rivelatori SiPM e tecnica di tempo di volo per ridurre l'incertezza di ricostruzione tomografica.
Si è continuato lo studio di un sistema di diagnostica del fascio impulsato di protoni per adronterapia generato da acceleratore lineare (TOP).
Si è completata la prima fase di test dell'elettronica di lettura a canali indipendenti per i sistema di rivelazione *single-photon* per *imaging* molecolare.
Sono state effettuate nuove misure su pazienti per la messa a punto del sistema di scintimammografia già sviluppato negli anni precedenti.
Si è proseguita l'attività di ricerca di base in fisica nucleare sperimentale, anche a supporto delle attività precedenti.
Membri del Reparto hanno partecipato a commissioni e gruppi di lavoro nell'ambito delle attività istituzionali del Reparto.

– *Reparto di Biofisica delle radiazioni ionizzanti e fisica biomedica*
Il Reparto si è occupato di:
- Effetti biologici delle basse dosi di radiazione; effetti cellulari di particelle cariche d'interesse protezionistico e terapeutico; ruolo del fondo naturale di radiazioni nella risposta adattativa.
- Applicazioni della RMN per *marker* di apoptosi in cellule tumorali; sviluppo di un tomografo 3D a lettura ottica per la ricostruzione della dose; sviluppo di criteri di qualità in radioterapia e in radiodiagnostica.
- Consulenza e valutazione in radioprotezione (Comitato Consultivo Programma di ricerca Euratom-Fissione Nucleare UE; Commissione Tecnica UNI-Energia Nucleare; linee guida della CE per gli audit clinici radiologici) e in bioetica (Comitato etico ISS e Comitato Nazionale di Bioetica).

– *Reparto di Radioattività e suoi effetti sulla salute*
Sono proseguite le attività connesse a: i) progetto Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali "Avvio del Piano Nazionale Radon per la riduzione del rischio di tumore polmonare in Italia"; ii) progetto di mappatura del radon negli edifici e locali sotterranei Telecom in tutte le Regioni italiane e della radiazione gamma *indoor* e *outdoor* (in collaborazione con Telecom); iii) progetto *WHO-International Radon Project*; iv) progetto EU *Alpha-Risk* sui rischi connessi alle esposizioni a radiazioni alfa; v) collaborazione con l'Istituto Vinca (Belgrado) su misure di radioattività naturale in Serbia; vi) progetto del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali per attività di raccolta, catalogazione e analisi della letteratura scientifica, letteratura grigia e di altra documentazione, sugli effetti sulla salute dell'uranio impoverito, assieme

all'organizzazione di un convegno internazionale; vii) analisi del rischio radiologico causato dai fosfogessi; viii) misura dei radionuclidi in matrici ambientali e alimentari.
Iniziato, in collaborazione con l'Istituto Superiore Prevenzione e Sicurezza sul Lavoro (ISPESL), un inventario della concentrazione di radionuclidi naturali nei materiali da costruzione europei, fondamentale per l'elaborazione della nuova direttiva della Comunità europea dell'energia atomica (*European Atomic Energy Community*, EURATOM).

– *Reparto di Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti*
Il Reparto sviluppa e impiega metodologie e tecniche avanzate di: i) dosimetria delle radiazioni ionizzanti, e ii) spettroscopia di Risonanza Paramagnetica Elettronica (EPR). In particolare le attività in corso possono essere raggruppate in cinque linee di ricerca:
  - Dosimetria in radioterapia. L'obiettivo primario è individuare, studiare e caratterizzare sistemi dosimetrici, commerciali e non, idonei per la loro dosimetria delle tecniche più avanzate di radioterapia. In particolare, nell'ambito del progetto integrato EU "MAESTRO" (2008-2009) l'attività è rivolta: i) allo studio e alla caratterizzazione clinica di sistemi a base di diamante sintetico (*Chemical Vapor Deposition* – CVD e *High Pressure, High Temperature* – HPHT), per la dosimetria nei trattamenti *Intensity-Modulated Radiation Therapy* (IMRT), *Intensity Modulated Proton Therapy* (IMPT); ii) alle verifiche di Treatment Plan (TP) in fasci IMRT e Tomoterapia, con sistemi a stato solido commerciali e non.
  - Dosimetria retrospettiva. Obiettivo principale, sviluppato durante il 2008, è stata la dosimetria per la verifica dei modelli dosimetrici utilizzati negli studi epidemiologici, in particolare in popolazioni esposte in modo prolungato a basse dosi di radiazione in territori dell'ex Unione Sovietica (progetto EU "SOUL" 2005/2009)
  - Dosimetria in situazioni di emergenza radiologica. Nel 2008 è stata avviata una linea di ricerca per lo sviluppo e l'utilizzo di metodi fisici per la misura del danno indotto dalle radiazioni in inerti materiali solidi, da utilizzare come indicatori della dose ricevuta da persone potenzialmente esposte in esposizioni radiologiche non controllate comprendenti sia l'uso accidentale delle radiazioni che gli atti deliberatamente ostili.
  - Alimenti irradiati. Nel 2008, nell'ambito di un progetto del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, è stato avviato uno studio per l'estensione degli standard europei basati sulle tecniche di Risonanza di Spin Elettronico (*Electron Spin Resonance*, ESR) e Termoluminescenza (TL) a matrici di origine animale per le quali i metodi non sono stati ancora validati, con lo scopo di elaborare dei protocolli operativi da utilizzare nei controlli ufficiali.
  - Applicazioni biofisiche e biomediche dello Spettrometro EPR (*Electron Paramagnetic Resonance*). Il Reparto possiede uno spettrometro EPR avanzato, unico in ISS, adatto a ricerche di tipo biomedico. Nel 2008 in collaborazione con altri Reparti del Dipartimento TES e con altri Dipartimenti, è stata iniziata una linea di ricerca di EPR applicata a studi di carattere biofisico, tra cui lo studio del meccanismo molecolare alla base dell'interazione farmaco-liposoma, del ruolo dei radicali liberi nitrossidi nell'effetto *bystander*, degli stati di ossidazione in metallo proteine.

– *Reparto delle Radiazioni non ionizzanti*
Il Reparto si è occupato di:
  - Sviluppo del progetto CAMELET e presidenza della *International Commission on Non Ionizing Radiation Protection* (ICNIRP).
  - Prosecuzione delle ricerche di epidemiologia, di spettroscopia dielettrica, di dosimetria della radiazione ultravioletta (RUV).

- Prosecuzione dei progetti Antartide e Uranio Impoverito e della consulenza sui trattamenti estetici.

– *Reparto di Modelli di sistemi complessi ed applicazioni alla stima dei rischi*
L'attività del Reparto si basa sullo sviluppo e impiego di metodologie teoriche e computazionali per la simulazione e lo studio di sistemi complessi di interesse biomedico, per l'uso delle radiazioni a fini terapeutici e per la valutazione dell'impatto sanitario dei rilasci radioattivi. Sono in corso attività di ricerca applicate a:
- sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione dei sistemi di trattamento radioterapeutici e stima del rischio radiobiologico. Utilizzo di sistemi di calcolo avanzato per simulazioni MonteCarlo in applicazioni radioterapeutiche innovative;
- modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane;
- studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi;
- studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA;
- valutazione delle conseguenze sulla salute del rilascio di materiale radioattivo (criteri e modelli per la stima dei processi di contaminazione ambientale e delle relative conseguenze sanitarie, anche in rapporto a eventi incidentali e intenzionali).

Per quanto riguarda lo sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione dei sistemi di trattamento radioterapeutici con l'utilizzo di sistemi di calcolo avanzato, oltre all'attività di ricerca, testimoniata da pubblicazioni scientifiche e partecipazioni a convegni, è stato organizzato un convegno congiuntamente con l'ENEA (Bologna, 3 e 4 dicembre 2008) per l'uso del codice MonteCarlo in campo medico e radioprotezionistico. Il convegno ha avviato la costituzione della rete di collaborazione MARS (Metodi Numerici per Applicazioni Radioprotezionistiche e Sanitari) per l'utilizzo di metodi numerici in applicazioni radioprotezionistiche e sanitarie. Per le attività di neuroscienze è stato sviluppato un dispositivi innovativo per la registrazione dell'attività nervosa a livello di popolazione e per la stimolazione diretta del tessuto nervoso. Sono stati testati modelli teorici di attività di popolazioni neuronali (in particolare modelli di percezione multistabile – "rivalità binoculare) ed è continuata la progettazione, realizzazione e analisi dinamica di dispositivi neuromorfi. Come programmato è stato dato un contributo organizzativo all'evento "*Minischool and Workshop on Multiple Time Scales in the Dynamics of the Nervous System*" presso l'*International Centre for Theoretical Physics* (ICTP).
L'attività di disseminazione scientifica nel settore della fisica dei sistemi complessi è proseguita con la preparazione di un articolo di rassegna a seguito di un invito da parte della rivista *Physics Reports*. L'articolo, dal titolo "*Statistical mechanics and dynamics of solvable models with long-range interactions*", è ora al vaglio dei *referee*.
Infine, per l'attività di valutazione delle conseguenze sulla salute del rilascio di materiale radioattivo, sono state approfondite le problematiche connesse con l'intervento protettivo di iodoprofilassi. In particolare sono state elaborate delle linee guida per adozione di tale provvedimento. È stato inoltre calcolato l'andamento temporale della contaminazione radioattiva nei principali alimenti utilizzando diversi modelli applicati a livello internazionale. È proseguita inoltre la partecipazione a commissioni e gruppi di lavoro nell'ambito delle attività istituzionali in cui il Reparto è impegnato.

– *Reparto dei Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali*
Il Reparto si è occupato dello studio dei meccanismi di azione a livello subcellulare di agenti antitumorali di varia natura, dei meccanismi molecolari alla base del fenomeno della

polifarmacoresistenza e delle caratteristiche di migrazione e invasività delle cellule tumorali, dell'attività antitumorale, antimicrobica e/o chemiosensibilizzante di sostanze naturali.

- *Reparto di Patologia infettiva ultrastrutturale*
  Sono state condotte ricerche, mediante approcci ultrastrutturali, biochimici, immunologici e di biologia molecolare, sull'azione antimicrobica della lattoferrina. È noto che nelle secrezioni che rivestono gli epiteli polmonari dei soggetti con fibrosi cistica vi è un notevole eccesso di ferro che può favorire la moltiplicazione e la colonizzazione da parte di patogeni opportunistici quali *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cenocepacia*. È stato quindi studiato l'effetto del ferro e della lattoferrina sulle capacità adesive e invasive e sulla formazione di biofilm da parte di ceppi isolati da pazienti con fibrosi cistica. I risultati ottenuti hanno dimostrato che, nelle nostre condizioni sperimentali, il trattamento con lattoferrina è stato in grado di prevenire l'internalizzazione batterica attraverso un meccanismo ferro-indipendente. Sono stati condotti studi prevalentemente di tipo ultrastrutturale sulle diverse forme di morte cellulare in varie condizioni patologiche. Sono stati completati gli studi sull'induzione di retrovirus endogeni in cellule infettate produttivamente dall'herpes virus umano di tipo 8.
  Sono state eseguite indagini ultrastrutturali nell'ambito di collaborazioni con altri Dipartimenti dell'ISS.
  Sono state svolte attività di controllo su dispositivi medici non attivi.

- *Reparto di Ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali*
  L'attività del Reparto si è così articolata:
  - Caratterizzazione chimico-fisica delle componenti del PM10 in ambienti di vita.
  - Studio delle fibre rinvenute nei tessuti polmonare e pleurico di soggetti deceduti per mesotelioma.
  - Indagini sull'esposizione ai metalli pesanti per la cessione dei metalli da prodotti di consumo.
  - Attività di consulenza sulle problematiche relative all'amianto e controlli sulla contaminazione da corpi estranei ai farmaci.

- *Reparto di Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche*
  L'attività del Reparto si è così articolata:
  - Ricerca: Elettrofisiologia della Visione. Biomeccanica. Gestione ospedaliera. Collaborazione con il CNT. Tecniche di Analisi multivariata. *Technology Assessment*.
  - Attività istituzionali: Missioni all'estero e attività di cooperazione allo sviluppo. Attività Organismo Notificato. Attività in collaborazione con il CNT.

Descrizione dei Reparti

Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti e fisica biomedica

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Studi di base sugli effetti biologici a livello cellulare e molecolare (danno e riparazione del DNA) di fotoni e particelle cariche, individuazione dei meccanismi ed elaborazione di modelli di azione, in relazione a radioprotezione e radioterapia.
- Individuazione delle caratteristiche biofisiche e radiobiologiche di fasci di radiazioni rilevanti allo sviluppo di radioterapie innovative (in particolare, adroterapia).

- Studio di effetti biologici di rilievo per la valutazione del rischio da esposizioni protratte a radiazioni, sia sparsamente che densamente ionizzanti (in particolare nelle condizioni normalmente associate alle condizioni lavorative, mediche e ambientali).
- Studi di effetti biologici rilevanti alla valutazione del rischio associato alla radiazione spaziale in voli ad alta quota.
- Sviluppo e impiego di modelli cellulari sperimentali e di metodologie analitiche per la valutazione di danni cellulari radioindotti.
- Sviluppi di nuove tecnologie fisiche nell'uso delle radiazioni in campo medico.
- Studi di RMN volti alle applicazioni in radioterapia anche tramite l'individuazione di indicatori predittivi della risposta cellulare al trattamento.
- Sviluppo di metodologie per il miglioramento di qualità nelle tecnologie che applicano radiazioni ionizzanti in medicina.
- Studio di problematiche etiche relative alla sperimentazione clinica che fa uso di radiazioni ionizzanti.

Reparto Bioingegneria cardiovascolare

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Sviluppo di algoritmi di analisi di segnali cardiaci di superficie ed endocavitari.
- Studio delle interferenze elettromagnetiche sui dispositivi medici di supporto vitale e sui dispositivi medici impiantabili attivi.
- Valutazione di sicurezza ed efficacia dei dispositivi medici: realizzazione di simulatori per prove *in vitro* e messa a punto e validazione di modelli numerici.
- Progettazione elettronica e meccanica di strumentazione biomedica per il sistema cardiovascolare.
- Progetto e realizzazione di sistemi di telemonitoraggio di segnali e parametri di interesse cardiovascolare.

Reparto Biomateriali e biosistemi

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Sistemi di calcolo parallelo per le nuove tecnologie.
- Caratterizzazione delle proprietà meccaniche dei biomateriali.
- Processi di integrazione sensomotoria nell'uomo.
- Valutazione tecnologica in odontoiatria e implantologia dentale.
- Microtomografia 3D di materiali e tessuti.
- Tecniche biofisiche per lo studio dell'interazione tra membrane lipidiche e macromolecole biologiche.
- Studio dei meccanismi del declino cognitivo nella demenza.
- Controlli di competenza su dispositivi medici.

Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Ricerca di base, progettazione hardware e software, applicazioni alla clinica relative a tematiche di biomeccanica dell'apparato locomotore e del sistema cardiovascolare, tecnologie diagnostiche e riabilitative, analisi del movimento umano, metodologie e

protocolli sperimentali, implementazione di metodologie di valutazione tecnologica in relazione a Dispositivi Medici (DM) e servizi di pertinenza, Fluidodinamica Sperimentale e Ingegneria dei Tessuti.
- Ricerca e controllo nell'ambito della Valutazione dei Dispositivi Medici Impiantabili (DMI).
- Attività di Certificazione di DMI secondo direttiva 93/42/CEE (protesi d'anca, valvole cardiache, protesi vascolari e aortovalvolari, stent cardio-vascolari e periferici con e senza farmaco, dispositivi per annuloplastica, dispositivi realizzati con tessuto di origine animale,direttiva 2003/32).
- Coordinamento dell'attività dei laboratori di Certificazione – Esame di Tipo.
- Attività di vigilanza sui DMI secondo direttiva 93/42/CEE, 90/385/CEE, 2003/32/CEE.
- Pareri sulla sperimentazione clinica dei DMI.
- Applicazione della gestione dei rischi ai DM (UNI CEI EN ISO 14971).
- Valutazione degli esiti di interventi terapeutici e riabilitativi.
- Sviluppo di strumenti e metodi di prova per la valutazione funzionale del sistema neuromuscoloscheletrico (valutazione dell'abilità motoria) e del sistema cardiovascolare con riguardo al danno al sangue.
- Sviluppo di modelli biomeccanici per lo studio di alterazioni funzionali, compresi studi di fluidodinamica computazionale.
- Sviluppo di dispositivi, apparecchiature e metodi di supporto dell'intervento terapeutico.
- Sviluppo e integrazione di sistemi di monitoraggio/assistenza/riabilitazione nella telemedicina.
- Sviluppo di strumenti indossabili innovativi per il monitoraggio di parametri fisiologici.
- Sviluppo di ausili chirurgici innovativi.

Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- Studi di dosimetria in radioterapia (sviluppo e caratterizzazione clinica di sistemi dosimetrici per la radioterapia conformazionale).
- Promozione e coordinamento di interconfronti dosimetrici fra i Centri di Radioterapia sul territorio nazionale.
- Metodi e studi per la dosimetria retrospettiva di soggetti esposti, tramite determinazione con tecnica EPR, dei radicali liberi e difetti radioindotti (es. utilizzo dei tessuti dentali, con applicazione anche in studi internazionali di coorte per la valutazione del rischio radiologico).
- Sviluppo di metodi di dosimetria retrospettiva ambientale con tecniche di luminescenza (PSL e TL).
- Identificazione e dosimetria di alimenti irradiati, ai fini della loro sicurezza d'uso.
- Studio di modificazioni indotte in macromolecole biologiche (tecnica EPR).

Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute

Il Reparto progetta e sviluppa strumentazione innovativa – applicata alla salute umana – in cui è coinvolta prevalentemente radiazione ionizzante che ha origine nel nucleo atomico. Sono in corso attività di ricerca applicata a:
- Diagnosi e terapia di tumori.
- *Imaging* molecolare con radionuclidi su modelli animali.

– Monitoraggio ambientale di radioattività e inquinamento atmosferico.

Queste attività sono affiancate dalla ricerca sperimentale di base in fisica (sub)nucleare e si avvalgono delle tecnologie avanzate sviluppate in quest'ultimo contesto.

Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- Studio e impiego di metodologie di indagine ultrastrutturale, morfologica, microanalitica e biofisica per lo studio dei meccanismi di azione a livello cellulare, subcellulare e molecolare di agenti antitumorali di varia natura.
- Individuazione delle strutture subcellulari coinvolte nei meccanismi di azione di agenti antitumorali di largo impiego e di sostanze naturali con possibile attività farmacologica.
- Studi ultrastrutturali dei meccanismi molecolari alla base della polifarmacoresistenza in oncologia.
- Studi ultrastrutturali dell'interazione tra molecole ad azione antineoplastica e membrane modello.

Reparto Modelli di sistemi complessi ed applicazioni alla stima dei rischi

L'attività del Reparto si basa sullo sviluppo e impiego di metodologie teoriche e computazionali per la simulazione e lo studio di sistemi complessi di interesse biomedico, per l'uso delle radiazioni a fini terapeutici e per la valutazione dell'impatto sanitario dei rilasci radioattivi. Sono in corso attività di ricerca applicate a:

- Sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione dei sistemi di trattamento radioterapeutici e stima del rischio radiobiologico. Utilizzo di sistemi di calcolo avanzato per simulazioni MonteCarlo in applicazioni radioterapeutiche innovative.
- Modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane.
- Studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi.
- Studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA.
- Valutazione delle conseguenze sulla salute del rilascio di materiale radioattivo (criteri e modelli per la stima dei processi di contaminazione ambientale e delle relative conseguenze sanitarie, anche in rapporto a eventi incidentali e intenzionali).

Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Studi ultrastrutturali sulla morfogenesi virale e sulle modificazioni cellulari e subcellulari indotte da agenti infettivi.
- Sviluppo e applicazione di nuove tecnologie per l'immunocaratterizzazione di agenti trasmissibili.
- Studi ultrastrutturali su fattori di virulenza di agenti infettivi.
- Studio del meccanismo di azione di farmaci naturali ad attività antivirale e antibatterica.
- Studio, basato su tecniche di microscopia ottica ed elettronica e di biologia cellulare, delle interazioni tra modelli cellulari e agenti patogeni, per la valutazione del danno cellulare e subcellulare.

Reparto Radiazioni non ionizzanti

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Valutazione e riduzione dei rischi delle radiazioni non ionizzanti (campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse, campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde, radiazione infrarossa, visibile e ultravioletta, nell'ambiente e in altre condizioni comportanti l'esposizione a tali radiazioni).
- Studi sull'interazione dei campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici e della radiazione ottica con i sistemi biologici e l'organismo umano.
- Studi sui possibili effetti sulla salute dei campi magnetici a 50 Hz.
- Studi sui possibili effetti sulla salute dei campi ad alta frequenza (es. telefoni cellulari).
- Dosimetria personale e valutazione dei rischi della radiazione ultravioletta anche in aree a forte depauperamento di ozono.

Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute

Il Reparto è considerato di importanza strategica per il Dipartimento, in relazione ai compiti istituzionali e di ricerca nell'ambito dell'SSN. Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Studio delle sorgenti radioattive.
- Stima quantitativa del rischio.
- Stima dell'impatto sanitario della radioattività artificiale e naturale negli alimenti e nelle acque.
- Problematiche sanitarie emergenti nel campo della radioattività (es. uranio impoverito e materiali a rilevante contenuto di radionuclidi naturali (NORM)).
- Studio e sviluppo di tecniche di misura per la valutazione, anche retrospettiva, dell'esposizione alla radioattività, anche a supporto di studi epidemiologici.
- Tecniche avanzate di radiochimica (es. determinazione rapida del 90Sr nel latte materno).

Reparto Ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali

Il Reparto è considerato di importanza strategica per il Dipartimento, in relazione ai compiti istituzionali e di ricerca nell'ambito dell'SSN. Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Caratterizzazione chimico-fisica di componenti delle frazioni granulometriche del PM10 (materiale particolato fine) mediante microscopia elettronica, spettroscopia elettronica a dispersione di energia, spettroscopia di foto-elettroni e classificazione delle particelle con metodi di analisi multivariata.
- Studio della correlazione tra composizione delle particelle e risposta infiammatoria macrofagica cellulare a seguito di esposizione acuta e cronica.
- Studio delle modificazioni indotte dal PM10 sulle funzioni e strutture cellulari (membrana citoplasmatica, organuli cellulari).
- Caratterizzazione del particolato minerale in reperti autoptici di tessuto polmonare di soggetti umani a rischio.
- Studi ultrastrutturali e cellulari degli eventuali effetti patologici e della biocompatibilità di materiali.

Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- *Technology Assessment* in ambito sanitario e ospedaliero.
- Valutazione della qualità delle tecnologie biomediche e della loro gestione.
- Supporto all'implementazione della "assicurazione qualità" per l'ISS e per i singoli laboratori di prova.
- Attività ispettiva dei sistemi di assicurazione di qualità dei fabbricanti di dispositivi medici ai fini della Certificazione CE.
- Valutazione dei sistemi di assicurazione di qualità dei fabbricanti ai fini della sorveglianza del mercato dei dispositivi medici.

CENTRO NAZIONALE AIDS PER LA PATOGENESI E VACCINI CONTRO HIV/AIDS

Nel corso del 2005 è stato costituito il "Centro Nazionale AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro l'HIV/AIDS" (CNAIDS). Il Centro nasce come necessaria strutturazione delle attività istituzionali, scientifiche, progettuali e di coordinamento del Reparto AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate. Missione del Centro è la lotta contro l'HIV/AIDS e le sindromi associate tramite lo sviluppo di vaccini e approcci terapeutici innovativi basati sullo studio dei meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV e della sua progressione. A tale scopo, il Centro è stato strutturato per svolgere una ricerca di tipo "traslazionale", cioè dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica. L'organizzazione dei Reparti riflette questa progettualità, necessaria per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche. Avvalendosi del coordinamento di numerosi programmi nazionali e internazionali e della cooperazione con l'Industria, il Centro vuole assicurare l'implementazione e il trasferimento dei nuovi presidi preventivi e terapeutici al cittadino, garantendo, in una corretta sinergia tra pubblico e privato, il mantenimento delle proprietà intellettuali alle Istituzioni pubbliche. Obiettivo del Centro è, infatti, assicurare i benefici della ricerca non solo ai Paesi sviluppati ma, soprattutto, ai Paesi dove l'infezione da HIV e l'AIDS rappresentano una grave emergenza socio-sanitaria ed economica. In questo contesto, le attività del Centro, con il *know-how* scientifico e tecnologico che ne deriva, la sua leadership in network nazionali e internazionali e le sue molteplici cooperazioni con i Paesi in via di sviluppo e con le Agenzie umanitarie, lo rendono un soggetto di riferimento nazionale e internazionale nella lotta contro l'HIV/AIDS.

Il Centro Nazionale AIDS è strutturato in cinque Reparti: i) Patogenesi dei retrovirus, ii) Interazione virus-ospite (core lab di immunologia), iii) Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani (core lab di virologia), iv) Sperimentazione clinica (core lab di sperimentazione) e, v) Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo.

Resoconto attività 2008

Nel 2008 il Centro Nazionale AIDS ha condotto attività nel contesto di programmi nazionali e internazionali, in qualità sia di coordinatore, sia di partecipante. Inoltre, il Centro è stato coinvolto in differenti attività di servizio.

A livello nazionale, le principali attività del Centro sono state le seguenti:

- *Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS (Finanziato dal Ministero della Salute)*
  Il Centro coordina il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, da anni il maggiore strumento del Ministero della Salute per stimolare, indirizzare e finanziare la ricerca pubblica sull'AIDS in Italia. Nel biennio 2007-2008 non sono avvenuti nuovi finanziamenti di progetti e, pertanto, non è stato possibile organizzare un nuovo Programma Nazionale, né finanziare nuovi progetti. Il Programma del 2006, ultimo finanziato, prevedeva i seguenti campi di studio/intervento: i) Epidemiologia dell'HIV/AIDS; ii) Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS; iii) Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV; iv) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS; v) Intervento sociale e socio-psicologico; vi) Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS. In questo

contesto, il Centro ha istituito, sin dal 1998, l'Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS (ICAV). L'ICAV è un programma traslazionale (dalla ricerca di base alle sperimentazioni cliniche) che ha coinvolto più di 70 Centri di ricerca su tutto il territorio nazionale ed è strettamente connesso ai programmi internazionali del Centro. Nell'ambito del Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS il Centro ha costituito un'Azione Concertata sul Sarcoma di Kaposi (KS), un tumore che colpisce frequentemente i soggetti infettati da HIV, con attività volte allo sviluppo di terapie innovative. Nel quadro dell'Azione Concertata, sono stati avviati studi clinici di fase II per il trattamento del KS in soggetti non infettati da HIV (KS classico, CKS) mediante trattamento con gli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) come monoterapia o in associazione a chemioterapia convenzionale.

– *Sperimentazioni cliniche (finanziate dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, MAE e dall'AIFA)*

Nel 2008, nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di fase I, sono proseguiti gli studi osservazionali (ISS OBS P-001 e ISS OBS T-001) attivati nel 2007 al fine di valutare la risposta immunitaria umorale e cellulare specifica contro la proteina ricombinante Tat nei volontari che hanno partecipato ai trial clinici di fase I (preventivo e terapeutico) con il vaccino basato su Tat (Ensoli *et al. AIDS* 2006; Ensoli *et al. AIDS* 2008).

Al fine di approfondire le conoscenze sul ruolo della risposta immunitaria naturale a Tat nella progressione della malattia da HIV, sono tuttora in corso due studi osservazionali prospettici (attivati nel 2007), in soggetti HIV+ sia in trattamento *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART), sia asintomatici.

Nel corso del 2008 è stata completata la sperimentazione clinica di fase II per la valutazione dell'attività anti-tumorale e della tollerabilità dell'HIV-PI Indinavir nel trattamento di pazienti affetti da CKS, non infettati da HIV (Monini *et al. AIDS* 2009).

Nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AIFA è stata avviata una nuova sperimentazione clinica monocentrica volta a studiare l'attività anti-tumorale e la tollerabilità degli HIV-PI (indinavir) in associazione a chemioterapia *debulking* convenzionale in pazienti con CKS avanzato.

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, è in corso un progetto volto a determinare gli effetti degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione o recidiva della neoplasia cervicale intraepiteliale (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*, CIN) in donne non infettate da HIV. Attualmente si stanno svolgendo studi sulla regressione di questo tipo di tumore in modelli sperimentali preclinici.

Nel luglio 2008, il Centro ha attivato la sperimentazione clinica di fase II terapeutica del vaccino Tat in soggetti HIV+ in trattamento con HAART in Italia: la sperimentazione prevede il coinvolgimento di dieci centri clinici sul territorio nazionale.

In parallelo il Centro ha sviluppato approcci vaccinali innovativi basati sulla combinazione di Tat con la proteina strutturale Env di HIV, in collaborazione con Novartis. Trial clinici di fase I del vaccino basato sulla combinazione di Tat ed Env sono in preparazione in Italia.

In Sudafrica e in Swaziland sono proseguite le attività per l'individuazione e lo sviluppo di siti per trial clinici avanzati (fasi IIB e III) di vaccini contro l'HIV/AIDS. Nell'ambito di differenti progetti finanziati dal Programma Nazionale AIDS, dalla Commissione Europea (Progetto AVIP) e dal MAE, sono stati effettuati studi epidemiologici e di background virologico e immunologico in soggetti africani infettati da HIV, per valutare la fattibilità di trial clinici con vaccini contro l'HIV/AIDS. A tale scopo, personale

esperto del Centro ha effettuato diverse missioni *in loco* al fine di identificare i siti potenziali per la sperimentazione clinica e di trasferire al personale locale le procedure e le metodologie necessarie.

- *Sviluppo di nuove formulazioni e sistemi di* delivery *per vaccini e farmaci (progetto proposto per finanziamenti al Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca)*
  Il progetto, in cooperazione con Università, Enti di ricerca e Industria, ha implementato strategie innovative, preventive e terapeutiche, basate su nuovi sistemi di *delivery* per aumentare l'efficacia di vaccini e farmaci contro malattie infettive e tumori. In particolare, sono state sviluppate nano- e micro-sfere i cui determinanti di superficie sono stati modificati allo scopo di massimizzare l'efficienza di assorbimento e rilascio del principio attivo.

Infine, il Centro è stato coinvolto in attività istituzionali di supporto a Istituti italiani per la diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV. In particolare, il Centro Trasfusionale del Policlinico Umberto I in via Chieti, dell'esperienza di componenti del CNAIDS per la diagnosi di laboratorio di infezione da HIV in donatori di sangue e in pazienti.

A livello europeo nel 2008 il Centro ha continuato le sue attività in progetti, accordi e iniziative, nelle quali è stato coordinatore o collaboratore. I progetti in cui è stato coinvolto sono i seguenti

- *AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP)*
  L'AVIP è un Progetto Integrato (IP) europeo, coordinato dal Centro, finanziato nell'ambito del VI Programma Quadro (FP6), che comprende gruppi di ricerca di sei Paesi europei (Germania, Francia, Inghilterra, Finlandia, Svezia e Italia), del Sudafrica e dello Swaziland. Dal 2007 il progetto è stato ampliato aggiungendo due nuovi gruppi di ricerca, uno in Sudafrica e uno in Swaziland, prendendo il nome di AVIP/*Targeted Third Countries* (AVIP/TTC). Nel 2008 questi gruppi sono entrati a far parte attivamente del progetto. Gli obiettivi del progetto consistono nello sviluppo di nuovi approcci vaccinali preventivi e terapeutici e nella conduzione di trial clinici di fase I con tali approcci in Europa e nel potenziamento delle capacità cliniche e di laboratorio di siti selezionati in Sudafrica e in Swaziland allo scopo di costruire le basi necessarie alla conduzione di trial clinici avanzati (fasi II e III) con vaccini contro l'HIV/AIDS.
  In linea con gli anni precedenti, il Centro Nazionale AIDS, coinvolto in tutte le principali attività del progetto, ha portato avanti gli obiettivi previsti. Il 2008 è stato l'anno conclusivo dell'AVIP. Tuttavia, un'estensione di un anno, a costo zero, è stata richiesta alla Commissione Europea per consentire il completamento del programma.

- *Very Innovative Aids Vaccine (VIAV)*
  Conclusosi nel 2008, il VIAV è stato uno *Specific Targeted Research Project* (STREP) coordinato dal Centro, finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito del VI Programma quadro (FP6), volto allo sviluppo di un vaccino anti-HIV altamente innovativo basato su un complesso molecolare tra Tat ed Env di HIV-1. Il progetto ha coinvolto otto Centri di ricerca e l'Industria in tre Paesi della Comunità europea.

- *Mucosal Vaccines for Poverty Related Diseases (MUVAPRED)*
  È un IP finanziato dalla Comunità europea, coordinato da Novartis e del quale il Centro è un importante partner. Il progetto è volto allo sviluppo di innovativi vaccini contro l'HIV e la tubercolosi somministrabili per via mucosale, che utilizzano come immunogeni antigeni validati in programmi vaccinali precedentemente descritti. L'obiettivo finale del progetto è quello di effettuare sperimentazioni di fase I nell'uomo con questi vaccini

innovativi per indurre immunità a livello mucosale, la via di trasmissione più comune, sia per l'HIV, sia per il batterio della tubercolosi. Il Centro ha contribuito per la parte riguardante l'HIV.

- *Europrise*
  Europrise è un *Network of Excellence* (NoE) finanziato dalla Comunità europea. L'obiettivo principale del progetto è quello di riunire insieme i maggiori scienziati europei nel campo dei vaccini contro l'HIV/AIDS e dei microbicidi allo scopo di coordinare le attività di prevenzione contro l'infezione da HIV. I partner nel consorzio Europrise, tra i quali il Centro Nazionale AIDS, sono coordinatori di 14 progetti finanziati dalla Comunità europea nell'ambito del VI Programma Quadro e rappresentano ben 122 Istituzioni di 22 Paesi diversi.

A livello internazionale extraeuropeo, le principali attività del Centro sono state le seguenti:

- *Accordo scientifico con il* Karolinska Institute, *l'*Imperial College *di Londra e l'Università di Ferrara per lo sviluppo di nuovi immunogeni basati sul complesso Tat/Env*
  Nel 2008 il Centro ha siglato accordi scientifici nazionali e internazionali per la caratterizzazione della struttura di un vaccino innovativo basato su un complesso tra le proteine Tat ed Env di HIV, la produzione di Env naturali dotati di elevata affinità per Tat e per lo sviluppo di immonogeni di seconda generazione basati su forme modificate di Tat e su complessi Tat/Env stabilizzati e ingenierizzati.

- *Accordo ISS/NIH (Programmma Italia/USA finanziato per le due controparti da ISS e NIH)*
  Il Centro è stato promotore della cooperazione ISS/NIH per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS, volto all'uso di vettori adenovirali per strategie vaccinali. Il programma, iniziato nel 1998, è stato rinnovato tra i due governi il 17 aprile 2003 ed è continuato nel corso del 2008. Questa cooperazione rappresenta anche la base per accordi con le industrie, per l'applicazione a progetti europei e per collaborazioni scientifiche con prestigiosi Istituti e Istituzioni internazionali.

- "Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV & AIDS*"(finanziato dal MAE)*
  Il Programma prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. In particolare, è previsto lo sviluppo di competenze di *governance* nelle istituzioni governative nazionali e nei relativi staff centrali e periferici responsabili del programma nazionale di risposta globale all'HIV/AIDS, lo sviluppo di siti in Sudafrica per future sperimentazioni vaccinali, la conduzione di trial clinici terapeutici di fase IIA e IIB con il vaccino Tat in Sudafrica e lo sviluppo di strutture e competenze per la produzione di vaccini in condizioni di GMP, somministrabili all'uomo.
  Il Progetto è stato avviato nel gennaio 2008. Il Centro ha implementato le attività del Progetto con diverse missioni in Sudafrica e in Swaziland da parte di personale esperto nelle tematiche sviluppate nel progetto.

Descrizione dei Reparti

Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo

Il Reparto è organizzato in due Unità funzionali integrate (Epidemiologia e risposta immune umorale e Patogenesi e immunità cellulo-mediata). Nel Reparto vengono effettuati studi epidemiologici, virologici, immunologici e patogenetici dell'infezione da HIV nelle popolazioni dei Paesi in via di sviluppo, indirizzati ad incrementare la conoscenza della storia naturale dell'HIV/AIDS in contesti sociali economicamente meno avanzati e caratterizzati da peculiari aspetti ambientali e culturali e condizioni igienico-sanitarie non al livello dei Paesi occidentali. A questo proposito nel corso del 2008 sono stati effettuati, nell'ambito del Programma Nazionale AIDS e del progetto AVIP (*AIDS Vaccine Integrated Project*), finanziato della Comunità europea, studi di caratterizzazione virologica e della risposta immunitaria umorale e cellulare contro l'HIV in soggetti infettati da HIV, provenienti da regioni del Sudafrica e dello Swaziland caratterizzate da un'alta prevalenza e incidenza dell'infezione da HIV. In particolare sono stati caratterizzati a livello molecolare i principali sottotipi di HIV associati all'infezione nella popolazione delle regioni in esame ed è stata valutata la risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata verso i principali antigeni virali. Il Reparto effettua inoltre attività di trasferimento delle innovazioni acquisite dalla ricerca di base nei confronti di strutture di Paesi in via di sviluppo allo scopo di promuoverne l'applicazione nelle strategie preventive e nella capacità di laboratorio, in preparazione a trial con vaccini contro l'HIV/AIDS. Ciò è di basilare importanza nei siti in Sudafrica e Swaziland presso cui si prevede la sperimentazione clinica con vaccini contro l'HIV/AIDS e, a questo proposito, nell'ambito di programmi co-finanziati dal MAE, dall'Unione Europea e dal Programma Nazionale AIDS, particolare attenzione è stata rivolta all'individuazione di siti per la conduzione di trial vaccinali e al trasferimento della tecnologia necessaria alla conduzione della sperimentazione (*Capacity Building*). Infine, il Reparto svolge attività di supporto continuativa al Centro Trasfusionale dell'Azienda Policlinico Umberto I per la diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV.

Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia

Il Reparto è organizzato in quattro Unità funzionali integrate (Infettività virale, Immunità umorale, Immunità naturale e acquisita cellulo-mediata, *Cross-Talk* sistema immune e vascolare) che svolgono studi di base nel campo dell'infettività di HIV, dell'immunità umorale, dell'immunità cellulo-mediata naturale e acquisita, e delle relazioni funzionali che intercorrono tra il sistema vascolare e il sistema immune nel corso dell'infezione da HIV e altri patogeni, quali i virus oncogeni associati ai tumori AIDS-relati, o in risposta ad immunogeni, quali antigeni di HIV/SIV. Sulla base di questi studi, il Reparto sviluppa nuovi immunogeni e nuove strategie di vaccinazione sistemica e mucosale contro l'HIV/AIDS, che vengono validati nei modelli dei primati non umani (Reparto 3) per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche innovative applicabili all'uomo. Il Reparto include il Core Lab di immunologia del Centro. In questo contesto, sviluppa, valida e attua saggi standardizzati per la caratterizzazione delle risposte umorali e delle risposte cellulari nel campo sia dell'immunità naturale che adattativa, *in vitro* ed *ex vivo*. Le principali attività del Reparto sono volte a determinare gli effetti di Tat e altre proteine regolatorie di HIV sulla infettività di HIV, sull'attività immunomodulatoria delle cellule dendritiche ed endoteliali, sul proteasoma e il processamento degli antigeni, a studiare le risposte innate e adattative cellulari in risposta all'infezione da HIV o ad antigeni di HIV/SIV, a sviluppare immunogeni di nuova concezione basati su Tat ed Env modificati, a determinare il

ruolo di Tat e altri geni regolatori di HIV nell'induzione/modulazione di risposte anticorpali neutralizzanti, nonché a sviluppare terapie innovative contro l'angiogenesi e i tumori associati e non all'infezione da HIV.

Reparto Patogenesi dei retrovirus

Il Reparto è organizzato in due Unità funzionali di ricerca, Retrovirologia molecolare e Retrovirologia applicata. L'attività dell'Unità di Retrovirologia molecolare è dedicata sostanzialmente allo studio dei meccanismi alla base della trasmissione cellula-cellula di HIV verso linfociti, macrofagi e cellule dendritiche. In particolare, gli studi sono rivolti alla messa a punto di strategie microbicide innovative in grado di bloccare la trasmissione orizzontale di HIV. Inoltre, la suddetta unità continua ad occuparsi dello studio del ruolo delle proteine regolatrici di HIV nei meccanismi della patogenesi AIDS, con particolare riguardo alle cellule del sistema nervoso

L'Unità di Retrovirologia applicata svolge ricerche volte allo sviluppo di virosomi a base retro- e lentivirale per il *delivery* di proteine in cellule bersaglio per nuovi approcci vaccinali. Queste strategie sono basate sull'uso di particelle lentivirali "vuote" capaci di colpire target cellulari specifici e in grado di incorporare alti livelli di proteine esogene come prodotto di fusione con un mutante della proteina Nef di HIV-1 isolato nel nostro laboratorio, sfruttando la capacità di questo mutante di incorporarsi ad alti livelli nelle particelle lentivirali.

Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani

Il Reparto affronta tematiche di ricerca di base, di patogenesi dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza delle Scimmie (*Simian Immunodeficiency Virus*, SIV) e virus chimerici SIV/HIV (SHIV) e di ricerca applicata sulla immunogenicità ed efficacia di nuovi approcci preventivi e terapeutici contro HIV/AIDS, che eventualmente saranno poi trasferiti per la loro applicabilità in trial clinici. In questo, il Reparto si avvale della notevole esperienza acquisita nel corso di decenni nell'applicazione e sviluppo del modello del primate non umano. Le attività del Reparto sono indirizzate a studi di patogenesi delle infezioni virali e retrovirali (studio dell'infettività e del tropismo virale, caratterizzazione di varianti virali emergenti nelle fasi precoci dell'infezione mucosale), studi delle interazioni ospite e virus, produzione e titolazione di stock di virus chimerici di SIV e di HIV (SHIV), generazione di nuovi SHIV di *clade* C e loro caratterizzazione molecolare e biologica *in vitro* e *in vivo*, conduzione di trial preclinici sia in animali di piccola taglia (topi, conigli), sia nel modello animale del primate non umano (immunogenicità ed efficacia). Più recentemente, il Reparto ha iniziato una serie di studi per verificare la possibilità di interventi di immunoprofilassi/antimicrobicidi basati sulla caratterizzazione di anticorpi antivirali prodotti *in vitro* da linee cellulari di origine B derivate da scimmie immunizzate.

Basandosi sulla propria pluriennale esperienza, il Reparto affronta anche tematiche associate alle infezioni e co-infezioni virali (EBV-*like* di scimmia) e retrovirali (*Type* D retrovirus) con SIV o SHIV nei modelli preclinici della scimmia e di piccoli animali.

Oltre allo sviluppo di nuove metodologie molecolari e biologiche intese a studiare aspetti dell'immunità acquisita e innata, in qualità di core lab di virologia, il Reparto sviluppa e standardizza metodiche finalizzate al rilevamento di virus in campioni biologici di scimmie (sangue e tessuti) con metodiche biologiche, molecolari e istologiche.

Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione)

Il Reparto è costituito da quattro Unità funzionali integrate: Laboratorio centralizzato di immunologia e virologia per le sperimentazioni cliniche (Unità ISS/IFO), *Clinical trial management*, Analisi e validazione dati, Validazione preclinica. Le attività del Reparto sono volte alla preparazione e alla conduzione di sperimentazioni cliniche dirette alla valutazione di candidati vaccinali innovativi per la prevenzione e la terapia dell'HIV/AIDS. In particolare le attività condotte includono:

- gli studi di tossicologia dei candidati vaccinali nei modelli animali;
- la preparazione della documentazione tecnico-scientifica relativa alla richiesta di approvazione all'uso nell'uomo di nuovi candidati vaccinali;
- la preparazione della documentazione necessaria per l'attivazione e la conduzione di trial clinici;
- la conduzione dei trial clinici, con attività di coordinamento e monitoraggio delle attività realizzate nei centri clinici anche attraverso la collaborazione con una *Contract Research Organization* (CRO);
- la realizzazione di test immunologici e virologici nelle fasi di pre-screening, trattamento e follow-up dei volontari arruolati nelle sperimentazioni cliniche (core lab);
- la standardizzazione e la validazione di test immunologici specifici (core lab);
- l'analisi statistica dei dati, durante e a conclusione dello studio;
- la preparazione di specifiche relazioni tecniche di sicurezza e documentazione finale relativa alle sperimentazioni cliniche condotte.

CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA, SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) si caratterizza e qualifica per l'approccio disciplinare e l'applicazione ad argomenti di salute rilevanti per la popolazione italiana. Questa ultima caratteristica rende conto dell'ampia varietà di temi affrontati e di attività condotte.

Il Centro opera attraverso l'integrazione di attività di servizio e di ricerca epidemiologica applicata nella sanità pubblica, con speciale attenzione a fornire risposte ai problemi scientifici dell'SSN, del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'AIFA, degli Assessorati Regionali alla Salute e delle Aziende Sanitarie, contribuendo a integrare le informazioni sanitarie disponibili potenziando la conoscenza epidemiologica.

È da sottolineare l'elevato grado di interazione presente tra il CNESPS e le strutture territoriali, oltre che centrali, dell'SSN dovuta allo svolgimento di attività di ricerca e servizio in molti ambiti di competenza dei Dipartimenti di Prevenzione delle Regioni e Province autonome e che i tre settori di attività che caratterizzano il CNESPS quali l'epidemiologia, la sorveglianza e la promozione della salute per definizione richiedono studi di popolazione e quindi la collaborazione degli operatori di strutture territoriali. È da menzionare in questo contesto l'accordo quadro che il CNESPS nel 2005 ha stilato con CCM la cui direzione operativa è presso la Direzione della Prevenzione del Ministero della Salute. Inoltre il CNESPS nel 2006 ha anche sottoscritto un accordo quadro con le Regioni e Pubblica Amministrazione per collaborazione in ambito di prevenzione su temi di comune interesse.

È stato stipulato anche un accordo di collaborazione con la Sanità Militare per l'addestramento di personale dell'Osservatorio Epidemiologico Militare di recente costituzione e la conduzione di studi epidemiologici in collaborazione.

L'attività scientifica del Centro viene condotta in nove Reparti tematici, un Ufficio di Statistica (interlocutore ufficiale del Sistema Statistico Nazionale), una Unità di Formazione e Comunicazione e il Registro di Procreazione Medicalmente Assistita (quest'ultima è stata organizzata nel 2006 come una unità indipendente). La gestione delle attività amministrative e di supporto tecnico alla ricerca e sorveglianza viene condotta da varie segreterie dedicate (amministrativa per contratti, convenzioni e acquisti, per la gestione del personale, per le missioni, per la documentazione, per il supporto editoriale grafico) collocate presso la Direzione in collaborazione con le segreterie dei singoli Reparti e gruppi di attività.

Il Centro è articolato nelle seguenti strutture:

- Direzione, Unità di Formazione e comunicazione e Segreterie.
- Centro operativo Registro nazionale PMA
- Reparto Epidemiologia clinica e linee guida
- Reparto Epidemiologia dei tumori
- Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari
- Reparto Epidemiologia delle Malattie infettive
- Reparto Epidemiologia genetica
- Reparto Farmacoepidemiologia
- Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva
- Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti
- Reparto Salute mentale
- Ufficio di Statistica.

La maggior parte delle attività vengono condotte su finanziamenti a progetti o su convenzioni i cui committenti principali sono istituzioni europee, altre istituzioni internazionali, Regioni, Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Gran parte delle attività così commissionate prevedono e richiedono il supporto di personale aggiuntivo a progetto, essenziale per il mantenimento degli impegni presi. Le convenzioni e gli accordi di collaborazione così stipulati comportano una notevole mole di attività amministrativo-gestionale espletata nel Centro.

Oltre alle attività previste da progetti pluriennali vengono condotte attività di consulenza e avvio di rilevazioni *ad hoc* in risposta a richieste provenienti dall'SSN. Tale tipo di attività è documentata nel consistente elenco di occasioni nazionali e internazionali in cui il personale del Centro è chiamato ad agire come consulente o esperto.

Il CNESPS svolge da anni attività di formazione rivolta al personale dell'SSN sia con corsi brevi di tipo frontale nelle propria sede che nelle Regioni che ne fanno richiesta.

Alcuni Reparti hanno realizzato corsi *ad hoc*, altri hanno unito le loro competenze per creare corsi che avessero un approccio multidisciplinare. Al personale di ruolo dei Servizi Sanitari Regionali (SSR), inoltre, è riservato l'accesso ad un programma di addestramento in epidemiologia applicata per la durata di due anni con conseguimento di un Master Universitario di II livello della Università di Tor Vergata in Roma. Nel 2007 è stato avviato un ulteriore corso di Master Universitario dell'Università Tor Vergata, dal titolo Sorveglianza e Management Sanitario.

Il Centro interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali la WHO e le istituzioni statunitensi (CDC, NIH), con l'Unione Europea (DGSANCO, DG *Research*, EMEA, ECDC).

Resoconto attività 2008

L'attività svolta dal Centro si è così articolata:

– *Direzione, Unità di Formazione e comunicazione e Segreterie*

- *Direzione*

  Le attività della Direzione sono state orientate al coordinamento e al supporto delle attività dei singoli Reparti e Unità operative. In particolare, si è promossa la sinergia tra i vari gruppi di lavoro, la redazione dell'offerta annuale di corsi, convegni e Master. Le attività della Direzione si riassumono di seguito:

  - Sono stati espletati nove Consigli di Centro.
  - È stata stipulata una convenzione con la Sanità Militare per il supporto e l'addestramento del personale dell'Osservatorio Epidemiologico Militare e per la messa a punto di un Registro Tumori Militare.
  - Nella Direzione le attività scientifiche sono state condotte dal Direttore, su progetti di cui mantiene la responsabilità scientifica (Progetto europeo VENICE, Progetto Europeo Polymod, Programma Europeo di *Twinning* con la Polonia, Studio PreGio per l'introduzione della vaccinazione HPV, Sorveglianza Epidemiologica dell'Influenza, Sorveglianza Passi) e dal Centro per la Procreazione Medico Assistita (vedi dopo) e dalla Unità di Formazione e Comunicazione (vedi dopo).
  - Inoltre il Direttore ha partecipato come membro a varie Commissioni nazionali, ai lavori dell'EMEA, come membro del *Vaccine Working Party* ed esperto nazionale

ai lavori dello *European* CDC come membro dell'*Advisory Forum* e come membro del *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) della WHO.

- Tra le attività congressuali è da segnalare l'organizzazione annuale del Convegno di Primavera dell'Associazione Italiana di Epidemiologia.
- La Direzione ha promosso anche la valorizzazione delle risorse umane presenti nel Centro con l'offerta estesa di corsi in lingua inglese a vari livelli.
- Presso le segreterie di Direzione vengono svolte le attività amministrative a supporto della stipula di convenzioni e accordi di collaborazione (nel 2008 risultano attive 137 convenzioni), di liquidazione delle missione (nel 2008 sono state effettuate circa 920 missioni) dei mandati di pagamento per spese di funzionamento e per risorse umane aggiuntive.
- Presso la Direzione è disponibile anche un servizio documentazione e un servizio grafico che hanno collaborato con i ricercatori nella preparazione di materiale documentale, nella registrazione delle pubblicazioni e relative autorizzazioni (nel 2008 340 pubblicazioni) e di materiale divulgativo (poster e locandine eventi).

- *Unità Formazione e comunicazione*

  Tra le sue attività:

  - Tra i Reparti e l'Unità dedicata (UFC), sono stati effettuati nel CNESPS 26 corsi per gli operatori dell'SSN.
  - Redazione del Bollettino Epidemiologico Nazionale come inserto del mensile Notiziario ISS (dieci numeri nel 2008 con la pubblicazione di 20 articoli) e la redazione scientifica del sito Epicentro aggiornato con nuove notizie e report 48 volte nel 2008.
  - In collaborazione con l'Università Tor Vergata sono stati organizzati e realizzati per il 2008 due Master di secondo livello: in Epidemiologia Applicata (PROFEA) e in Sorveglianza Epidemiologica e Management sanitario (associato alla Sorveglianza PASSI).
  - In occasione di un corso sull'Epidemiologia Applicata per i professionisti dell'SSN, è stata organizzata con gli operatori dell'ASL un'indagine sulla qualità della vita delle persone con 65 e più anni della provincia di Terni.
  - In collaborazione con il Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva si è realizzata la formazione a cascata offerta ai referenti di ASL e agli operatori sanitari per l'avvio delle indagini del progetto di sorveglianza sugli stili di vita e i comportamenti salutari dell'età evolutiva (6-15 anni) – OKkio alla SALUTE.
  - Si è fornito supporto, a richiesta, agli operatori sanitari dei servizi di prevenzione delle Regioni, Pubblica Amministrazione (PA) e ASL per la revisione scientifica di protocolli di studio e resoconti di studi.

- *Centro operativo Registro nazionale PMA*

  Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni.

  Portata a termine raccolta obbligatoria dei dati relativi all'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2007.

  La raccolta dati è stata eseguita attraverso il sito web del Registro nazionale, www.iss.it/rpma, attraverso l'area riservata per i centri autorizzati e registrati. Inoltre, le procedure di raccolta, analisi, audit e monitoraggio sono state valutate positivamente dal prof. Karl Nygren, ex *chairman* dello *European IVF Monitoring Consortium* (EIM), il Registro europeo della PMA.

Preparata entro il 28 febbraio la relazione al Ministro della Salute come previsto dalla Legge 40/2004.

Sono state implementate le variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2007.

Ampliata nel sito web del Registro, www.iss.it/rpma, la sezione dedicata alla conservazione e alla difesa della fertilità. Ampliato, sempre nel sito web, lo spazio dedicato al pubblico relativo alla salute riproduttiva:

- prevenzione dell'infertilità
- aspetti psicologici e sociologici dell'infertilità
- descrizione di un percorso di PMA

Avviati i seguenti progetti di ricerca :

- realizzazione del progetto "mantenere e tutelare la salute sessuale e riproduttiva" rivolta ai giovani in collaborazione con gli operatori dei consultori Regione Toscana, Emilia Romagna, Campania, Sicilia e Liguria;
- studio sull'incidenza delle coppie italiane che si rivolgono a centri esteri per l'applicazione di tecniche di PMA;
- studio clinico multicentrico sulla crioconservazione di ovociti;
- conservazione della fertilità in pazienti oncologici;
- studio sui cicli singoli di trattamento da tecniche di PMA e sui nati da tali tecniche;
- creare e comunicare cultura riproduttiva: azioni informative e preventive dell'infertilità della popolazione giovanile italiana;
- studio sulla qualità dei gameti.

Avviata e conclusa una campagna di informazione sui temi della prevenzione dell'infertilità/sterilità.

– *Reparto Epidemiologia clinica e linee guida*

Le attività svolte nel corso del 2008 hanno incluso le seguenti aree di ricerca:

- aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite A in Italia;
- storia naturale dell'epatite C: ruolo della variabilità virale e della risposta immune;
- Studio di prevalenza di HBsAg nelle gestanti: reclutamento, raccolta dati;
- Studio sulle caratteristiche cliniche del portatore cronico del virus B in Italia;
- studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 16 anni dalla somministrazione: reclutamento popolazione, raccolta dati e campioni biologici;
- studio sulle caratteristiche cliniche e virologiche delle nuove infezioni da virus dell'epatite virale B (*Hepatitis B virus*, HBV) in Italia;
- indagine epidemiologico-molecolare di un'epidemia da epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV) in un'unità di dialisi;
- studio del ruolo di HCV e HBV nelle emolinfopatie (progetto oncologia): raccolta dati e campioni;
- studio d'incidenza dell'infezione da HCV tra i tossicodipendenti afferenti ai Servizi per le Tossicodipendenze (SerT). Raccolta campioni e dati;
- studio *Clinical trial on nutritional supplement* (CTNS) riguardante l'effetto di integratori dietetici ad azione antiossidante sulle opacità del cristallino, e la sua funzionalità visiva;
- stesura del protocollo per il progetto *Cardiovascular risks, metabolic syndrome, liver and autoimmune disease* (CA.ME.LI.A 1) ;
- raccolta dati per il Progetto *Metabolic alterations in Reggio Calabria adolescents* (M.A.RE.A.).

Nell'ambito della convenzione tra l'Istituto e il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (Sistema nazionale di Verifica e controllo dell'Assistenza Sanitaria), si sono realizzate le seguenti attività:

- elaborazione e aggiornamento di linee guida, di documenti di revisione rapida e celebrazione di Conferenze di Consenso:
  - *Linee guida*:
    - Appropriatezza e sicurezza degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia (pubblicata).
    - Antibioticoprofilassi perioperatoria nell'adulto (pubblicata).
    - La gestione della sindrome influenzale (pubblicata).
    - Diagnostica per immagini delle lesioni focali epatiche (pubblicata).
    - La prevenzione delle infezioni da catetere venoso centrale.
    - La gravidanza fisiologica (in corso).
    - Impiego delle tecniche di *imaging* nella diagnostica delle demenze.
    - Il taglio cesareo (in corso).
  - *Conferenze di consenso:*
    - Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estroprogestinici in età fertile (celebrata).
    - Quale informazione alla donna sulla Terapia ormonale sostitutiva (TOS) (celebrata).
    - Lavori preliminari per la produzione di un documento di consenso su diagnosi e cura dei disturbi specifici dell'apprendimento.
  - *Documenti di revisione rapida:*
    - Scelta del trapianto nella chirurgia del legamento crociato anteriore.
    - Accordo tra ISS e Società italiana di pediatria per l'elaborazione di linee guida in ambito pediatrico.
  - *Partecipazione a progetti:*
    - Progetto CoCanCPG finanziato dall'Unione Europea.
  - *Corsi, convegni, workshop:*
    - Corso di base di epidemiologia
    - Corso di epidemiologia clinica
    - Corso avanzato di epidemiologia
    - Corso per valutatori della letteratura scientifica
    - Corso di etica della ricerca scientifica: studi clinici, di popolazione, genetici
    - Corso di epidemiologia in convenzione con l'università di Tor Vergata
    - Convegno: ricerca biomedica indipendente in Italia: l'esperienza in corso nella Provincia di Reggio Calabria
    - Convegno: Contaminazioni – Dialogo sull'organizzazione dei sistemi umani
    - Presentazione della linea guida "La gestione della sindrome influenzale. Ministero del welfare. Una *road map* per le Regioni e le PA".

– *Reparto Epidemiologia dei tumori*

È stata completata l'analisi dei dati e la stesura degli articoli che riportano i principali risultati dello studio di sopravvivenza per tumore in Europa (EUROCARE-4). Gli articoli saranno pubblicati in un numero monografico (vol. 45 n. 6) della rivista *European Journal of Cancer*.

Il progetto HAEMACARE si è concluso a novembre 2008 con un meeting organizzato ad Helsinki (Finlandia). Sono state completate le analisi di incidenza, sopravvivenza e

prevalenza per i tumori ematologici in Europa (periodo di diagnosi 1995-2002), definiti sulla base della classificazione internazionale delle malattie (ICD), terza revisione.
Le attività dello studio europeo sui tumori rari (RARECARE) sono regolarmente proseguite con la definizione della lista completa dei tumori rari (250 entità definite in base a sede di occorrenza e caratteristiche morfologiche) e con la stima dei relativi indicatori di incidenza, prevalenza e sopravvivenza.
Per il progetto ACC-RETE di Alleanza Contro il Cancro, il Reparto è responsabile del coordinamento del progetto e dell'implementazione del supporto informatico della banca dati dei Registri tumori italiani. Sono state sviluppate le procedure per la raccolta e la validazione centralizzate dei dati dei Registri. Si è concluso lo studio pilota per la raccolta di informazioni diagnostico-cliniche dei casi incidenti da parte dei Registri tumori. Sono state aggiornate al 2015 le stime nazionali e regionali di incidenza e prevalenza dei tumori dello stomaco e del polmone.
Sono iniziate le attività previste dal progetto *Identifying priority actions for rehabilitation of cancer survivors*, nell'ambito del Progetto integrato Oncologia *Rehabilitation Models for Cancer Survivors*. Il Reparto ha svolto essenzialmente un ruolo di coordinamento delle diverse attività in carico ad altre strutture.
Per il progetto SIGNUM si è completata la centralizzazione di tutti i dati e sono state fatte le analisi preliminari dei dati relativi ai campioni biologici dei militari in missione in Iraq.
L'attività inerente al progetto "Sorveglianza epidemiologica dei tumori nella popolazione militare impegnata in Bosnia e Kosovo" è proseguita con il lavoro di sistemazione e validazione del database della coorte di militari, preliminare all'avvio degli studi sulla mortalità e l'incidenza di tumori. Sono proseguite le attività di supporto alla realizzazione del Registro tumori militare.
L'attività di collaborazione allo studio internazionale INTERPHONE ha dato luogo alla pubblicazione di due articoli su: i) validazione delle storie d'uso del cellulare raccolte all'intervista con dati di traffico forniti dagli operatori di rete; ii) stima dell'impatto di *bias* di selezione sui risultati mediante analisi di un questionario per non rispondenti e simulazioni.
Per quanto riguarda il progetto SETIL, nel corso del 2008 è stato effettuato il controllo di qualità sui file derivanti dal *merge* dei seguenti dati sui bambini eleggibili per lo studio: i) dati demografici e diagnostici; ii) stato di partecipazione o meno ai diversi moduli del protocollo (campionamenti personali di aria in zona respiratoria, campionamenti atmosferici in prossimità dell'abitazione, raccolta di campioni di urina); iii) risultati delle determinazioni chimiche di benzene, toluene, xileni ed etilbenzene nei campioni di aria personali e *outdoor*; iv) dosaggio delle concentrazioni urinarie di metaboliti del benzene e cotinina. È stata, inoltre, pianificata in dettaglio la strategia di analisi statistica dei risultati e sono state avviate le analisi descrittive preliminari.
Nell'ambito delle attività connesse al Progetto CAMELET è stato aperto il sito "Campi elletromagnetici e salute" sul portale dell'Istituto (http://www.iss.it/elet/).
Collaborazione con l'Università di Roma Tor Vergata (Dipartimento di Economia e Istituzioni) ad uno studio sulla dinamica del benessere in Italia nel periodo 1861-2011, con particolare attenzione agli aspetti distributivi. La salute è una delle dimensioni del benessere presa in considerazione. Il 4 luglio 2008 si è svolto il primo workshop descrittivo delle attività già svolte e programmate.

– *Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari*
Il Reparto è impegnato sulle attività di formazione, promozione della salute, valutazione dei fattori di rischio, delle condizioni a rischio, delle malattie cardio-cerebrovascolari e

sullo sviluppo di indicatori di esito per le procedure diagnostico-terapeutiche nell'ambito delle patologie cardio-cerebrovascolari. In particolare:

- sono stati formati 706 medici di medicina generale (MMG) con corsi residenziali sull'uso e applicazione della carta del rischio cardio-cerebrovascolare previsti nel piano nazionale di formazione;
- è stato aggiornato il sito www.cuore.iss.it e il software cuore.exe per la valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto;
- è stato costruito il sito web in cui confluiscono i dati raccolti dai MMG sui fattori di rischio cardiovascolare e la valutazione del rischio cardiovascolare (http://cuore-iss.cineca.it);
- è iniziata l'attività di *Health Examination Survey* su campioni di popolazione generale; 1.750 individui sono stati esaminati nelle regioni Friuli-Venezia Giulia, Molise, Sicilia ed Emilia Romagna; gli esami a cui viene sottoposta la popolazione includono misure antropometriche, ECG, densitometria ossea, spirometria, misurazione del monossido di carbonio, assetto lipidico, urine delle 24 ore; campioni biologici vengono conservati a bassa temperatura; vengono raccolte informazioni su abitudini alimentari e stili di vita;
- sono state coordinate le attività del Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari su otto aree rappresentative del Paese con la preparazione di software per la stima degli eventi correnti e per le procedure di validazione degli eventi sospetti;
- è stato stimato, attraverso l'applicazione del modello IMPACT, il trend in discesa della mortalità per cardiopatia coronarica dal 1980 al 2000, utilizzando i dati di mortalità, diagnosi di dimissione ospedaliera, incidenza, prevalenza delle malattie cardiovascolari, dei fattori di rischio e delle prescrizioni farmaceutiche;
- è proseguito il follow-up delle coorti arruolate negli studi longitudinali del progetto CUORE per la mortalità totale e specifica per causa e per gli eventi coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali, finalizzato all'aggiornamento della carta del rischio;
- sono state completate le attività previste nel Progetto Mattoni dell'SSN – Misura dell'Outcome;
- sono state centralizzate le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) delle cinque Regioni che partecipano al gruppo di lavoro del Progetto Mattoni, realizzate le procedure di *record linkage* tra SDO e i quattro studi di valutazione degli esiti e realizzate le attività di controllo di qualità dei progetti OSCAR – *Outcome Survey* sui Centri che eseguono angioplastiche coronariche, RISC-2 – Registro Italiano dello Stenting Carotideo, IN-ACS Outcome (*Italian Network – Acute Coronary Syndromes*); BYPASS – Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle cardiochirurgie italiane;
- è stato aggiornato il sito web http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/ sia per la raccolta dati del progetto BYPASS che per la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi relative a studi di valutazione degli esiti;
- è stato avviato il progetto "Valutazione degli esiti per promuovere il miglioramento dell'efficacia nell'erogazione delle prestazioni ricomprese nei LEA" e il progetto "Sviluppo e produzione di indicatori di esito per SIVeAS". Le attività previste nei due progetti sono state accumunate nel Programma unico PROGRESSI (PROGRamma ESiti per SIVEAS e LEA).

Il Reparto cura il mantenimento della Banca Biologica del CNESPS.

– *Reparto Epidemiologia delle malattie infettive*
Le attività svolte nel corso del 2008 hanno incluso le seguenti aree di ricerca:
- studi di impatto delle malattie infettive sulla popolazione (malattie batteriche invasive, legionellosi, sindromi influenzali e tossinfezioni alimentari);
- studi epidemiologici sulle malattie prevenibili da vaccino, sulle coperture vaccinali e l'accettabilità nuovi vaccini (attività correlate al Piano Nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita; indagine nazionale ICONA in bambini e adolescenti; progetto PreGio su HPV; indagine sulla copertura e accettabilità della vaccinazione antinfluenzale);
- modelli matematici per valutare la diffusione di alcune malattie infettive e l'impatto di interventi di prevenzione (progetto europeo Polymod; progetto EPICO; progetto europeo FLUMODCONT);
- coordinamento di sistemi informativi sperimentali per le malattie infettive (Simiweb e Micronet) e di sistemi speciali di sorveglianza nazionali: sindrome influenzale (INFLUNET); infezioni da VTEC, salmonella e altri batteri enteropatogeni (ENTERNET-ITALIA); legionellosi; meningiti batteriche e malattie batteriche invasive da meningococco, emofilo, pneumococco; malattie pediatriche prevenibili da vaccino (SPES); resistenza agli antibiotici (AR-ISS); morbillo; rosolia in gravidanza e rosolia congenita;
- partecipazione a reti di sorveglianza europee: antibiotico resistenza EARSS; malattie prevenibili da vaccino EUVAC-NET; malattie batteriche invasive da meningococco, emofilo e pneumococco – Network europeo ECDC; infezioni da Salmonella e da *E. coli* ENTER-NET; legionellosi associata ai viaggi EWGLI-NET; influenza stagionale EISS; difterite DIP-NET; consumo antibiotici ESAC.
- progetto sulle iniziative di comunicazione a sostegno degli obiettivi del programma "Guadagnare Salute" DPCM 04/05/2007 n. 19;
- indagini di campo di eventi epidemici a livello nazionale e internazionale;
- coordinamento della rete europea per le vaccinazione (progetto VENICE) e della rete di epidemiologi delle malattie infettive nell'area dei Balcani e del Mediterraneo (progetto EpiSouth e progetto EpiMed);
- epidemiologia delle malattie infettive in Uganda (HIV in età fertile e prevenzione della trasmissione post-natale; profilo epidemiologico della popolazione);
- addestramento di un epidemiologo francese per due anni nell'ambito del programma EPIET, docenze universitarie e corsi di formazione nazionali e internazionali, creazione di un sistema di *e-learning* per il supporto alle attività di controllo delle malattie infettive in Polonia;
- sono stati inoltre forniti contributi tecnico-scientifici alla redazione del sito Epicentro, al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, alle autorità sanitarie locali e regionali e alle agenzie europee e delle Nazioni Unite.

– *Reparto Epidemiologia genetica*
- Invecchiamento
Nell'ambito del progetto europeo *Genetics of Healthy Aging*, di cui si è conclusa la fase di arruolamento, sono stati presentati i risultati preliminari dell'analisi di *linkage* sulle famiglie longeve. È terminato lo studio dell'ereditabilità dei disturbi cognitivi nell'anziano e i risultati sono stati pubblicati.
- Disturbi respiratori e allergici
Sono stati pubblicati i risultati di uno studio su asma e rinite allergica primaverile che ha consentito di stimare, nella popolazione di bambini e adolescenti, l'ereditabilità delle due patologie e la loro correlazione genetica.

Nello stesso ambito di ricerca, finanziato dal Programma strategico "Ambiente" del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, è stato avviato un nuovo arruolamento di coorti di gemelli in tre città target: Milano, Roma e Palermo.

- Malattie autoimmuni
  È in fase di completamento lo studio per stimare l'ereditabilità del diabete di tipo 1 (T1DM). Hanno partecipato 40 centri diabetologici che hanno permesso l'identificazione di oltre 80 coppie di gemelli, 55 delle quali sono state arruolate allo studio e hanno in gran parte acconsentito al *biobanking* del DNA. Continua l'identificazione di gemelli con malattie infiammatorie croniche dell'intestino in collaborazione con l'*Italian Group for IBD* (IG-IBD).

- Genetica del comportamento e psichiatria genetica
  È stato condotto, su un campione di circa 400 coppie di gemelli giovani adulti, il primo studio finalizzato a quantificare la correlazione genetica tra i principali determinanti del benessere psicologico, e cioè l'autostima, la soddisfazione di vita e l'ottimismo (in corso di stampa). Inoltre, sullo stesso campione sono state analizzate le caratteristiche dell'attaccamento alle figure genitoriali (sottomesso) nonché i tratti di tipo psicotico e ossessivo, nell'ambito di un progetto più ampio sulla prevenzione delle psicosi maggiori (in revisione).

- Malattie della tiroide
  È proseguita l'attività di sorveglianza e ricerca relativa all'ipotiroidismo congenito: sono state realizzate nuove mappe per la determinazione delle zone a carenza iodica, caratterizzati i casi *small for gestational age* e da gravidanza multipla, avviati studi per la ricerca di *cluster* spaziali di IC e correlazioni geografiche con le malformazioni congenite. In relazione all'esposizioni a interferenti endocrini e patologie della tiroide sono stati condotti due studi su lavoratori agricoli (area di Maddaloni; area del Chianti e Bolzano).

- Malattie rare (accordo USA-ISS)
  È in fase di completamento lo studio sulla sclerosi laterale amiotrofica in coorti di gemelli identificate su base di popolazione (identificate 49 coppie di gemelli).
  È stato avviato lo studio per la determinazione dei fattori di rischio per i disturbi neuropsichici minori in bambini con ipotiroidismo congenito e quello su assunzione di acido folico e rischio di gravidanza gemellare (arruolate circa 200 mamme di gemelli e 400 mamme di non gemelli e raccolti 173 campioni di saliva per l'estrazione del DNA).

- Oncologia
  Nell'ambito del progetto strategico sull'oncologia del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, è stata individuata la popolazione gemellare su cui stimare la ereditabilità della sensibilità individuale (possibile *marker* genetico di suscettibilità al tumore) a differenti agenti mutageni ambientali noti.

- Neonatologia
  Sono state formulate le procedure operative relative all'arruolamento di una coorte di nuovi nati da gravidanze gemellari, e sono stati individuati i due centri pilota in cui verrà messo a punto lo studio.

- Etica della ricerca e privacy
  Il Reparto è stato impegnato in attività di consulenza per la messa a punto di strumenti etico-legali per la conduzione di studi epidemiologici condotti da altri Reparti del

CNESPS. Ha inoltre offerto consulenza alla Presidenza del Consiglio dei Ministri riguardo l'implementazione di banche biologiche per finalità di ricerca.

- *Reparto Farmacoepidemiologia*
  Nel 2008 sono state condotte attività sulla farmaco-utilizzazione con analisi sia nazionali – Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali – sia regionali con l'obiettivo generale di promuovere l'appropriatezza della prescrizione farmaceutica e di migliorare le conoscenze relative al profilo di beneficio/rischio dei farmaci. Nel corso del 2008 sono state completate le attività preparatorie allo studio sperimentale AdCare. Sono stati definiti i documenti di indirizzo sui requisiti clinico-organizzativi e sui sistemi informativi per la gestione integrata del diabete (Progetto IGEA).

- *Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva*
  Proseguimento del progetto "Sistema di indagini sui rischi comportamentali in età 6-17 anni", in particolare delle attività denominate "OKkio alla SALUTE" (raccolta dati su obesità nei bambini delle scuole primarie).
  Partecipazione al progetto europeo *WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative.*
  Proseguimento del progetto "Il percorso nascita: promozione e assistenza valutazione della qualità di modelli operativi", in particolare conduzione di un'indagine sul percorso nascita tra le donne immigrate e assistenza alle ASL aderenti per la progettazione secondo il modello del Progetto Obiettivo Materno Infantile (POMI) e messa a punto degli strumenti, anche informatici, per la valutazione di *outcome.*
  In collaborazione con il Reparto di Malattie infettive e il Reparto di Epidemiologia dei tumori, avvio del progetto PreGio (valutazione vaccinazione contro l'HPV), in particolare conduzione di tre studi.
  Gestione del Sistema di sorveglianza epidemiologica sull'Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) e predisposizione della relazione del Ministro della Salute sull'applicazione della legge 194/1978 per gli anni 2006 (dati definitivi) e 2007 (dati preliminari), in collaborazione con il Ministero della Salute.
  Realizzazione di indagini campionarie relative all'allattamento al seno e all'anestesia epidurale.
  In collaborazione con il Sistema Nazionale Linee Guida dell'ISS (SNLG/ISS), organizzazione e celebrazione della *Consensus Conference* sulla terapia ormonale sostitutiva in menopausa e pubblicazione delle raccomandazioni finali.
  Conclusione dell'indagine campionaria sulla menopausa e l'uso della terapia ormonale sostitutiva con stesura del rapporto finale.
  Partecipazione al progetto europeo *The State of Reproductive Health and Infertility in the European Union.*
  Coordinamento delle attività per la stesura della Linea Guida sul Taglio Cesareo nell'ambito dell'SNLG/ISS.
  Partecipazione alle attività per la stesura della Linea Guida sull'assistenza alla gravidanza fisiologica nell'ambito dell'SNLG/ISS.
  In collaborazione con l'SNLG, Partecipasalute e Zadig stesura del progetto: "Valutazione di impatto di interventi rivolti ai cittadini e agli operatori sanitari per l'uso appropriato di farmaci: il caso della Terapia Ormonale Sostitutiva alla luce della recente Conferenza di Consenso".
  Avvio del progetto per la prevenzione della mortalità e morbosità materna, con studi di *record linkage.*

Avvio delle attività dell'unità operativa "Implementazione della rete informativa OSI relativa all'assistenza sanitaria di primo livello agli immigrati temporaneamente presenti" all'interno del progetto "Migrazione e Salute" coordinato dal Dipartimento MIPI dell'ISS.
Partecipazione al progetto "Sperimentazione di un intervento di assistenza domiciliare *post-partum* per le donne immigrate" coordinato dalla Regione Lazio.
Promozione dell'utilizzo dell'acido folico in fase preconcezionale, con partecipazione al progetto "*Neural tube defects and folic acid*".
Analisi conclusive del fenomeno delle IVG nella Regione Puglia.

– *Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti*
Nel Reparto sono riconoscibili diversi filoni di attività:

- Alcol
  Attività formali e governative dell'Osservatorio Nazionale Alcol e del Centro della WHO (*WHO Collaborating Centre for Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-related harm*) come *focal point* di raccordo, su nomina rispettivamente nazionale e internazionale-europea della WHO, riguardo al ruolo in ISS su ricerca, formazione, e promozione della salute inerenti le tematiche alcolcorrelate, epidemiologiche e di salute pubblica.
  Tra le principali attività svolte nel 2008 del *WHO Collaborating Centre* si segnalano:
  - organismo esperto nella *WHO Tecnical Consultation on assessment of prevention and treatment systems for substance use disorders*"
  - organismo esperto di riferimento internazionale per la WHO di Ginevra per le tossicodipendenze attraverso il *Working Group* "*Assessment of prevention and treatment systems for substance use disorders*";
  - organismo esperto di riferimento istituzionale per la Presidenza del Consiglio e per il Dipartimento Antidroga per le tossicodipendenze in qualità di membro su nomina governativa della Consulta Nazionale Tossicodipendenze;
  - organismo esperto di riferimento governativo per le consultazioni ufficiali della WHO di Ginevra nel *panel* internazionale "*Stakeholders on health problems related to alcohol consumption*";
  - rappresentante governativo e *National Counterpart* nel Network per l'implementazione della *Framework on Alcohol policy in the European Region*;
  - rappresentante governativo su nomina del Ministro ed esperto nazionale sulla tematica *Alcohol Policy* nelle sedi di Copenaghen e Ginevra;
  - organismo esperto di riferimento per la Consulta Nazionale Alcol in qualità di membro della Consulta Nazionale Alcol (Legge 125/20019);
  - organismo esperto di riferimento istituzionale nell'ambito del Gruppo tecnico-scientifico della XII Commissione del Senato sulla Salute mentale (revisione Legge Basaglia).

  I numerosi progetti nazionali ed europei, tra cui VINTAGE, PHEPA, AMPHORA sono trattati nella sezione specifica della relazione.

- Invecchiamento
  Nel corso del 2008 le attività europee ERA-AGE sono state rivolte alla disseminazione dei report nazionali riguardanti le buone pratiche relative alla ricerca e al finanziamento sull'invecchiamento in Europa attraverso la rilevazione dei progetti di ricerca nazionali finanziati nel periodo 1994-2004. I risultati sono stati pubblicati a livello europeo nell'ERA AGE RESEARCH DATABASE insieme al *National*

Coordinator Report "Findings from the Data Gathering on Aging Research Programmes".

Progetti IPREA e ILSA. Sono state oggetto di aggiornamento e revisione periodica i database centralizzati per le elaborazioni previste dal Progetto *Italian Project on Alzheimer Disease* (IPREA), il database affianca quello dello studio ILSA per il quale è stato creato un nuovo software specifico per la valutazione della coorte storica esaminata attraverso i vari screening longitudinali.

Le attività di valutazione della qualità dei servizi e modelli di continuità assistenziale per l'anziano svolte attraverso le circa 120 unità operative del Progetto ULISSE sono giunte a compimento nel 2007 e nel 2008 sono state accorpate tutte le informazioni relative ai differenti database su cui sono state avviate nel 2008 elaborazioni dedicate.

- Monitoraggio per indicatori

  Progetto *European Community Health Indicators and Monitoring* (ECHIM): le attività sono state rivolte al completamento dei *Country Report* degli Stati membri della UE basati sulla rilevazione dei dati sottesi agli indicatori ECHIM. È stata implementata la metodologia sottesa alla *survey* europea attuata con le controparti governative di 32 Stati membri. È stato prodotto un report nazionale e un report europeo pubblicati sul sito www.echim.org e della Commissione Europea i cui risultati saranno oggetto di implementazione nazionale attraverso il Progetto SIVEAS.

  Nell'ambito del Sistema Nazionale di Verifica e controllo dell'Assistenza Sanitaria (SIVeAS) sono stati formalizzati nel 2008 due nuovi progetti.

  Validazione europea indicatori della qualità dell'assistenza: il progetto è finalizzato alla validazione comunitaria degli indicatori nazionali LEA, in particolare quelli inerenti la qualità dell'assistenza erogata dai servizi sanitari. Sono state avviate le attività preliminari programmate tramite la verifica e la valutazione delle fonti disponibili.

  Strumenti flessibili basati sull'evidenza per la determinazione delle priorità sanitarie: il progetto è finalizzato a facilitare i decisori pubblici nello stabilire le priorità della programmazione sanitaria, mediante un approccio basato sull'evidenza. Sono state avviate le attività relative a: preselezione di una lista allargata di patologie e di fattori di rischio da prendere in considerazione per la determinazione delle priorità; creazione di un database multidimensionale con particolare riferimento alle patologie della lista.

- Determinanti ambientali

  In riferimento al DL.vo 194/1995 in materia di immissione in commercio di prodotti fitosanitari e del DL.vo n. 174/2000 per il controllo dei biocidi immessi sul mercato, è stato mantenuto il Sistema Nazionale di Sorveglianza delle Intossicazioni da Antiparassitari (SIAcA), procedendo alla revisione e alla classificazione delle segnalazioni inviate da Regioni, ASL e Centri Antiveleni nel 2007 e avviando l'acquisizione dei dati del 2008; in attuazione della raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea n. 2007/C 164/01 che prevede l'utilizzo dei dati esistenti in materia di infortuni e lo sviluppo di sistemi di sorveglianza atti a fornire informazioni comparabili, monitorare l'evoluzione dei rischi di infortunio e fornire informazioni sulla necessità di azioni relative alla sicurezza dei prodotti e dei servizi, in riferimento all'Accordo tra Stato, Regioni e Province Autonome del 28 febbraio 2008 per la definizione di attività e di requisiti basilari di funzionamento dei Centri Antiveleni, in riferimento alla Legge 3 dicembre 1999 n. 493 che istituisce presso l'ISS il Sistema Informativo Nazionale Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA) e al DL.vo 219/2006 concernente i medicinali di uso umano, è stato mantenuto il sistema

di Sorveglianza Nazionale delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SNEPI) e sono stati effettuati approfondimenti di analisi su: incidenti domestici, esposizioni pericolose nella prima infanzia, esposizioni a farmaci, tentati suicidi.

– *Reparto Salute mentale*
Le attività del Reparto hanno riguardato i seguenti progetti/studi:
- Programma nazionale di sorveglianza dei disturbi mentali gravi (schizofrenia, disturbo schizofreniforme, disturbo schizoaffettivo, disturbo bipolare I, anoressia mentale, episodio depressivo maggiore con sintomi psicotici o con recente anamnesi di tentato suicidio) presso una serie di Centri di Salute Mentale (CSM) sentinella distribuiti sul territorio nazionale. Sorveglianza dei casi di suicidio dei pazienti noti ai CSM.
- Progetto ordinario di ricerca finalizzata "Efficacia nella pratica e rapporto costi/benefici di un programma di screening e gestione della depressione in diversi contesti medici".
- Programma "Sviluppo e produzione di indicatori di processo per le strutture residenziali e di ricovero in salute mentale" nell'ambito di accordo di collaborazione CNESPS – Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Dipartimento per la Qualità.
- Programma "Definizione e diffusione di un programma ad elevato standard metodologico e sviluppo di strumenti omogenei per la rilevazione della qualità percepita nei Servizi di Salute Mentale" nell'ambito di accordo di collaborazione CNESPS – Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Dipartimento per la Qualità.
- Programma straordinario di ricerca oncologica: Valutazione della salute mentale in pazienti oncologici a lunga sopravvivenza.
- Sperimentazione di un intervento di promozione della salute mentale basato su un manuale per studenti delle prime classi delle scuole superiori.
- L'uso dei farmaci per i disturbi depressivi in Italia (in convenzione con l'Università di Cagliari).
- Valutazione comparativa, in particolare per quanto riguarda i trattamenti erogati, delle strutture psichiatriche di ricovero per acuti.
- Definizione di strumenti per l'individuazione e il trattamento precoce delle psicosi con l'obiettivo di bloccare la cronicizzazione.
- Studi sui determinanti genetici e ambientali di aspetti di personalità e psicopatologia.
- Studio longitudinale delle relazioni tra personalità, stress, morbilità generale e variazioni nella funzionalità dei sistemi immunitario e neuroendocrino.
- Studio degli aspetti psichiatrici, neuropsicologici e psicosociali di infezione da HIV ed epilessia resistente al trattamento farmacologico.
- Studio degli aspetti psichiatrici e psicosociali delle patologie oncologiche.
- Studio di rilevazione dei disturbi mentali gravi e rapporto coi servizi di salute mentale tramite la tecnica degli informatori chiave.

– *Ufficio di Statistica*
Proseguiti studi di mortalità a livello nazionale (Sorveglianza epidemiologica rapida nelle città capoluogo di Regione, Mortalità di genere, Mortalità evitabile nelle ASL e collaborazione, come UO, al Progetto strategico "Salute e Ambiente", in cui si sta costruendo un quadro dettagliato e aggiornato della mortalità nei siti nazionali di bonifica ambientale) e internazionale (nel Progetto EU *Mortality Monitoring* (MOMO) sia nel *Coordination Team* che con la responsabilità del *Work Package* "*Inventory of the Existing Mortality Monitoring Systems in Europe*").

Proseguite le attività di coordinamento e conduzione del Registro nazionale protesi d'anca.
Proseguiti – nell'ambito di Progetti nazionali di cui si è UO – studi epidemiologici su tumori, malattie rare, SLA.
Proseguiti studi su: anziani fragili, fenomeno suicidario e altri aspetti della salute mentale, sepsi pediatrica in terapia intensiva.
Continuata la collaborazione al Progetto PASSI e ad attività di epidemiologia clinica sui malati di Epatite C.
Proseguita l'attività istituzionale – svolta per l'intero ISS nell'ambito del Sistema Statistico Nazionale – di coordinamento della produzione statistica ufficiale dell'ISS.
Date risposte, in tempi assai brevi, a quesiti riguardanti mortalità e morbosità, posti estemporaneamente da varie istituzioni (Governo, Parlamento, Regioni, ecc.).
Avviati due studi nazionali in cui sono coordinate UO: Valorizzazione delle fonti informative e studio dei ricoveri ospedalieri a livello di ASL.
Svolta attività preparatoria per un *tender* europeo su "*Development and planning of a pilot European Health Examination Survey in EU and EFTA Members*".
Concluso il Progetto EU FEHES con produzione dei *deliverable* finali e disseminazione dei risultati; avviate le fasi conclusive del Progetto EU EUPHORIC.
Concluse le attività connessse all'OECD *Expert Group on Human Genetic Research DataBases*, afferente al *Directorate for Science, Technology and Industry, Committee for Scientific and Technological Policy*.

Descrizione dei Reparti

Reparto Epidemiologia clinica e linee guida

Il Reparto sviluppa studi e attività di formazione e di sorveglianza volte a migliorare le conoscenze in campo biomedico. Le attività riguardano la conduzione di studi clinico-epidemiologici, di trial terapeutici e preventivi e il coordinamento di studi multicentrici. In particolare il Reparto si occupa di: i) studi epidemiologici sulle malattie del fegato, di origine virale e non, di alcune neoplasie come quelle ematologiche; ii) trasferimento delle conoscenze epidemiologiche nella medicina di base attraverso l'intensa collaborazione con le associazioni mediche di categoria; iii) elaborazione, disseminazione e divulgazione di linee guida basate sull'*Evidence Based Medicine* ed *Evidence Based Prevention*, quali strumenti di sintesi necessari ad indirizzare le decisioni e i comportamenti degli operatori relativamente alla qualità dell'assistenza; iv) gestione di sistemi di sorveglianza *problem oriented* su alcune patologie di pertinenza; v) formazione in epidemiologia di base e clinica e in metodologia delle revisioni sistematiche; vi) aspetti etici della ricerca clinica ed epidemiologica.

- *Attività concluse nel 2008*
  - Aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite A in Italia.
  - Epidemiologia dell'epatite acuta B a 14 anni dalla vaccinazione obbligatoria.
  - Ruolo della variabilità virale e della risposta immunitaria dell'ospite nell'epatite acuta C.
  - Studio di un'epidemia di epatite C in un'unita di dialisi.
  - Storia naturale dell'epatite C: ruolo della variabilità virale e della risposta immune.
  - Studio di prevalenza di HBsAg nelle gestanti: reclutamento dei centri partecipanti e raccolta dati.

- Studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 16 anni dalla somministrazione: reclutamento popolazione, raccolta dati e campioni biologici.
- Studio sulle caratteristiche cliniche e virologiche delle nuove infezioni da HBV in Italia.
- Indagine epidemiologico-molecolare di un'epidemia da HCV in un'unità di dialisi.
- Studio del ruolo di HCV e HBV nelle emolinfopatie (progetto oncologia): raccolta dati e campioni.
- Studio d'incidenza dell'infezione da HCV tra i tossicodipendenti afferenti ai SerT. Raccolta campioni e dati.

– *Linee guida e* consensus conference
- Aggiornamento della linea guida "La gestione della sindrome influenzale"
- Aggiornamento della linea guida "Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto"
- Aggiornamento della linea guida "Appropriatezza e sicurezza degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia"
- Elaborazione *ex novo* della linea guida "Impiego della diagnostica per immagini delle lesioni focali epatiche"
- Organizzazione di due *consensus conference*:
  - Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estro-progestinici in età riproduttiva
  - Quale informazione per la donna in menopausa sulla terapia ormonale sostitutiva?

– *Attività di formazione*
- Corso di epidemiologia clinica e linee guida
- Corso per valutatori della letteratura
- Corso di epidemiologia di base
- Corso di epidemiologia avanzato
- Corso di etica della ricerca

– *Competenze sviluppate*

Esperienza specifica nella prevenzione e nell'epidemiologia clinica delle malattie del fegato da virus e metaboliche.

Studio di focolai epidemici da virus epatitici attraverso l'utilizzazione di tecniche epidemiologico-molecolari.

Esperienza didattica nella consultazione delle fonti informative scientifiche online, uso della letteratura scientifica, sua valutazione ed estrazione dei dati in essa contenuti da applicare nel processo di elaborazione delle linee guida.

Elaborazioni di revisioni sistematiche, linee guida e organizzazione di conferenze di consenso su argomenti prioritari per la sanità pubblica.

Progettazione e conduzione di trial clinici.

Esperienza didattica in epidemiologia generale, epidemiologia clinica ed etica della ricerca.

– *Attività in corso con i principali risultati/ricadute*

Sorveglianza e prevenzione delle epatiti virali acute (sistema SEIEVA).

Studio delle caratteristiche clinico-epidemiologiche e virologiche delle nuove infezioni acuta da virus dell'epatite B. Analisi dei dati.

Studio dell'associazione tra virus epatitici B e C e malattie mielo-linfoproliferative. Progetto Oncologia.

Studio d'incidenza dell'infezione da HCV tra i tossicodipendenti afferenti ai SerT. Raccolta campioni e dati.
Studio sul ruolo degli interventi chirurgici e delle procedure invasive medico-chirurgiche nella diffusione delle infezioni da virus dell'epatite B e C.
Storia naturale dell'epatite C: ruolo della variabilità virale e della risposta immune.
Studio di prevalenza di HBsAg nelle gestanti: reclutamento e raccolta dati.
Studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 16 anni dalla somministrazione: reclutamento popolazione, raccolta dati e campioni biologici.
Studio sulle caratteristiche cliniche e virologiche delle nuove infezioni da HBV.
Studio dell'effetto di un integratore dietetico sul livello di micronutrienti nel sangue in Progetto CA.ME.LI.A 1. (*Cardiovascular risks, metabolic syndrome, liver and autoimmune disease*) e in Progetto M.A.RE.A. (*Metabolic alterations in Reggio Calabria adolescents*).
Studio sulle implicazioni etiche del commiato ai soggetti di una sperimentazione clinica Italia.

- *Linee guida e* consensus conference *in elaborazione*
  - Linee guida
    - La prevenzione delle infezioni da catetere venoso centrale
    - La gravidanza fisiologica
    - Impiego delle tecniche di *imaging* nella diagnostica delle demenze
    - Il taglio cesareo
    - Avvio dei lavori per la produzione di linea guida su diagnosi e trattamento della lombalgia aspecifica acuta e cronica
  - Conferenze di consenso: diagnosi e cura delle dislessie
    - Documenti di revisione rapida: scelta del trapianto nella chirurgia del legamento crociato anteriore
    - Nell'ambito dell'accordo tra ISS e Società italiana di pediatria per l'elaborazione di linee guida in ambito pediatrico è previsto lo sviluppo di linee guida di argomento pediatrico: Il respiro sibilante nel bambino in età prescolare, probiotici in pediatria.

- *Partecipazione a progetti*
  Progetto *Coordination on Cancer clinical practice Guidelines* (CoCanCPG) finanziato dall'Unione Europea.

- *Corsi, convegni,workshop*
  - Corso di base di epidemiologia
  - Corso di epidemiologia clinica per infermieri
  - Corso avanzato di epidemiologia
  - Corso per valutatori della letteratura scientifica
  - Corso di etica della ricerca scientifica: studi clinici, di popolazione, genetici
  - Corso di epidemiologia in convenzione con l'università di Tor Vergata.
  - Workshop progetto CocanCPG.

Reparto Epidemiologia dei tumori

Il Reparto è impegnato in studi descrittivi e analitici, di carattere sia nazionale che internazionale, nell'ambito dell'epidemiologia dei tumori.

L'attività di ricerca è strutturata in diverse linee tematiche principali:

- sviluppo e applicazione di modelli statistici per lo studio della diffusione dei tumori e del relativo carico sanitario; studio di diversi indicatori: incidenza, prevalenza, mortalità; studio degli andamenti temporali degli indicatori epidemiologici, anche in relazione all'implementazione di programmi di screening oncologici;
- studi di sopravvivenza dei tumori su base di popolazione in collaborazione con associazioni e network di Registri tumori nazionali e internazionali;
- studi eziologici sui rischi da esposizione a potenziali oncogeni ambientali.

Essenziale è il collegamento e la collaborazione con Istituti di ricerca, Università, Registri tumori, associazioni scientifiche, associazioni di pazienti. Particolarmente intensa la collaborazione con la Divisione di Epidemiologia della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano, con cui si condividono obiettivi e responsabilità nei progetti, nell'ambito di una specifica convenzione stipulata tra i due Istituti.

Specifiche competenze sviluppate dal Reparto in diversi anni di attività riguardano:

- i sistemi informativi sanitari
- l'epidemiologia dei tumori
- metodi statistici e demografici per lo studio della diffusione delle malattie croniche, metodi per lo studio della sopravvivenza dei malati
- conduzione di progetti e gruppi di lavoro internazionali.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute sono:

- Studi di sopravvivenza per tumori su base di popolazione. Lo studio ITACARE promuove l'aggiornamento rapido della raccolta e della pubblicazione di dati di sopravvivenza per tumori in Italia. Lo studio EUROCARE gestisce la più vasta banca dati esistente di sopravvivenza per tumore (oltre 13 milioni di diagnosi nel periodo 1978-2002) e consente la comparazione dei livelli di sopravvivenza in Europa. Lo studio è frutto della collaborazione di una rete di 93 Registri tumori dislocati in 22 Paesi europei. Lo studio CONCORD espande la comparazione anche ad Algeria, Stati Uniti, Brasile, Canada, Giappone e Australia. Lo studio HAEMACARE, utilizzando la banca dati EUROCARE, si propone di studiare la sopravvivenza per le neoplasie del sistema emolinfopoietico in Europa, secondo classificazioni aggiornate. Lo studio RARECARE, avvalendosi dell'ampia casistica EUROCARE, si propone di definire da un punto di vista formale i tumori rari e di calcolare i principali indicatori epidemiologici per queste malattie in Europa.
- Stima e proiezione di incidenza, mortalità e prevalenza dei tumori. I dati di sopravvivenza delle patologie tumorali, forniti dai Registri tumori, e le statistiche ufficiali di mortalità vengono utilizzati per produrre un sistema completo e coerente di statistiche descrittive (incidenza, prevalenza e mortalità) comprendente proiezioni a breve e medio termine, ed esteso sia a livello nazionale che regionale (metodologia MIAMOD/PIAMOD). Questa metodologia di stima viene sistematicamente applicata in Italia per produrre stime regionali aggiornate per le principali neoplasie (polmone, colon-retto, stomaco, mammella, melanoma, prostata e tutti i tumori). Le stime sono disponibili e interrogabili online sul sito www.tumori.net. Analoghe stime sono state elaborate per il tumore della mammella e per il complesso di tutti i tumori negli Stati Uniti, sia a livello nazionale che per i singoli stati federali.
- Rete informativa sul cancro. Tutte le attività qui descritte si basano sulla sistematica raccolta di dati da parte dei Registri tumori di popolazione. Uno specifico settore di attività del Reparto concorre al potenziamento della capacità informativa dei Registri, alla standardizzazione e al coordinamento dei dati raccolti. Questa attività è svolta in stretta collaborazione con l'Associazione Italiana Registri Tumore (AIRTum) e, più recentemente, con la rete degli IRCCS oncologici aderente ad ACC.

- Studi sulla esposizione ambientale ad uranio impoverito. Il progetto SIGNUM conduce una campagna di misura di parametri biologici (urina, sangue e capelli) per un campione di militari del contingente impegnato in Iraq, alla partenza e al ritorno, per valutare l'esposizione ad uranio impoverito e possibili danni cromosomici, come valutazione di esposizione.
- Istituzione di un Registro tumori per il personale militare, che possa fornire una base dati non distorta per studi comparativi tra personale impegnato in operazioni militari all'estero e personale in Italia. Sorveglianza dei militari e civili impegnati in Bosnia e Kosovo.
- Studi su fattori di rischio ambientali. Studio dei rischi da uso dei telefoni cellulari. Studio dei rischi oncogeni da esposizione al benzene.
- Studio dei tumori nei giovani adulti. La patologia tumorale costituisce, nei giovani di età 15-39 anni, la prima causa di morte nelle femmine e la seconda nei maschi. Anche nei pazienti che guariscono dalla malattia, il cancro è spesso causa di problemi persistenti di ordine sanitario, psicologico e di inserimento sociale. Ciò nonostante, l'attenzione e le risorse dedicate che la ricerca scientifica e il sistema sanitario dedicano a questa categoria di pazienti sono molto inferiori a quelle rivolte alla patologia tumorale nei bambini e negli adulti. Questa attività si propone di elaborare e diffondere le informazioni di base sull'epidemiologia del cancro negli adolescenti e nei giovani adulti. L'attività si svolge in collaborazione con l'Associazione per la Lotta ai tumori in Età Giovanile (ALTEG).
- Sviluppo di software per la stima di indicatori epidemiologici. Sviluppo di software *ad hoc* per il calcolo della prevalenza per tumore su base di popolazione: software PREVAL (prevalenza osservata) e COMPREV (prevalenza completa, ovvero corretta per durata limitata dell'osservazione). I due software sono stati di recente integrati nei pacchetti statistici SEER*Stat e COMPREV, sviluppati e distribuiti dal *National Cancer Institute* (NCI) statunitense (http://srab.cancer.gov/software/index.html).
- Software specifico per la stima e la proiezione di mortalità e morbidità per tumore (MIAMOD/PIAMOD) disponibile sul sito www.eurocare.it/Miamod/Miamod.htm. Di recente è stata sviluppata tramite apposita convenzione con l'NCI, dell'interfaccia grafica del software per ampliarne le potenzialità di utilizzo.

Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari

Il Reparto sviluppa attività di ricerca, di sorveglianza, di formazione e di diffusione della buona pratica clinica nell'ambito dell'epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari.

Conduce studi epidemiologici longitudinali, trasversali e caso-controllo inseriti nelle coorti longitudinali, studi di sorveglianza e studi di outcome per la valutazione del rischio cardio-cerebrovascolare individuale, di popolazione, di struttura, e dei percorsi prognostico-terapeutici; è attiva una banca di campioni biologici raccolti durante le fasi di screening degli studi longitudinali e trasversali.

Organizza e coordina la formazione del personale medico e paramedico su procedure e metodologie standardizzate per screening su fattori di rischio cardiovascolare, per uso e applicazione della carta e del punteggio individuale del rischio cardiovascolare nella pratica clinica, per la sorveglianza e validazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari inclusa la lettura di elettrocardiogrammi secondo il "codice" Minnesota; partecipa alla formazione per clinici e ricercatori coinvolti in studi osservazionali di valutazione degli esiti di interventi sanitari.

Coordina la stesura di raccomandazioni, indicatori per il monitoraggio delle malattie cardio-cerebrovascolari in ambito europeo, e metodologie per la validazione degli eventi; coordina

l'attività di valutazione degli esiti di procedure diagnostico-terapeutiche per malattie cardio-cerebrovascolari in ambito nazionale.

Coordina la *Health Examination Survey* italiana partecipando con la raccolta dei dati al progetto europeo HIS/HES.

Gestisce la banca di campioni biologici (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine).

- *Competenze sviluppate*
  - Esperienza specifica nella epidemiologia, prevenzione, sorveglianza e valutazione del rischio delle malattie cardio-cerebrovascolari.
  - Esperienza specifica nella progettazione e conduzione di studi epidemiologici longitudinali, nella *Health Examination Survey* e dei trial preventivi.
  - Esperienza nello stoccaggio, nella conservazione di campioni di materiale biologico.
  - Esperienza specifica nella costruzione, elaborazione e analisi di banche dati.
  - Esperienza nella formazione di operatori sanitari per l'epidemiologia e la prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari.
  - Esperienza specifica della valutazione dell'outcome delle procedure diagnostico-terapeutiche nelle malattie e negli interventi cardio-cerebrovascolari.

- *Attività in corso*

  Si articola in:
  - sorveglianza delle malattie cardio-cerebrovascolari arteriosclerotiche attraverso la raccolta e validazione di dati, nonché l'elaborazione di stime di occorrenza (primi eventi e ricadute, incidenza e prevalenza) e letalità degli eventi nella popolazione italiana, in base ad una rete di centri sul territorio;
  - modelli di valutazione del declino della mortalità nazionale sulle malattie ischemiche del cuore identificando la parte attribuibile alle procedure terapeutiche in prevenzione secondaria, ai trattamenti in prevenzione primaria e ai cambiamenti dello stile di vita;
  - studio del ruolo predittivo dei "classici" e nuovi fattori di rischio nello sviluppo delle malattie cardiovascolari arteriosclerotiche nonché delle malattie legate all'invecchiamento (disturbi cognitivi e disabilità);
  - standardizzazione di criteri diagnostici per la definizione delle malattie cardio-cerebrovascolari negli studi epidemiologici, nei Registri di popolazione, e di procedure e metodologie per la rilevazione dei fattori di rischio, delle indagini su popolazione, della lettura degli ECG secondo il "codice" Minnesota;
  - screening di popolazione (*Health Examination Survey*), inclusivi di raccolta, stoccaggio e conservazione di campioni biologici;
  - follow-up per la mortalità e malattie cardio-cerebrovascolari per gli studi di coorte;
  - formazione dei MMG, cardiologi e altri operatori sanitari sulla valutazione del rischio cardiovascolare (piano nazionale di formazione dei MMG);
  - aggiornamento della carta del rischio e del punteggio individuale con lo studio dell'inserimento di nuovi fattori di rischio;
  - partecipazione a studi europei sulla genetica delle malattie cardio-cerebrovascolari e sui fattori di rischio emergenti per la valutazione del rischio cardio-cerebrovascolare con dati relativi agli studi longitudinali e materiale biologico;
  - creazione, gestione e valutazione di Registri di patologia per la valutazione di esito a 30 gg e a un anno da intervento di bypass aortocoronatico, angioplastica coronarica, stenting carotideo e delle procedure diagnostico terapeutico per il trattamento delle sindromi coronariche acute;

- centralizzazione delle SDO (anni 2005 e successivi) nell'ambito del Progetto Mattoni; definizione delle procedure di *record linkage* tra SDO e i Registri di patologia per la valutazione degli esiti;
- definizione e misurazione di nuovi indicatori di esito e valutazione di efficacia dell'introduzione di nuove tecnologie; sperimentazione di metodologie per la valutazione sistematica dell'outcome nelle malattie cardio-cerebrovascolari;
- formazione per clinici e ricercatori coinvolti in studi osservazionali di valutazione degli esiti di interventi sanitari.

– *Principali risultati/ricadute*
- Carta del rischio e punteggio individuale per la valutazione del rischio cardio-cerebrovascolare globale assoluto;
- manuale di formazione per gli MMG su uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare;
- costruzione, gestione e diffusione del software cuore.exe per la valutazione e archiviazione dei fattori e del rischio cardio-cerebrovascolare nella pratica clinica;
- gestione del sito www.cuore.iss.it, con la disponibilità dei dati raccolti attraverso l'esame di campioni di popolazione, di fonti routinarie validate nell'ambito delle malattie cardio-cerebrovascolari, dei fattori di rischio e delle condizioni a rischio (occorrenza, incidenza, prevalenza e letalità);
- gestione e disponibilità di campioni biologici collezionati e conservati nella banca biologica;
- costruzione e gestione del sito http://cuore-iss.cineca.it;
- costruzione e gestione del sito http://bpac.iss.it;
- costruzione e gestione del sito http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/.

Reparto Epidemiologia delle malattie infettive

L'obiettivo del Reparto è produrre evidenze scientifiche di supporto alle azioni di sanità pubblica per il controllo e la prevenzione delle malattie infettive sia a livello nazionale che internazionale. Le sue attività, in accordo con le indicazioni della Commissione Europea, dell'ECDC e della WHO, hanno una ricaduta sull'SSN.

Il Reparto è impegnato anche su attività di formazione nazionale e internazionale nel settore dell'epidemiologia delle malattie infettive per fornire un supporto e un aggiornamento costante agli operatori del settore.

Nel Reparto vengono condotte attività che rispondono alle componenti che caratterizzano l'intero Centro: epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute.

– *Competenze sviluppate*
- Epidemiologia
  Conduzione di studi descrittivi e analitici sulla frequenza di alcune malattie infettive e i loro determinanti. Conduzione di indagini di campo in occasione di epidemie su richiesta delle autorità sanitarie locali o regionali competenti, del Ministero della Salute, o di organismi internazionali. Conduzione di studi epidemiologici analitici sui vaccini e le vaccinazioni (inclusi trial clinici). Sviluppo di modelli matematici sulla diffusione di alcune malattie infettive e l'impatto di interventi di prevenzione.
- Sorveglianza
  Costruzione e gestione di sistemi di sorveglianza sperimentali o routinari basati sia sull'intera popolazione che attraverso la collaborazione di reti di medici sentinella o di

laboratori di microbiologia. I sistemi di raccolta dati sono basati su flussi cartacei o su sistemi di raccolta dati via web. Partecipazione alle attività di sorveglianza speciale in caso di eventi di massa e emergenze sanitarie.

- Promozione della salute
  Diffusione dei risultati delle attività mediante siti web rivolti sia agli operatori sanitari che al pubblico. Collaborazione alla redazione di documenti strategici nazionali come il Piano nazionale vaccini, il Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita e il Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale. Partecipazione alla stesura della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese. Formazione sulla comunicazione del rischio nelle malattie infettive e sul *counselling* vaccinale.

– *Attività nazionali*
  - conduzione di studi descrittivi e analitici su malattie prevenibili con le vaccinazioni, malattie batteriche invasive, legionellosi, resistenza agli antimicrobici;
  - realizzazione di indagini di campo di epidemie (tra cui morbillo, meningiti batteriche, legionellosi, tossinfezioni alimentari, Chikungunya e tubercolosi – TBC);
  - conduzione di un'indagine nazionale sulla copertura vaccinale nei bambini e negli adolescenti (ICONA) e di un'indagine sulla copertura e accettabilità della vaccinazione antinfluenzale in operatori sanitari;
  - conduzione di studi siero-epidemiologici su malattie prevenibili da vaccino e sulla persistenza degli anticorpi anti-HBs e della memoria immunologica per HBsAg in bambini immunizzati con vaccini esavalenti;
  - partecipazione e collaborazione con il Network Italiano Vaccinazione (NIV) per l'aggiornamento delle linee guida sulle controindicazioni alle vaccinazioni;
  - conduzioni di attività correlate al Piano Nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita;
  - valutazione della accettabilità della nuova vaccinazione HPV tra le giovani donne, realizzazione di un'indagine CAP (conoscenza, attitudine, pratica) su HPV e prevenzione primaria e secondaria del carcinoma della cervice e descrizione della prevalenza delle infezioni da tipi oncogeni di HPV (PreGio);
  - sviluppo di modelli matematici sull'impatto di programmi estesi di vaccinazione (EPICO);
  - integrazione delle attività esistenti in ambito medico con quelle in ambito veterinario per il miglioramento della sorveglianza delle zoonosi;
  - conduzione di un'indagine conoscitiva nazionale sulle capacità diagnostiche dei laboratori per il miglioramento della sorveglianza delle tossinfezioni alimentari in Italia;
  - analisi dei trend temporali per la stima dell'eccesso di mortalità e ospedalizzazione dovuto all'influenza;
  - partecipazione e collaborazione con il Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) per l'aggiornamento delle linee guida sulle gestione della sindrome influenzale;
  - coordinamento di sistemi speciali di sorveglianza:
    - sindrome influenzale – INFLUNET;
    - infezioni da VTEC, salmonella e altri batteri enteropatogeni – ENTERNET-ITALIA;
    - legionellosi;
    - meningiti batteriche e malattie batteriche invasive da meningococco, emofilo, pneumococco;
    - malattie pediatriche prevenibili da vaccino – SPES;

  - resistenza agli antibiotici – AR-ISS;
  - morbillo;
  - rosolia in gravidanza e rosolia congenita.
- sperimentazione di un nuovo sistema informativo basato su un network di laboratori di microbiologia (MICRONET);
- realizzazione di una piattaforma web per le notifiche delle malattie infettive (SIMIWEB);
- progetto sulle iniziative di comunicazione a sostegno degli obiettivi del programma "Guadagnare Salute" DPCM 04/05/2007 n. 19.

– *Attività internazionali*
- coordinamento della Rete di esperti in 28 Paesi per il monitoraggio dei programmi nazionali di vaccinazione in Europa e gli effetti dell'introduzione di nuovi vaccini (progetto europeo VENICE);
- coordinamento della Rete di epidemiologi per il controllo delle malattie infettive nell'area del Mediterraneo in nove Paesi del Sud Europa (progetto europeo EPISOUTH) e ampliamento di tale rete a 17 Paesi dei Balcani, Nord Africa e Medio Oriente (EPIMED);
- elaborazione dei risultati di un'indagine multicentrica europea sulla matrice dei contatti, per definire i pattern di trasmissione delle malattie infettive (progetto europeo POLYMOD);
- coordinamento di un'indagine sui comportamenti in quattro Paesi europei per lo sviluppo di modelli matematici sulla diffusione di una futura pandemia influenzale e l'impatto di possibili misure di controllo (progetto europeo FLUMODCONT);
- collaborazione con organizzazioni internazionali alla realizzazione di indagini di campo in occasione di epidemie e altre emergenze infettivologiche;
- collaborazione alla produzione e disseminazione dei risultati di un'indagine condotta in alcuni Paesi europei sulla capacità di risposta degli stessi ad eventi sanitari inattesi (progetto europeo GAP);
- partecipazione ad un'indagine CAP multicentrica in sei Paesi dell'Africa sub-Sahariana sulla accettabilità e fattibilità di differenti strategie preventive della trasmissione *post-partum* di HIV tra donne in gravidanza della popolazione generale e donne in gravidanza infette da HIV (Azione Concertata nei Paesi in via di sviluppo);
- coordinamento della sorveglianza sentinella dell'infezione da HIV nel nord dell'Uganda e sviluppo di metodi statistici per la correzione delle stime di prevalenza;
- mantenimento di una banca biologica di sieri proveniente dalla popolazione ugandese, con relativa banca di dati anonimi.

– *Partecipazioni a reti di sorveglianza europee*
- antibiotico resistenza (Network europeo EARSS);
- malattie prevenibili da vaccino (Network europeo EUVAC-NET);
- malattie batteriche invasive da meningococco, emofilo e pneumococco (Network europeo ECDC);
- infezioni da Salmonella e da *E. coli* (Network europeo ENTER-NET);
- legionellosi associata ai viaggi (Network europeo EWGLI-NET);
- influenza stagionale (Network europeo EISS);
- difterite (Network europeo DIP-NET);
- consumo antibiotici (Network europeo ESAC).

– *Attività di formazione*
  - docenze e sede di addestramento in Igiene e sanità pubblica per la Facoltà di Medicina, Università Tor Vergata e Sapienza di Roma; docenza in Sociologia dei processi culturali per la Laurea Specialistica in Scienze Infermieristiche, Università Tor Vergata e docenza in Igiene, Epidemiologia e Statistica per la Laurea triennale in Scienze Infermieristiche, Università Sapienza;
  - addestramento e corsi di formazione nell'ambito del master italiano in Epidemiologia applicata (PROFEA);
  - corsi di formazione in epidemiologia delle malattie infettive, biostatistica, software per l'analisi dei dati, *couselling* in ambito sanitario e comunicazione del rischio per gli operatori dell'SSN;
  - formazione epidemiologica a supporto della revisione del sistema nazionale di notifica delle malattie infettive e della preparazione alla pandemia influenzale per le Regioni;
  - formazione su come rendere efficaci i messaggi sulla pubblicità dei farmaci per dirigenti medici del Dipartimento del Farmaco del Ministero del Lavoro, della Salute e della Politiche Sociali;
  - sede di addestramento e partecipazione a corsi internazionali nell'ambito del programma europeo di formazione in Epidemiologia di campo (EPIET);
  - partecipazione a sedute di dottorato di Università straniere;
  - creazione di un sistema di e-learning per il rafforzamento delle attività di sorveglianza e indagini di campo in Polonia (gemellaggio Italia-Polonia).

– *Contributi tecnico-scientifici*
  - contributi alla preparazione e revisione di testi sulle malattie infettive per la redazione del sito web Epicentro (www.epicentro.iss.it);
  - contributi alla stesura del Piano Sanitario Nazionale, circolari, linee guida, piani strategici e campagne di comunicazione sulle malattie infettive per il Ministero del Lavoro, della Salute e della Politiche Sociali;
  - contributi alla stesura e revisione di linee guida, documenti strategici e rapporti sulle malattie infettive per l'ECDC e per agenzie delle Nazioni Unite.
  - contributi su argomenti inerenti la prevenzione e il controllo delle malattie infettive per le Regioni e le autorità sanitarie locali;
  - referee per articoli e progetti in ambito nazionale e internazionale.

Reparto Epidemiologia genetica

Il Reparto svolge attività di ricerca volte a migliorare la comprensione delle cause e dei meccanismi alla base delle malattie complesse a media ed elevata incidenza nella popolazione generale, stimando il ruolo che fattori genetici, ambientali e comportamentali giocano nella loro insorgenza.

I settori di ricerca in cui il Reparto è coinvolto riguardano le patologie immuno-mediate, cerebro-cardiovascolari, l'invecchiamento, la salute mentale e quella riproduttiva, svolgendo quindi una azione trasversale all'interno del CNESPS.

Il Reparto gestisce il Registro Nazionale Gemelli (www.gemelli.iss.it) e partecipa alla rete europea di Registri di gemelli GenomEUtwin.

Il Reparto è coinvolto nella gestione del Registro Nazionale Ipotiroidismo Congenito e degli studi correlati (tiroide e pesticidi, tiroide e gravidanza, tiroide e gemelli) e dell'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI).

Il Reparto è inoltre impegnato nella formazione degli operatori dell'SSN e di enti di ricerca (epidemiologi, statistici, biologi molecolari, bioinformatici, matematici e statistici) nel settore dell'epidemiologia genetica e dell'etica nella ricerca scientifica.

- *Competenze sviluppate*
  - Progettazione e conduzione di indagini campionarie su popolazione generale e gemellare.
  - Gestione avanzata di database relazionali per dati epidemiologici, clinici e genetici.
  - Esperienza nella modellistica per la stima della componente genetica della varianza fenotipica (stima dell'ereditabilità).
  - Analisi genetica di malattie complesse mediante tecniche di correlazione genotipo/fenotipo.
  - Analisi dei protocolli di studio dalla prospettiva etico-legale, per la messa a punto degli strumenti informativi e di consenso per i partecipanti e per i Comitati Etici.

- *Attività in corso con i principali risultati/ricadute*
  Il Reparto partecipa al progetto GEHA, *GEnetics of Healthy Ageing* (FP6), studio su circa 3.000 coppie di fratelli ultranovantenni di dieci Paesi europei e relativi controlli il cui obiettivo è quello di individuare il profilo genetico associato al fenotipo longevo, e in particolare al fenotipo longevo in buono stato di salute.
  È attiva una collaborazione con i network dei clinici delle malattie autoimmuni (MA): lo scopo è quello di stimare il ruolo della suscettibilità genetica e di fattori di rischio ambientali e comportamentali comuni ad alcune selezionate patologie (malattia di Crohn, *Lupus Eritematosus*, celiachia, diabete di tipo 1, sindrome di Sjogren, artrite reumatoide, tiroidite autoimmune, psoriasi). Lo studio prevede la raccolta di dati e campioni biologici da famiglie in cui si presentano *cluster* di malattie autoimmuni, con l'obiettivo di identificare una eventuale classe di geni che potrebbero essere comuni a queste patologie (geni pleiotropici). Ciò permetterà possibilmente l'individuazione di *pathway* eziologici condivisi dalle diverse MA.
  Sul fronte delle neuroscienze, il Reparto collabora con clinici delle malattie neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson, Sclerosi multipla, Sclerosi laterale amiotrofica) in studi prevalentemente gemellari.
  Per quanto riguarda la salute mentale, è attiva una collaborazione con il Reparto di Salute mentale del CNESPS e con diverse istituzioni nazionali e internazionali su temi che riguardano la valutazione del benessere psicologico, le emozioni avvertite, il modo di vivere le esperienze affettive e le relazioni sentimentali in adolescenti e giovani adulti.

Reparto Farmacoepidemiologia

Il Reparto è impegnato nello studio dell'uso dei farmaci nella popolazione al fine di acquisire conoscenze relative al profilo beneficio-rischio dei farmaci e generare informazioni che possono essere utilizzate come base di riferimento per i processi decisionali in sanità pubblica. Dopo l'immissione in commercio, un farmaco è soggetto a un uso allargato sia in termini quantitativi che qualitativi. Ed è per questo importante continuare la valutazione del profilo beneficio-rischio dei farmaci nella pratica clinica corrente nella quale i pazienti trattati rappresentano la popolazione realmente esposta e le condizioni di utilizzo sono quelle aderenti alla realtà prescrittiva.

Gli studi post-marketing consentono di valutare sia la efficacia clinica effettivamente osservata nelle popolazioni generali sia il profilo di sicurezza nella pratica medica.

Gli strumenti necessari a questa attività comprendono:

- la conduzione di studi descrittivi sull'uso dei farmaci;
- la conduzione di studi epidemiologici osservazionali e sperimentali;
- la predisposizione di reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi;
- il coinvolgimento attivo delle Regioni attraverso attività collaborative nell'ambito della formazione, della farmacovigilanza, della farmaco utilizzazione e della applicazione di modelli innovativi di strategie assistenziali.

- *Competenze sviluppate*

  Il Reparto ha acquisito, grazie ad un'attività pluriennale, esperienze specifiche sulle questioni relative alla definizione del rapporto beneficio/rischio dei farmaci, sviluppando e coordinando studi descrittivi ed eziologici su temi di rilevanza nazionale e internazionale. I risultati degli studi hanno, in alcuni casi, condotto ad azioni regolatorie in merito alla modifica delle indicazioni terapeutiche e alla sospensione della commercializzazione dei farmaci.

  Sono state altresì sviluppate attività di supporto a diversi organismi quali: l'AIFA, gli Assessorati alla Sanità delle Regioni Umbria e Lazio e il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

  A partire dal 1990 il Reparto organizza, presso l'ISS, vari corsi di formazione, a cui hanno partecipato finora centinaia di operatori dell'SSN.

  A partire dal 1992, inoltre, organizza annualmente un convegno sulla valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci e numerosi workshop nel campo della farmacoepidemiologia con la partecipazione di esperti nazionali e internazionali.

- *Attività in corso con i principali risultati/ricadute*

  - Studi di farmaco-utilizzazione

    Il Reparto è parte integrante del Gruppo di Lavoro dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed), questa attività ha condotto nel corso degli ultimi anni alla pubblicazione di numerosi rapporti sull'uso dei farmaci in Italia. Infatti, la conoscenza delle dinamiche prescrittive, dei volumi e dei contenuti è la condizione necessaria per inquadrare in un contesto razionale la politica del farmaco, anche sotto il profilo della valutazione degli effetti degli interventi che il mercato, le normative o la cultura del farmaco sviluppano nel tempo. Per questi motivi è importante l'attività sistematica di analisi e d'informazione sul farmaco svolta dall'OsMed, che insieme alla periodicità e la regolarità di pubblicazione, alle analisi condotte a livello nazionale e regionale, per categoria terapeutica e principio attivo, all'approfondimento della prescrizione farmaceutica a livello di popolazione rendono l'OsMed un punto di riferimento per tutti gli operatori sanitari, dai medici ai farmacisti, ai responsabili regionali.

    L'analisi per singole molecole e per gruppi terapeutici, che costituisce uno degli elementi caratterizzanti dei rapporti dell'OsMed, si presta inoltre a costituire una base di conoscenza importante per poter correlare la prevalenza delle patologie nel territorio con il corrispondente utilizzo dei farmaci e interpretare i fattori principali che possono influenzarne la variabilità.

    Lo svolgimento delle diverse attività inerenti alla prescrizione farmaceutica è stato anche sostenuto dalla collaborazione che è in corso da oltre dieci anni con la Regione Umbria. I risultati della collaborazione hanno contribuito, oltre che a una migliore conoscenza della prescrizione nella Regione, ad assumere decisioni regolatorie

internazionali, e a valutare gli effetti di modifiche della prescrivibilità dei farmaci a livello nazionale e dell'Umbria.
Negli ultimi anni si è avviata un'analoga attività di collaborazione con la Regione Lazio e con la ASL Salerno 1, il cui obiettivo generale è quello di promuovere l'appropriatezza della prescrizione farmaceutica sia in ambito territoriale che ospedaliero, e di migliorare le conoscenze relative al profilo di beneficio/rischio dei farmaci.

- Studi epidemiologici post-marketing
  Studio epidemiologico sul rischio di morte per cause improvvise o maldefinite durante i primi due anni di vita (HERA). Lo studio condotto in collaborazione con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e l'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), si articola in tre fasi distinte: una descrizione della frequenza delle sindromi di morte improvvisa del lattante (*Sudden Infant Death Syndrome*, SIDS) in Italia e del loro andamento nel periodo 1990-2001; l'analisi delle segnalazioni spontanee di eventi avversi a vaccino nel periodo 1999-2003; la conduzione di studio analitico secondo un modello di studio di tipo *case-series*.
  Sono stati condotti diversi studi relativi al profilo di sicurezza dei farmaci, utilizzando sistemi informativi regionali con tecniche di *record-linkage*, quali, ad esempio, quelli sulla valutazione della gastrolesività del ketorolac e della epatotossicità da nimesulide e da altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) che hanno avuto importanti ricadute regolatorie.
  Studio osservazionale, multicentrico prospettico (DAI) per studiare le complicanze macroangiopatiche del diabete mellito di tipo 2 con l'obiettivo di valutare i modelli terapeutici utilizzati per il controllo della glicemia e dei principali fattori di rischio associati alle complicanze. Lo studio è condotto, con follow-up annuali, su una coorte di 19.570 pazienti visitati presso 200 Centri di Diabetologia italiani nel periodo settembre1998-giugno1999.

- Studio AdCare
  Lo studio AdCare – coordinato dall'ISS e finanziato dall'AIFA, nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci – è uno studio clinico multicentrico di fase IV, randomizzato, a gruppi paralleli con gruppo placebo, in doppio cieco. L'obiettivo principale di AdCare è valutare il profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine di tre farmaci antipsicotici atipici (risperidone, olanzapina, quetiapina) e di un farmaco antipsicotico tipico (aloperidolo) nel trattamento di psicosi, aggressività e agitazione in pazienti con malattia di Alzheimer non istituzionalizzati. Circa 1.000 pazienti che soddisfano i criteri di inclusione di AdCare saranno arruolati in 20 centri clinici specializzati nella cura di pazienti con Alzheimer (UVA: unità di valutazione Alzheimer) di 14 Regioni italiane.
  Nel corso del 2008 è stata approfondita in particolare la problematica relativa al consenso informato alla partecipazione dei pazienti nello studio, un aspetto fino ad ora largamente sottovalutato nelle sperimentazioni con soggetti affetti da demenza. Su questo tema è stato redatto un rapporto ISTISAN dal titolo "Il consenso informato al trattamento dei soggetti affetti da demenza: aspetti etici, deontologici e giuridici" (Rapporti ISTISAN 08/3; a cura di Carlo Petrini) e sono stati effettuati otto seminari in diverse città italiane [Cagliari, Chieti, Guidonia (Roma), Lamezia Terme (CZ), Milano, Modena, Perugia, Roma].
  Nel corso del 2008 sono inoltre state completate le attività preparatorie allo studio, in particolare:

- è stata ottenuta l'approvazione di 18 Comitati Etici dei centri clinici coinvolti nella sperimentazione;
- è stato preparato il farmaco sperimentale (mascheramento e riconfezionamento), da parte della ditta "IMP Farmaresa", incaricata a seguito della pubblicazione di un bando di gara europeo;
- sono state redatte le *Standard Operating Procedures* (SOP) e le *Clinical Report Form* (CRF) della sperimentazione. Queste sono state condivise con gli sperimentatori dei centri clinici in occasione di due *Investigator's Meeting* (28 marzo e 4 giugno 2008);
- è stata allestita una piattaforma informatica di test (ad opera del Consorzio Interuniversitario, CINECA), propedeutica alla realizzazione del sistema informativo in cui verranno registrati e immagazzinati in maniera sicura i dati relativi ai singoli pazienti, secondo quanto previsto dal protocollo dello studio;
- è stata effettuata una riunione per la formazione dei *monitor* dello studio (6 ottobre 2008) e una riunione con i responsabili della farmacovigilanza delle aziende titolari dell'AIC dei farmaci utilizzati nella sperimentazione (15 ottobre 2008);
- è stato effettuato l'insediamento del *Data Safety Monitoring Board* dello studio (19 dicembre 2008).

– *Reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi*

Il Reparto coordina dal 1999 uno studio multicentrico sui bambini ricoverati tramite pronto soccorso per alcune condizioni cliniche acute: piastrinopenie; lesioni esofago-gastroduodenali; disturbi del sistema nervoso centrale; malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti. Lo studio è attualmente condotto in quattro ospedali o dipartimenti pediatrici: Istituto Giannina Gaslini di Genova; Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e l'Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon di Napoli. Lo studio è di supporto alla farmacovigilanza nazionale, in quanto ha permesso di confermare e quantificare segnali già presenti dalle segnalazioni spontanee nazionali e internazionali. In particolare, ha messo in evidenza un eccesso di rischio di malattie muco-cutanee associate all'uso di acido niflumico, che hanno portato a una *Dear Doctor letter* e alla revisione delle indicazioni ed effetti indesiderati del farmaco. La forte associazione tra assunzione di metoclopramide e sintomi extrapiramidali ha portato alla controindicazione di questo farmaco al di sotto dei 16 anni di età. L'insorgenza di problemi neurologici in seguito alla somministrazione di nafazolina messa in evidenza dallo studio ha contribuito alla rivalutazione del profilo beneficio-rischio dei decongestionanti nasali e alla conseguente limitazione d'uso al di sopra dei 12 anni di età di tutta la categoria. I risultati dello studio sono stati oggetto di pubblicazioni su riviste scientifiche e presentazioni a convegni nazionali e internazionali.

È stato attivato, da aprile 2002, un sistema di sorveglianza sulle sospette reazioni avverse associate all'uso di prodotti della medicina naturale, principalmente a base di piante officinali. Il sistema è nato come progetto pilota, in particolare grazie alla collaborazione con il Centro di Medicina Naturale dell'Ospedale San Giuseppe della ASL 11 di Empoli e il Centro Antiveleni dell'Ospedale Niguarda di Milano

L'esperienza pilota ha permesso di delineare le dimensioni del problema e di identificare possibili strategie per la realizzazione di un sistema su scala nazionale. Il sistema di sorveglianza ha assunto allo stato attuale una rilevanza nazionale. Le segnalazioni provengono dalla maggior parte delle regioni italiane e da un grande numero di segnalatori.

Questo sistema parallelo a quello relativo alle specialità medicinali, raccoglie in un banca dati diversa e specifica le segnalazioni di eventi avversi. La particolarità e i problemi specifici relativi a questi prodotti ha richiesto la necessità di creare una apposita Commissione scientifica, composta da esperti nel campo dei prodotti naturali e da rappresentanti istituzionali (AIFA, ISS), attraverso la quale valutare i segnali raccolti. L'ISS, in collaborazione con l'AIFA, ha assunto la funzione di coordinamento di questa Commissione curando in particolare l'immissione dei dati di segnalazione nella specifica banca dati.

Nei casi più gravi gli esperti della Commissione redigono delle relazioni che vengono inviate all'AIFA e per i prodotti di loro competenza anche al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Dipartimento degli Alimenti, che si occupa di tutto il settore degli integratori alimentari. In alcuni casi, se ritenuto necessario, viene effettuata un'analisi chimica dei prodotti che sono stati assunti dai pazienti per la ricerca di contaminanti (metalli pesanti, aflatossine, alcaloidi pirolizzidinici) o per la quantificazione del contenuto in principio attivo vegetale.

Le segnalazioni finora pervenute hanno riguardato prevalentemente eventi gravi: nel 34% dei report è stata indicata una ospedalizzazione, nel 6% l'evento aveva messo in pericolo la vita del paziente e sono stati riportati tre decessi. Le segnalazioni riportavano principalmente patologie gastrointestinali, patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, disturbi psichiatrici, patologie del sistema nervoso e patologie del fegato. Solo il 71% dei prodotti indicati era a base di piante medicinali. Sono state segnalate trenta reazioni a prodotti omeopatici (così definiti sulle confezioni) che hanno visto implicati 35 prodotti, (28 omeopatici complessi e sette omeopatici unitari). Nel 34% dei report è stato riportato l'uso concomitante di farmaci convenzionali. Hanno segnalato medici ospedalieri (40%), farmacisti (23%), medici di medicina generale (17%), specialisti (8%), erboristi 2%. In generale, le segnalazioni hanno evidenziato: problemi di adulterazione o contaminazione dei prodotti utilizzati; rischi associati a l'uso tradizionale di alcune piante; problemi con l'uso di prodotti di importazione; rischi di interazione con farmaci convenzionali.

In seguito all'individuazione di particolari segnali di rischio sono stati presi provvedimenti regolatori che hanno portato alla sospensione della commercializzazione di alcuni prodotti.

In generale il sistema ha permesso di mettere in evidenza reazioni gravi, con poche spiegazioni alternative; segnali nuovi e conferma di segnali già noti. Occorre aumentare la consapevolezza degli operatori sanitari e dei cittadini sui possibili rischi associati all'utilizzo di prodotti, che in quanto naturali sono considerati sicuri, e sulla necessità di limitare l'automedicazione e di rivolgersi a personale sanitario informato sui possibili benefici e sui rischi dei prodotti della medicina naturale.

Sempre nel campo delle medicine non convenzionali, nell'ambito del progetto Josil di collaborazione tra l'ISS e l'Università di Tianjin (Cina), sono state concluse una revisione sistematica sull'uso della Medicina Tradizionale Cinese per la riabilitazione *post stroke* e uno studio pilota sull'efficacia dell'agopuntura per gli effetti collaterali della chemioterapia.

– *Programmi di gestione integrata*

- Progetto IGEA – Integrazione, Gestione E Assistenza per la malattia diabetica
  Il progetto nasce dalla consapevolezza che il diabete, con le sue complicanze, rappresenta ancora un grave problema sanitario per le persone di tutte le età e di tutte le aree geografiche e, nonostante i miglioramenti terapeutici e assistenziali, è ancora

grande la distanza tra la reale qualità dell'assistenza erogata e quanto raccomandato in sede scientifica.

Il CCM e l'ISS hanno predisposto, a partire dal 2006, il progetto IGEA che prevede la definizione della strategia complessiva dell'intervento e il coordinamento e il supporto ai progetti regionali. Nell'ambito del progetto IGEA si sta, quindi, realizzando un insieme di azioni volte a promuovere il miglioramento dell'assistenza al paziente diabetico e a prevenire le complicanze del diabete attraverso l'adozione di programmi di gestione integrata della malattia. Questo modello di assistenza è lo strumento più indicato per migliorare la qualità della cura delle persone con malattie croniche. Queste persone, infatti, hanno bisogno, oltre che di trattamenti efficaci, anche di continuità di assistenza, follow-up sistematici più o meno intensi a seconda della gravità clinica, informazione e sostegno per raggiungere la massima autogestione possibile. È da sottolineare, inoltre, come un progetto nazionale sulla prevenzione delle complicanze del diabete possa contribuire a contrastare le disuguaglianze sociali in questa malattia.

È stato pubblicato un documento di indirizzo sui requisiti clinico organizzativi per la gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell'adulto sul diabete che definisce le modalità organizzative per la gestione integrata del diabete mellito; le raccomandazioni per migliorare la qualità della cura del diabete e per prevenirne le complicanze; gli indicatori per il monitoraggio del processo di cura. Un panel multidisciplinare ha definito formalmente gli aspetti prioritari dell'assistenza alla persona con diabete mellito e formulato le relative raccomandazioni sulla base di una revisione sistematica della letteratura.

È stato pubblicato un documento di indirizzo sui requisiti informativi per un sistema di gestione integrata del diabete. Un modello di gestione integrata per una patologia cronica come il diabete non può correttamente operare, infatti, senza che sia stato contestualmente attivato un sistema informativo, all'interno del quale tutti gli attori coinvolti possano scambiare e condividere le informazioni essenziali alla realizzazione del programma. Oltre alla definizione di linee di indirizzo, nel documento vengono identificati e definiti gli indicatori idonei a misurare il grado di realizzazione del programma e la sua efficacia.

È stato definito un piano nazionale di formazione, con un approccio multidisciplinare, sulla gestione integrata del diabete di tipo 2. L'acquisizione di nozioni, linguaggio e atteggiamenti comuni è, infatti, una condizione necessaria per avviare con successo la gestione integrata del diabete. Fino ad oggi sono state realizzate sette edizioni del corso per formatori e 12 edizioni del corso di base con un totale di 454 operatori.

È stata condotta un'indagine qualitativa con *focus group* sui bisogni di informazione percepiti dalle persone con diabete; i risultati di questa indagine consentiranno la definizione di una campagna di informazione sul diabete e sulla gestione integrata.

- Progetto Demenze

Nell'ambito di questa area è in corso la valutazione di fattibilità di un programma di gestione integrata per le demenze in Italia. Nell'ambito di questa strategia generale, infatti, l'obiettivo della attività è quello di condurre una approfondita analisi di fattibilità dell'applicazione di un approccio di *disease management* per le demenze alla realtà clinico-assistenziale italiana. I risultati di questa analisi consentiranno successivamente di implementare correttamente, in accordo con le Autorità regionali, un programma di intervento di gestione integrata in tutte le Regioni italiane.

Nel corso del 2008 sono stati raccolti dati per la caratterizzazione delle differenti strategie di governo clinico delle demenze attualmente operanti in Italia ed è stata

avviata l'attività di revisione dei dati disponibili nella letteratura internazionale su approcci di *disease management* per le demenze. In particolare, è stato effettuato un incontro con i referenti delle regioni e delle province autonome (12 e 13 marzo 2008), sui servizi dedicati completamente o in parte ai pazienti con demenza (quali i Centri diurni, le Residenze Sanitario-Assistenziali (RSA), le modalità di erogazione dell'assistenza domiciliare e infine le Strutture di ricovero di sollievo) ed è stata effettuata una *survey* più approfondita su un campione di 20 UVA italiane. Il quadro complessivo che è emerso è che esiste una forte disomogeneità nelle diverse realtà territoriali che si estrinseca probabilmente in un diverso livello di assistenza socio-sanitaria per i pazienti con demenza. Solo in poche Regioni sono presenti forme embrionali di gestione integrata delle demenza ed un abbozzo di governo clinico della questione demenza.

Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva

Il Reparto ha come obiettivo principale la produzione di evidenze scientifiche di supporto alle azioni di sanità pubblica riguardanti la salute della donna, dei bambini e degli adolescenti, sia a livello nazionale che internazionale. In questi anni il Reparto ha svolto attività su molti aspetti della salute materno-infantile, in particolare: percorso nascita, interruzione volontaria di gravidanza, contraccezione, infertilità, abortività spontanea, nati pretermine, salute della popolazione immigrata, vaccinazioni, prevenzione tumori femminili, procreazione medicalmente assistita, salute sessuale degli adolescenti e obesità infantile.

– *Competenze sviluppate*
  - Allestimento e gestione di sistemi di sorveglianza attiva;
  - Realizzazione di indagini campionarie multicentriche e studi caso-controllo;
  - Messa a punto, implementazione e valutazione di progetti operativi di promozione della salute.

– *Attività in corso*
  - Coordinamento del progetto "Il percorso nascita: promozione e assistenza valutazione della qualità di modelli operativi".
  - Coordinamento del progetto "Sistema di indagini sui rischi comportamentali in età 6-17 anni".
  - Coordinamento del progetto "Studio delle cause di mortalità e morbilità materna e messa a punto di modelli di sorveglianza della mortalità materna".
  - Coordinamento dell'unità operativa "Implementazione della rete informativa OSI relativa all'assistenza sanitaria di primo livello agli immigrati temporaneamente presenti" all'interno del progetto "Migrazione e Salute" dell'ISS.
  - Gestione del Sistema di Sorveglianza epidemiologica dell'IVG e partecipazione alla stesura della relazione parlamentare del Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali sull'applicazione della legge 194/1978.
  - Attività collegate alla prevenzione dei tumori femminili, in particolare alla vaccinazione contro l'HPV e partecipazione al progetto "Studio di incidenza e mortalità per carcinoma cervicale in Italia e prevalenza di infezione da HPV per tipo".
  - Partecipazione al progetto europeo *The State of Reproductive Health and Infertility in the European Union*.
  - Partecipazione al progetto europeo *WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative*.

- Partecipazione al progetto "Sperimentazione di un intervento di assistenza domiciliare *post-partum* per le donne immigrate" coordinato dalla Regione Lazio.
- Partecipazione al progetto *Neural tube defects and folic acid* dell'ISS.
- Partecipazione al progetto "Sperimentazione di un modello di osservatorio sugli infortuni dei lavoratori immigrati basato sull'utilizzo integrato dei flussi informativi correnti", coordinato dall'Istituto per gli Affari Sociali.
- Partecipazione al progetto "Valutazione di impatto di interventi rivolti ai cittadini e agli operatori sanitari per l'uso appropriato di farmaci: il caso della Terapia Ormonale Sostitutiva alla luce della recente Conferenza di Consenso" dell'ISS.
- Realizzazione di indagini campionarie relative all'allattamento al seno e all'anestesia epidurale.
- Partecipazione alle attività per la stesura della Linea Guida sul Taglio cesareo e sull'Assistenza alla gravidanza fisiologica nell'ambito del Sistema Nazionale Linee Guida dell'ISS.
- Conduzione di un'indagine qualitativa sul percorso nascita tra le donne immigrate.

– *Principali risultati e ricadute*
Le attività, oltre ai risultati scientifici riportati nella letteratura nazionale e internazionale, hanno permesso di svolgere un ruolo significativo nella formulazione delle linee guida ministeriali per il miglioramento della salute materno-infantile e la riqualificazione dei consultori familiari, che hanno trovato una completa rappresentazione nel Progetto Obiettivo Materno Infantile (POMI).
Inoltre l'attività di sorveglianza epidemiologica sull'IVG ha permesso dal 1980 di fornire le analisi del fenomeno al Ministero della Salute e collaborare con loro alla predisposizione delle bozze delle relazioni annuali che i Ministri della Salute hanno presentato al Parlamento.

– *Altre attività di servizio*
- controlli di stato dei vaccini;
- formazione sui metodi statistici (comprese le indagini campionarie) applicati in epidemiologia;
- formazione su modelli di promozione della salute;
- formulazione di pareri esperti sulla salute riproduttiva;
- produzione di software per attività di sorveglianza e di gestione di programmi di promozione della salute.

Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti

I quattro settori principali oggetto delle attività di ricerca del Reparto sono l'alcol, l'invecchiamento, gli indicatori di salute, i determinanti ambientali articolati nei seguenti ambiti di attività e competenza:

– *Alcol*
Attività di elaborazione e realizzazione di attività di ricerca, prevenzione e di promozione della salute collegate alle programmazione e alle politiche socio-sanitarie a livello nazionale, regionale, europeo e internazionale.

– *Invecchiamento*
Studi, progetti e ricerche sull'epidemiologia dell'invecchiamento, sull'epidemiologia del deficit cognitivo, delle demenze e della malattia di Alzheimer. Ricerche sulla valutazione

della qualità dei servizi e dell'assistenza per l'anziano fragile e di modelli di continuità assistenziale.

- *Indicatori di salute*
  Individuazione e valutazione di indicatori di salute finalizzata ai sistemi di monitoraggio e all'individuazione delle modalità di attuazione di indagini e di azioni relative alla programmazione sanitaria nazionale, regionale ed europea per il miglioramento dello stato di salute della popolazione.
- *Determinanti ambientali*
  Effetti sulla salute umana degli antiparassitari e di consulenza all'SSN su determinanti ambientali di salute umana.

Il Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti collabora con numerose istituzioni nazionali e internazionali ed è sede dell'Osservatorio Nazionale Alcol – CNESPS, organismo ufficiale dell'ISS in tema di alcol e problematiche alcol correlate, del Centro Collaboratore WHO per la Ricerca e la Promozione della Salute su Alcol e Problemi di Salute Alcol-correlati e del Segretariato della Commissione Europea per il *Working Party Health Indicators* del *Public Health Programme*.

Le attività in corso con i principali risultati/ricadute nel 2008 sono sintetizzabili come segue.

- **Alcol**

- *Osservatorio Nazionale Alcol*
  L'Osservatorio Nazionale Alcol del CNESPS è da dieci anni il riferimento formale e ufficiale nazionale, europeo ed internazionale dell'Istituto Superiore di Sanità per la ricerca, la prevenzione, la formazione in materia di alcol e problematiche alcol correlate. L'Osservatorio Nazionale Alcol è stato investito sin dal 2005 dal Ministero della Salute della responsabilità di realizzazione e disseminazione delle iniziative di comunicazione e sensibilizzazione sulle tematiche alcol correlate promosse ai sensi della Legge 125/2001; gli accordi di collaborazione hanno conferito all'ISS, Osservatorio Nazionale Alcol, il mandato esclusivo di identificare e realizzare le campagne sull'alcol da attuare negli ambiti di aggregazione giovanile, nelle scuole, negli istituti di pena, nelle caserme e in tutti i luoghi richiamati dall'art. 3 della L 125/2001. L'Osservatorio Nazionale Alcol (http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/cc-oms-alcol.asp), attivo nel CNESPS, è l'organismo di riferimento dei Ministeri, della Presidenza del Consiglio, della Commissione Europea e della WHO per le attività di consulenza tecnico-scientifica di rilievo nazionale, europeo e internazionale svolgendo rilevanti attività che coincidono in gran parte con il piano di lavoro del concordato a livello governativo con la WHO di Ginevra e di Copenaghen per il periodo 2006-2009. Dal 2007 l'Osservatorio Nazionale Alcol è stato designato dal Ministero della Salute:
  - come rappresentante unico governativo italiano nello *Standing Committee on Alcohol Policies and Action* della Commissione Europea (Direzione Generale V Luxembourg) (http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/alcohol/documents/ev_20071105_en.pdf).
  - come rappresentante unico governativo italiano nello *European Alcohol and Health Forum* della Commissione Europea (Direzione Generale V Bruxelles).
  - come rappresentante confermato unico governativo nel *Working Group Alcohol and Health*.

  In tale ruolo sono state prodotte e pubblicate dalla Commissione Europea i report predisposti dall'Osservatorio Nazionale Alcol in merito al livello di implementazione della *Council Recommendation (05/06/2001) on the drinking of alcohol by young people*,

in particular children and adolescents reperibile alla pagina http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/alcohol/documents/alcohol_com_625_a3_en.pdf. Un ruolo formale e governativo dell'Osservatorio Nazionale Alcol del CNESPS è anche quello relativo al reporting periodico previsto dalla DGSANCO relativamente all'implementazione della Strategia comunitaria sull'alcol; il report annuale dell'Italia *Overviews of Member States policies aimed at reducing alcohol-related harm* è stato pubblicato alla pagina http://ec.europa.eu /health/ph_determinants/life_style/alcohol/overviewms_alcohol_en.htm e le attività svolte dall'Osservatorio acquisite al livello europeo secondo quanto riportato sul sito della Commissione Europea (http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/ alcohol/documents/italy_en.pdf).
Infine la Commissione Europea e il *Committee on Alcohol Policies* della DGSANCO ha acquisito e pubblicato il report richiesto e formalmente prodotto dall'Osservatorio Nazionale Alcol sullo stato di avanzamento delle politiche alcol correlate e sull'epidemiologia dell'alcol in Italia (http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/alcohol/documents/ev_20071105_co01_en.pdf).
L'Osservatorio Nazionale Alcol svolge dal 2001 insieme al Centro Collaborativo WHO per la Ricerca e la Promozione della Salute su Alcol e Problematiche Alcol correlate (http://www.iss.it/chis/coms/cont.php?id=115&lang=1&tipo=19) su nomina del Ministero della Salute il ruolo di *focal point* di raccordo, rispettivamente nazionale e internazionale-europeo, riguardo alle tematiche alcol correlate, epidemiologiche e di salute pubblica, da privilegiare attraverso la ricerca, la programmazione, l'implementazione e la valutazione dei programmi, dei progetti, delle ricerche e delle iniziative che il piano di lavoro formale identifica in attività:

- di comunicazione, informazione e sensibilizzazione
- di formazione
- di prevenzione
- di promozione della salute

che possono contribuire a ridurre il carico di malattia, disabilità e di mortalità evitabile derivante dall'uso inadeguato e dall'abuso di alcol.
Facendo seguito a quanto approvato nel 2006 dal Comitato Scientifico permanente del CCM-Ministero della Salute e a quanto previsto dal piano programmatico delle attività previste per il triennio 2006-2009 l'Osservatorio Nazionale Alcol – Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti ha formalmente svolto il ruolo di assistenza tecnica attribuitogli dal CCM per favorire la realizzazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute e, tramite uno specifico accordo di collaborazione, ha avviato le attività per la produzione di analisi dedicate e report annuali (2007 e 2008) basati sul Progetto "Raccolta e analisi centralizzata di flussi informativi e dati relativi all'impatto dell'uso e abuso di alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano nazionale Alcol e Salute" finalizzato alla produzione dei dati da pubblicare nella Relazione del Ministro della Salute al Parlamento in ottemperanza alla Legge 125/2001.
Le competenze tecnico-scientifiche dell'Osservatorio Nazionale Alcol sono state richieste attraverso designazione o nomina formale nel corso del 2008:

- al tavolo tecnico e di consultazione tra il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e le delegazioni ristrette dei rappresentanti del mondo della produzione, distribuzione e marketing delle bevande alcoliche relativo a "Modalità di etichettatura e di autoregolamentazione pubblicità delle bevande alcoliche" secondo quanto previsto dal programma nazionale Guadagnare Salute.
- nella Commissione Tecnica "Disposizioni urgenti modificative del codice della strada per incrementare i livelli di sicurezza nella circolazione" di cui agli art. 6, comma 2 e

4, della legge 2 ottobre 2007 n. 160 (DD Ministero della Salute, Dipartimento Prevenzione e Comunicazione 19/10/2007).

- nel Sottocomitato Scientifico Alcol del CCM per l'implementazione del Piano Nazionale Alcol e Salute (PNAS) (DD Ministero della Salute, Dipartimento Prevenzione e Comunicazione 05/04/2007) per la definizione delle modalità di monitoraggio per indicatori del consumo di alcol.
- nel Gruppo Tecnico congiunto della Conferenza Stato-Regioni, Ministero CCM-Regioni, per la definizione delle priorità del programma di attività e dei progetti 2008-2010 del Piano Nazionale Alcol e Salute e per la definizione del monitoraggio previsto dalla Legge 125/2001 e per il quale il gruppo tecnico ha indicato l'Osservatorio Nazionale Alcol come organismo di riferimento per i futuri flussi informativi sottoponendo alla Conferenza Stato-Regioni le modalità specifiche di attribuzione di ruolo dell'ISS .

Le competenze proprie dell'Osservatorio Nazionale Alcol coincidono con quelle contemplate dal piano di lavoro del *WHO Collaborating Centre for Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-related Problems* (WHO CC), attivato nel 1998 presso il Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, attualmente CNESPS, e negli anni rafforzati dalle attribuzioni formali governative svolte attraverso piani di lavoro, concordato dalla WHO con il Governo italiano attraverso il Ministero della Salute. Tutte le attività svolte hanno ricevuto certificazione internazionale dal *WHO Regional Screening Committee*, dal *WHO Global Screening Committee* dell'*Head Quarter* di Ginevra, dal Ministero della Salute e dalla Direzione Generale dell'Ufficio Europeo di Copenaghen e garantiscono non solo attività rilevanti per il livello nazionale, tra cui la collaborazione alla Relazione al Parlamento del Ministro della Salute ai sensi della Legge 125/2001 ma hanno assicurato all'Italia, anche e soprattutto, un qualificato e stretto collegamento con le iniziative che in parallelo si sono sviluppate a livello europeo e internazionale.

Le attività dell'Osservatorio Nazionale Alcol sono state rivolte nel corso del 2008 allo sviluppo di iniziative e protocolli di studio rivolti:

- ad attività epidemiologiche, di prevenzione e di monitoraggio per indicatori a livello nazionale, regionale, europeo e internazionale (*Alcohol Control Database* http://data.euro.who.int/alcohol/Default.aspx?TabID=2421, *Global Alcohol Survey and status report* http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/ italy.pdf ed *European Community Health Indicators for Monitoring* http://echim.org, ecc.).
- alle campagne di informazione/sensibilizzazione (Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, WHO, Commissione EU, DG SANCO).
- all'identificazione di strategie di diagnosi precoce e di intervento breve per la riduzione del rischio e del danno alcol-correlato in collaborazione e nell'ambito della rete internazionale INEBRIA (www.inebria.net) di cui l'Osservatorio nazionale Alcol è membro.
- alla formazione del personale socio-sanitario sulle tematiche alcol correlate e relativo alla integrazione nelle attività professionali quotidiane delle procedure di identificazione e di intervento specifiche (PRISMA, PHEPA, IPIB, ecc.) attraverso la realizzazione di numerosi corsi nazionali di formazione ECM "Programma di formazione per l'identificazione precoce e per l'attuazione dell'intervento breve finalizzato alla prevenzione dell'abuso alcolico e del bere problematico" di cui sono stati programmati ulteriori tre corsi da tenersi nel 2009.

- alla produzione dei dati per i *Country Report* nazionali nell'ambito del *Global Survey on Alcohol* della WHO di Ginevra per il quale il WHO Collaborative Centre dell'ISS ha collaborato nella fase di sperimentazione e di validazione internazionale.
- all'attuazione di dieci principali progetti di ricerca nazionali ed europei tra cui:
  - Progetto CCM "Raccolta e analisi centralizzata di flussi informativi e dati per il monitoraggio dell'impatto dell'uso e abuso di alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute" Responsabile Scientifico e coordinatore del Progetto. Anni 2007 e 2008
  - Accordo di collaborazione ISS-Ministero della Salute "Iniziative di prevenzione e comunicazione sul consumo/abuso di alcol – II" 20/03/2007-19/03/2008
  - Accordo di collaborazione ISS-Ministero della Salute "Iniziative di prevenzione e comunicazione sul consumo/abuso di alcol – I", 20/03/2007-19/03/2008
  - Accordo di collaborazione ISS-Ministero della Salute "Iniziative di comunicazione sul consumo e abuso di alcol", 03/06/2006-02/12/2008
  - *Public Health Programme. "European Project ELSA – Alcohol Marketing in Europe, Strengthening Regulation to Protect Young People". European Commission, DG Health and Consumer Protection* (http://www.stap.nl/elsa/)
  - *EU Public Health Programme. "European Project BtG, Alcohol Policy Network, Bridging the Gap". European Commission, DG Health and Consumer Protection.* (http://www.ias.org.uk/btg/index.html)
  - *EU Public Health Programme. "European Building Capacity Project". European Commission, DG Health and Consumer Protection* (http://www.ias.org.uk/buildingcapacity/)
  - *EU Public Health Programme. "European Project ECAT: to Empower the Community in response to Alcohol Threats". European Commission, DG Health and Consumer Protection* (http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2005/action3/action3_2005_25_en.htm; http://www.pastabal.com/ecat/ecat_index.html)
  - *EU Public Health Programme. "European Project PHEPA 2 – Integrating health promotion interventions for hazardous and harmful alcohol consumption into primary health care professionals' daily work", European commission, DG Health and Consumer Protection* (http://www.phepa.net/)
  - Accordo di collaborazione ISS-Ministero della Salute, Progetto SIVEAS, "Validazione e comparazione Italia/EU degli indicatori LEA-SIVeAS".

Nel corso del 2008 l'Osservatorio Nazionale Alcol ha ricevuto il finanziamento da parte della Comunità Europea per la realizzazione del progetto europeo VINTAGE su alcol e invecchiamento di cui è proponente e coordinatore europeo e del Progetto AMPHORA nell'ambito del VII Programma Quadro di Ricerca; entrambi i progetti partiranno nel 2009.

L'Osservatorio Nazionale Alcol e il Centro Collaboratore della WHO collaborano formalmente alle attività della Consulta Nazionale Alcol contribuendo alla formulazione dei pareri e delle proposte che la Consulta inoltra ai Ministri competenti ai sensi dell'art. 4 della Legge 125/2001; provvedono, inoltre, a fornire informazioni e dati utili alla redazione annuale della Relazione al Parlamento del Ministro della Salute (http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/pdf/relazione06-07.pdf) riguardo l'implementazione della 125/2001. Nel 2008 un attivo contributo predisposto dall'Osservatorio è stato inserito nella Relazione al Parlamento (http://www.iss.it/binary/pres/cont/RELAZIONE%20PARLAMENTO%20ALCOL%2008.1233588317.pdf) in merito alla parte internazionale e alla sintesi delle attività della

Consulta Nazionale Alcol. L'Osservatorio ha curato l'elaborazione e pubblicazione sui siti web alle pagine dedicate http://www.epicentro. iss.it/temi/alcol/alcol.asp e www.iss.it/alco di aggiornamenti periodici sui dati epidemiologici e sui risultati dei progetti attuati nell'ISS. Il WHO Collaborative Centre – Osservatorio Nazionale Alcol supporta, su mandato del Ministero della Salute, le attività del Telefono Verde Alcol dell'ISS e ha fornito consulenza tecnico-scientifica al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, alle Regioni, alle Aziende Sanitarie Locali con cui collabora alla realizzazione di campagne e di iniziative di promozione della salute.

Il momento centrale per la disseminazione dei risultati conseguiti nel corso del 2008 è stato rappresentato dall'organizzazione della ottava edizione dell'*Alcohol Prevention Day* del 17 aprile 2008 (http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/adp08.asp) svolto sotto l'Alto Patronato del Presidente della Repubblica. A partire dalla implementazione dei protocolli di studio coordinati dall'ISS rivolti all'identificazione di strategie di diagnosi precoce e di intervento per la riduzione del rischio e del danno alcol-correlato tra cui il Progetto Nazionale PRISMA, quello europeo PHEPA (http://www.phepa. net/units/phepa/html/en/dir360/doc8870.html), quello internazionale del WHO (http://www.who-alcohol-phaseiv.net/italy.htm e www.who.int/substance_abuse/ publications/en/italy.pdf) e da quelli relativi al progetto *Alcohol Policy Network – Bridging the Gap* (http://www.eurocare.org/btg/countryreports/italy/index.html), il Centro Collaboratore WHO e l'Osservatorio Nazionale Alcol hanno presentato i dati e le esperienze utili alla implementazione in Italia della *Framework on Alcohol Policy for the European Region* (http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/Trad_FrameworkAlcol_ WHO.pdf) e le attività utili:

- alla produzione delle evidenze scientifiche e nella definizione e disseminazione delle linee guida cliniche per l'integrazione delle attività preventive specifiche nei *setting* socio-sanitari per la riduzione del rischio alcol-correlato;
- al monitoraggio per indicatori garantita attraverso l'attiva rete di collaborazioni che assicurano l'*expertise* richiesto per l'assessment e l'aggiornamento periodico e continuo delle basi di dati informativi nazionali previste dal Sistema Europeo Informativo sull'Alcol (EIAS) della WHO (*Alcohol Control Database*; http://data.euro.who.int/alcohol/Default.aspx?TabID=2421)
- alla realizzazione dei materiali di prevenzione (http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/adp07_comunicazione.asp) e delle attività della Campagna del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali per il contrasto all'abuso di alcol.

Tutti i prodotti realizzati, di libero dominio, sono stati posti sui siti web istituzionali (http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/libretti.asp, http://www.epicentro.iss.it/temi/ alcol/opuscoli.asp, http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/pieghevoli.asp e http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/poster.asp) e distribuiti in oltre 280.000 copie circa su tutto il territorio nazionale attraverso il costituito Centro Servizi di Documentazione Alcol attivo preso il Reparto salute della Popolazione.

Sono state inoltre realizzate due campagne specifiche per la prevenzione della mortalità alcolcorrelata alla guida:

- "Il Pilota" (www.ilpilota.it) relativa al guidatore designato
- "Non giocare con la vita, se guidi non bere" (http://www.ministerosalute.it/servizio/ galleria.jsp?lang=italiano&id=525&dad=s&men=campagne07&label=alcolGuida)
- "ITALIA WAVE LOVE FESTIVAL" (http://www.ministerosalute.it/ servizio/galleria.jsp?lang=italiano&id=510&dad=s&men=campagne07&label=alcol).

L'Osservatorio Nazionale Alcol ha svolto su mandato del Ministero e della Consulta Nazionale Alcol il ruolo di Segreteria scientifica della Prima Conferenza Nazionale Alcol svolta a Roma il 20 e 21 ottobre (http://www.ministerosalute.it/dettaglio/phPrimoPianoNew.jsp?id=192) ed è stato richiesto dalla Presidenza del Consiglio quale organismo esperto nella Consulta Nazionale Tossicodipendenze (DPR 309/1990, art. 132) previa nomina formale del Sottosegretario di Stato e della Direzione del Dipartimento Antidroga attivo presso la Presidenza del Consiglio (http://iport.dronet.org/com/filedownloadlink/allegatoQ.php?key=706).
L'Osservatorio Nazionale Alcol è stato invitato a partecipare alla IV Conferenza Nazionale sulle Droghe programmata per marzo 2009 a Trieste.

– *WHO Collaborating Centre (CC) for Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-related harm – World Health Organization*
Tutte le attività del WHO CC a partire dal 2006 sono svolte come da mandato governativo e piano di lavoro attraverso le risorse proprie dell'Osservatorio Nazionale Alcol del CNESPS.
Tra le principali attività svolte nel 2008 si segnalano quelle connesse alle nomine formali in qualità di:
  - organismo esperto designato dalla WHO per la *WHO Tecnical Consultation on assessment of prevention and treatment systems for substance use disorders*, 18-20 dicembre 2006, *WHO Headquarters*, Ginevra (http://www.who.int/substance_abuse/activities/saims/en/index.html)
  - *Technical Consultant* su designazione della WHO nel *Working Group* "*Assessment of prevention and treatment systems for substance use disorders*" *WHO Headquarter*, Geneva, 2006-2007 (report prodotto alla pagina http://www.who.int/entity/substance_abuse/activities/saims_report_2006.pdf)
  - rappresentante unico italiano ed esperto su designazione della WHO e del Direttore del CNESPS per la redazione della *Position Paper* italiana e per l'"*Open Consultation between WHO secretariat and selected stakeholders on health problems related to alcohol consumption*" *WHO Headquarters*, Geneva, 09/10/2006 (http://www.who.int/substance_abuse/activities/stakeholders_ participants.pdf)
  - rappresentante governativo e *National Counterpart* nel Network per l'implementazione della "*Framework on Alcohol policies in the European Region*" (http://www.euro.who.int/alcoholdrugs/CtryInfo/CtryInfoRes? Country=ITA)
  - rappresentante governativo ed esperto nazionale sulla tematica "*Alcohol Policy*" nelle sedi di Copenaghen e Ginevra e referente per il "*Global Survey on Alcohol*" della WHO di Ginevra svolto nel corso del 2008 a livello mondiale.

  Sono state disseminate attraverso la Commisisone Europea nel corso del 2008 le relazioni prodotte dal WHO CC e dall'Osservatorio Nazionale Alcol per la *European Conference on Alcohol* di Helsinky (oggi disponibili al sito http://btg.health.fi/?i=111384&s=5&v=11&name=Alcohol_health_policies_italian_Scafato_emanuele-ppt.pdf.) e della Conferenza Europea sull'Alcol del 3-5 aprile 2008 di Barcellona (http://www.dss3a.com/btg/pdf/Parallels/Fri_mor/emanuele_scafato_fri_mor_strand8.pdf).

- **Invecchiamento**
Le attività di ricerca sull'invecchiamento nel corso del 2008 hanno riguardato lo svolgimento dei protocolli e dei piani di lavoro dei seguentio progetti:

  – *Progetto Coordinato "ERA-AGE"* European Research Area on Ageing – *Commissione Europea, VII Programma Quadro di Ricerca*

ERA-NET, European Research on Ageing, *Network ERA-NET, VII Programma Quadro di Ricerca*

Nel corso del 2008 le attività europee ERA-AGE sono state rivolte alla disseminazione dei report nazionali riguardanti le buone pratiche relative alla ricerca e al finanziamento sull'invecchiamento in Europa con il completamento della rilevazione dei progetti di ricerca nazionali nel periodo 1994-2004. I risultati sono stati pubblicati nell'ERA AGE RESEARCH DATABASE e rende disponibili le informazioni sulle ricerche sull'invecchiamento in Italia nel corso del trascorso decennio (http://era-age.group.shef.ac.uk/database.php?country=6). È stato inoltre aggiornato e pubblicato il *National Coordinator Report "Findings from the Data Gathering on Aging Research Programmes"* (pubblicato alla pagina http://era-age.group.shef.ac.uk/downloads/document_232.pdf).

Il Reparto ha partecipato al *Forum on Ageing* e alla Conferenza Europea sulla "*Road Map for Research on Ageing*" svolta a Bruxelles e che ha contribuito ad identificare le priorità emergenti e oggetto delle strategie nell'ambito dell'ERA-NET e del VII Programma Quadro di Ricerca (dettaglio alla pagina web http://era-age.group.shef.ac.uk/). L'attività progettuale del gruppo di ricerca nazionale attualmente incentrata sulla possibilità di promozione di un coordinamento dei programmi e progetti di ricerca italiani basati sulla *partnership* tra i differenti finanziatori della ricerca sull'invecchiamento (MIUR, Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, IRCSS, ISS) è tesa allo scambio di buone pratiche che prendano l'avvio dalle conoscenze già acquisite contribuendo a garantire che i programmi di ricerca sull'invecchiamento siano sistematicamente inseriti nelle strategie di finanziamento nazionali/regionali (dettagli alla pagine web www.iss.it/binary/publ/publi/0404.1106653088. pdf). Il gruppo di ricerca italiano di ERA-AGE ha ricevuto dalla Commissione Europea un nuovo finanziamento e un estensione delle attività di ricerca di ulteriori tre anni dando continuità al piano di lavoro europeo.

– *Progetto IPREA,* Italian Project on Epidemiology of Alzheimer Disease – *Ministero della Salute.*

Progetto ILSA. Gli studi longitudinali sull'invecchiamento.

Nel corso del 2008 sono state aggiornate e revisionate le informazioni del database centralizzato per le elaborazioni previste dal Progetto IPREA, conclusosi nel 2005. Il database ha affiancato quello dello studio ILSA per il quale è stato realizzato presso il Reparto Salute della Popolazione del CNESPS un software specifico per la valutazione della coorte storica esaminata attraverso i vari screening longitudinali. Il Comitato tecnico-scientifico ed editoriale congiunto ILSA-IPREA ha identificato come prioritarie le elaborazioni finalizzate alla produzione scientifiche che nel corso del 2008 hanno determinato la pubblicazione di articoli sulle seguenti tematiche:

- *Diabetes as a risk factor for cognitive decline in older patients.*
  Maggi S, Limongi F, Noale M, Romanato G, Tonin P, Rozzini R, Scafato E, Crepaldi G, ILSA Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27(1):24-33. Epub 2008 Dec 17.
- *Marital and cohabitation status as predictors of mortality: a 10-year follow-up of an Italian elderly cohort.*
  Scafato E, Galluzzo L, Gandin C, Ghirini S, Baldereschi M, Capurso A, Maggi S, Farchi G, For The Ilsa Working Group. *Soc Sci Med* 2008;67(9):1456-64. Epub 2008 Jul 31.

- *Depressive symptoms, vascular risk factors and mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging.*
  Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, Todarello O, Pellicani V, Santamato A, Scapicchio P, Maggi S, Scafato E, Gandin C, Capurso A, Solfrizzi V; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(4):336-46. Epub 2008 Mar 5.
- *Impact of depressive symptoms on the rate of progression to dementia in patients affected by mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging.*
  Panza F, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Zenzola A, Menga R, Pistoia G, Santamato A, Scafato E, Gandin C, Capurso A, Solfrizzi V. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(7):726-34.

– *Progetto "ULISSE" Osservatorio sugli indicatori di qualità dell'assistenza per l'anziano fragile – Ministero della Salute.*
L'anziano nella rete dei servizi: l'uso dei dati amministrativi per l'integrazione e la continuità dell'assistenza geriatrica – Ministero della Salute (Regione Veneto).
Le attività di valutazione della qualità dei servizi e modelli di continuità assistenziale per l'anziano svolte attraverso le circa 120 unità operative del Progetto ULISSE sono state aggiornate attraverso una revisione congiunta dei numerosi dati a disposizione di cui era stata completata la raccolta nel 2007. Anche le attività del progetto "L'anziano nella rete dei servizi: l'uso dei dati amministrativi per l'integrazione e la continuità dell'assistenza geriatria – SISAV 2" sono proseguite e saranno attive per tutto il 2009. La realizzazione, grazie al progetto Ulisse, delle tre banche (Reparti per acuti, assistenza domiciliare integrata – ADI ed RSA) ha mostrato la sua efficacia nel colmare una totale lacuna, sinora esistente nel nostro Paese, su dati scientificamente validati riguardanti la qualità dell'assistenza all'anziano. Si rimanda al capitolo dedicato ai Progetti Speciali dell'ISS nel presente volume per un dettaglio approfondito delle attività e dei risultati.

- **Indicatori di salute**

– *ECHIM e* WORKING party health indicators
Sono state completate nel 2008 le attività del Progetto ECHIM *European Community Health Indicators and Monitoring – Public Health Programme.* Facendo seguito e in stretta coerenza con quanto concordato nel corso del meeting europeo ECHIM ospitato presso il CNESPS nel 2006 (http://www.echim.org/docs/ECHIM4/echim4min.pdf) il contributo metodologico all'attuazione della survey europea prodotta dal Reparto salute della popolazione (http://www.echim.org/docs/ECHIM4/pres3.pdf) è stato incorporato nello standard proposto dall'ECHIM al *Working Party Health Indicators* del *Public Health Programme.* Le attività 2008 sono state rivolte alla produzione dei *Country Report* degli Stati membri della EU basati sulla rilevazione dei dati sottesi agli indicatori ECHIM e oggetto della *survey* europea con le controparti governative di 32 Stati membri (http://www.echim.org/docs/echim_contact.pdf) attuata attraverso un questionario e incontri bilaterali svolti in Lussemburgo (http://www.echim.org/docs/WP5/pres4.pdf) per la definizione puntuale degli indicatori che costituiranno il futuro Sistema di Monitoraggio Europeo della stato di salute della popolazione EU. Oltre al report nazionale prodotto dal costituito gruppo di lavoro coordinato dal Reparto Salute della popolazione attraverso una modalità già sperimentata nel corso del Progetto SINDIS e l'attivo coivolgimento di ISTAT, Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, CCM, Università, Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali sono state pianificate nuove attività focalizzate sulla validazione italiana degli indicatori di qualità dei servizi che sono state incorporate nel nuovo progetto italiano SIVEAS finanziato dal

Dipartimento per la Programmazione del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali che partirà nel 2009 e verrà svolto dal Reparto Salute della popolazione sui dati e indicatori nazionali.

I dati rilevati dall'ECHIM sono confluiti sullo *European Portal of Knowledge and Information System* secondo le modalità concordate e condivise di *reporting* sullo stato di salute della popolazione che contribuiranno, a regime, a rendere piena la comparabilità delle informazioni. È stato prodotto un report finale dell'intero progetto da pubblicare nel corso del 2008 secondo le modalità e le tematiche concordate (http://www.echim.org/docs/echim_finalreport_contents.pdf).

Il gruppo di ricerca ECHIM attivo presso il Reparto salute della popolazione del CNESPS ha svolto anche il ruolo di Segretariato del *Working Party* del *Public Health Programme* dedicato agli *Health Indicator* e nell'ambito di un Network Europeo di cinque *public Health Institute* (dettagli sul sito http://europa.eu.int/comm/health/ph_projects/2004/action1/action1_2004_02_en.htm) ha assicurato alla Commissione Europea la funzione di Segretariato europeo del *Working Party Health Indicators* del *Public Health Programme* (http://www.echim.org/docs/WPI_contact.pdf).

Le ricadute per l'ISS sono allo stato dell'arte risultate nel consolidamento della *leadership* europea nel settore del monitoraggio della salute per indicatori e del ruolo centrale dell'ISS, su mandato della Commissione Europea, nell'*assessment* e nella valutazione di implementabilità del sistema e degli indicatori per tutti e 25 gli Stati membri e nel ruolo di primo piano nella definizione delle finalità, delle funzioni e delle procedure relative ad una futura struttura centrale europea (*EU Health Observatory*) dedicata all'*Health Monitoring*, ispirata al CDC ma dedicato agli aspetti di più ampio respiro di salute pubblica come peraltro testimoniato dalla futura prosecuzione delle attività attraverso una specifica futura iniziativa della Commissione Europea che mira a proseguire le attività del *Working Party Indicator* e dell'ECHIM attraverso l'ECHIM II a livello europeo e ulteriori attività ad esso correlate a livello nazionale attraverso quattro nuovi accordi di collaborazione ISS-Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali attivati nel 2008 e riguardanti:

- Progetto SIVEAS, "Validazione e comparazione Italia/EU degli indicatori LEA-SIVeAS", anni 2008-2010.
- Progetto SIVEAS, "Strumenti flessibili per determinare le priorità sanitarie", anni 2008-2010. Costruzione di uno strumento flessibile basato su web, basato su un database di patologie e fattori di rischio, per ciascuno dei quali si ricavano una serie di quantità epidemiologica, che vengono usate per calcolare le priorità.
- Ricerca finalizzata oncologica 2006 (avviata nel 2007): Programma di riabilitazione per sopravviventi ai tumori", anni 2007-2009, con finalità specifica di misurazione dello stato di disabilità dei sopravviventi.
- Progetto CCM "Raccolta e analisi centralizzata di flussi informativi e dati per il monitoraggio dell'impatto dell'uso e abuso di alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute" Anni 2008 e 2009.

Le competenze specifiche relative alla valutazione del *Burden of Disease* sono state oggetto di richiesta di collaborazione da parte del *Global Burden of Disease Study* attraverso la partecipazione al *Core Member of the Cross-Cutting Issues Expert Group* e un'attiva collaborazione internazionale con il CDC di Atlanta.

Sono state inoltre garantite le collaborazioni richieste dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali nell'ambito dello *European Union Project* EUGLOREH – *preparation of the "Global Report on Health in the European Union"* attraverso la

partecipazione all'*International Steering Committee* di cui il Reparto è stato designato formalmente organismo esperto.

- **Determinanti ambientali**
  In riferimento al DL 95/194 in materia di immissione in commercio di prodotti fitosanitari e del DL.vo n. 174/2000 per il controllo dei biocidi immessi sul mercato, è stato mantenuto il Sistema Nazionale di Sorveglianza delle Intossicazioni da Antiparassitari (SIAcA), procedendo alla revisione e alla classificazione delle segnalazioni inviate da Regioni, ASL e Centri Antiveleni nel 2007 e avviando l'acquisizione dei dati del 2008; in attuazione della raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea n. 2007/C 164/01 che prevede l'utilizzo dei dati esistenti in materia di infortuni e lo sviluppo di sistemi di sorveglianza atti a fornire informazioni comparabili, monitorare l'evoluzione dei rischi di infortunio e fornire informazioni sulla necessità di azioni relative alla sicurezza dei prodotti e dei servizi, in riferimento all'Accordo tra Stato, Regioni e Province Autonome del 28 febbraio 2008 per la definizione di attività e di requisiti basilari di funzionamento dei Centri Antiveleni, in riferimento alla Legge 3 dicembre 1999 n. 493 che istituisce presso l'ISS il Sistema Informativo Nazionale Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA) e al DL 06/219 concernente i medicinali di uso umano, è stato mantenuto il sistema di Sorveglianza Nazionale delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SNEPI) e sono stati effettuati approfondimenti di analisi su: incidenti domestici, esposizioni pericolose nella prima infanzia, esposizioni a farmaci, tentati suicidi.
  L'attività programmata per il 2009 prevede il mantenimento dei sistemi SIAcA e SNEPI con produzione di rapporti annuali per la descrizione dei dati rilevati su base annuale e approfondimenti di indagine su tematiche specifiche.

Reparto Salute mentale

Lo scopo fondamentale del Reparto è di contribuire al miglioramento della salute mentale delle persone che soffrono di disturbi psichici, dei loro familiari e della popolazione mediante:

- ricerche scientifiche;
- sorveglianza dei disturbi mentali;
- sperimentazione di interventi di prevenzione primaria e secondaria;
- promozione della valutazione di qualità dei servizi;
- attività di diffusione di interventi di dimostrata efficacia;
- promozione della partecipazione attiva e informata di utenti e familiari.

Il Reparto intende anche contribuire al miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria in altri campi mediante la diffusione di interventi efficaci per il cambiamento dei comportamenti professionali.

- *Competenze sviluppate*
  Le principali competenze del Reparto possono essere così sintetizzate:
  - organizzazione e sperimentazione di un sistema di sorveglianza che consenta di rilevare i nuovi casi di specifici disturbi mentali che giungono all'osservazione dei servizi di salute mentale, e di descrivere la variazione della loro frequenza in termini di tempo, spazio e persona;
  - organizzazione e sperimentazione di programmi di promozione della salute mentale nelle scuole secondarie;
  - organizzazione e sperimentazione di attività sistematiche di screening dei disturbi mentali;

- costruzione e scelta di strumenti e indicatori per la valutazione della qualità dei servizi di salute mentale;
- applicazione di conoscenze *evidence-based* negli studi e nelle attività di miglioramento di qualità dei servizi di salute mentale;
- disegno e conduzione di studi controllati di efficacia;
- studio degli aspetti psichiatrici e psicosociali di patologie fisiche e dei rapporti tra salute mentale e salute fisica;
- costruzione e validazione di strumenti per la valutazione della psicopatologia, del benessere psicologico, del funzionamento sociale, dello stress, e di aspetti della personalità correlati alla salute.

– *Attività di ricerca in corso e risultati*

Partirà il primo marzo 2009 la vera e propria attività di sorveglianza dei disturbi mentali gravi presso 26 Centri di Salute Mentale (CSM) sentinella distribuiti sul territorio nazionale (Progetto SEME).

Sono state svolte le due previste edizioni del corso di formazione degli psichiatri di riferimento dei centri clinici sentinella il 3 e 4 novembre e l'1 e 2 dicembre 2008. Gli psichiatri che hanno partecipato sono stati in tutto 52, di 26 CSM. Il compito degli psichiatri consisterà nella dettagliata caratterizzazione, mediante una metodologia diagnostica riproducibile e condivisa, di tutti i pazienti che presentando un disturbo sottoposto a sorveglianza entreranno per la prima volta in contatto con i CSM, nonché nella trasmissione di questi dati all'ISS. Sarà anche incluso nella sorveglianza ogni caso di suicidio portato a termine che riguardi pazienti noti al CSM.

Gli obiettivi del corso sono stati formare i partecipanti: i) all'uso dello strumento diagnostico *Structured Clinical Interview for DSM – IV Disorders Axis I* (SCID – Axis I), di valutazione della gravità psicopatologica *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) e del funzionamento personale e sociale Scala di Valutazione Globale del Funzionamento (GAF); ii) all'uso del sistema di segnalazione via Internet per la trasmissione dei dati delle valutazioni al centro di coordinamento, Reparto Salute mentale del CNESPS, ISS.

- Progetto Efficacia nella pratica e rapporto costi/benefici di un programma di screening e gestione della depressione in diversi contesti medici

  Sono state completate tutte le attività preparatorie all'avvio della valutazione controllata dell'efficacia del programma di screening e intervento integrato condotto in medicina generale, denominato con l'acronimo inglese "SET-DEP" (*Screening and Enhanced Treatment of DEpression in Primary care*). Sono stati reclutati 11 medici di medicina generale operanti nella ASL RM A, i quali complessivamente hanno in carico circa 12.000 assistiti. Sono stati predisposti la nota informativa, i moduli di consenso, e le lettere di informazione per i partecipanti sui risultati dello screening. È stato creato un archivio informatico dedicato con implementati gli algoritmi di siglatura dei questionari di screening per l'individuazione dei casi di sospetta depressione. È stata messa a punto una articolata intervista strutturata per la valutazione dei costi diretti e indiretti. Sono stati realizzati degli incontri di presentazione dello studio e di discussione delle procedure tra i ricercatori e il gruppo dei medici partecipanti allo studio. È stato predisposto un ambulatorio specialistico dedicato per il trattamento dei pazienti con sospetta depressione provenienti dagli ambulatori di medicina generale e, recentemente, ha preso il via lo studio con la randomizzazione dei primi pazienti ai gruppi di trattamento.

- Programma Sviluppo e produzione di indicatori di processo per le strutture residenziali e di ricovero in salute mentale. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Dipartimento per la Qualità
  Sono in corso le attività relative alla fase preparatoria del programma che riguardano: i) la costituzione delle unità operative e del gruppo di lavoro di esperti dedicato alla creazione del sistema di indicatori (al momento sono stati invitati e hanno accettato di partecipare la Società Italiana di Epidemiologia Psichiatrica e altri affermati esperti che hanno lavorato al coordinamento; ii) l'identificazione e il reperimento della letteratura scientifica e delle esperienze nazionali ed internazionali più significative sul tema.
- Programma Definizione e diffusione di un programma ad elevato standard metodologico e sviluppo di strumenti omogenei per la rilevazione della qualità percepita nei Servizi di Salute Mentale. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Dipartimento per la Qualità
  Sono in corso le attività relative alla fase preparatoria del programma che riguardano: i) la costituzione del gruppo di lavoro di esperti, con operatori dei Dipartimenti di Salute Mentale (DSM) (al momento sono stati invitati e hanno accettato di partecipare il DSM Roma D, il DSM Roma E e il DSM di Chivasso, Torino; si intendono coinvolgere anche i DSM ASL 5 di Matera, e ASL 6 di Pordenone); ii) il reperimento della letteratura aggiornata sul tema; iii) la definizione del protocollo relativo all'attività del gruppo di lavoro.
- Programma straordinario Ricerca oncologica: Valutazione della salute mentale in pazienti oncologici a lunga sopravvivenza.
  In questo primo anno di attività, l'UO del Reparto di Salute mentale ha lavorato, con le UO cliniche degli IRCCS, alla messa a punto di una batteria condivisa di strumenti standardizzati e validati. Tra le variabili oggetto di valutazione figurano la presenza e la gravità dei sintomi depressivi e ansiosi, il livello di stress emotivo e le relative strategie di gestione e fronteggiamento, il livello di sostegno sociale percepito, la crescita post-traumatica.
  Attualmente è in corso di approntamento un archivio informatico per l'inserimento dei dati. È stata inoltre avviata una ricerca sistematica nelle principali banche dati scientifiche, sul tema della salute mentale nei pazienti oncologici lungo sopravviventi, allo scopo di generare ipotesi di lavoro utili all'analisi dei dati.
  Proseguono i lavori del Progetto di messa a punto di un intervento di promozione della salute mentale nelle scuole, con particolare attenzione alla prevenzione primaria della depressione. I lavori sono proseguiti in alcune scuole già coinvolte nel precedente anno scolastico e sono stati avviati in nuove scuole. Le scuole già coinvolte sono il Liceo Scientifico Statale Farnesina di Roma (dal 28/11/2008, classe II G), e la succursale U. Betti della Scuola Media Giovan Battista Piranesi di Roma (dal 12 novembre, classe III O).
  Le scuole coinvolte per la prima volta sono: il Liceo di Scienze Sociali V. Gambara di Brescia (una seconda e una quinta classe), il Liceo Sociopsicopedagogico e l'Istituto di Ragioneria presso il Collegio degli Angeli di Treviglio (BG) (due quarte classi), il liceo Psicopedagocico Machiavelli (una seconda classe) e il liceo Classico Gioia (una seconda classe) di Piacenza.
  A seguito della sperimentazione condotta finora è in fase conclusiva la revisione della versione sperimentale del manuale per studenti e si prevede che per la scadenza del progetto (fine giugno 2009) verrà editata a stampa la versione definitiva.
- L'uso dei farmaci per i disturbi depressivi in Italia
  È in corso la valutazione dell'uso di antidepressivi in campioni rappresentativi di popolazione generale, in particolare per quanto riguarda persone con sintomatologia

riconducibile a disturbo bipolare o con sintomi sottosoglia di depressione maggiore o distimia. Verrà indagata anche la presenza di disturbi d'ansia e di dolore cronico, che sono condizioni per cui è indicato l'uso di antidepressivi. Lo studio si sta svolgendo in sei Regioni italiane in campioni di popolazione di 800 persone circa per Regione. Attualmente ogni unità partecipante alla ricerca ha raggiunto e intervistato il 40% del campione eleggibile per lo studio.

- Descrizione dei Servizi di Salute Mentale preposti per il ricovero di pazienti psichiatrici acuti con messa in luce delle differenze sia quantitative che qualitative
  Sono continuate le analisi dei dati relativi alle strutture di ricovero per i pazienti psichiatrici acuti nell'ambito del progetto PROGRES Acuti e dei pazienti ivi presenti. In particolare esse hanno riguardato: i) la descrizione del processo di cura delle stesse e la valutazione comparativa nelle varie tipologie di strutture di un campione rappresentativo di pazienti dimessi (1.330) per definirne i profili clinici; ii) la descrizione del processo di cura e la valutazione comparativa tra tipi di strutture di un campione rappresentativo di pazienti ammessi (1.577); iii) lo studio delle variabili associate ai trattamenti sanitari obbligatori; iv) lo studio delle variabili associate ai primi ricoveri nella vita.
- Definizione di strumenti per l'individuazione e il trattamento precoce delle psicosi con l'obiettivo di bloccarne la cronicizzazione
  Si è collaborato con il Reparto di Epidemiologia clinica alla creazione di una linea guida sull'identificazione dei soggetti a rischio e il trattamento in fase precoce della schizofrenia.
- Studi sui determinanti genetici e ambientali di aspetti di personalità e psicopatologia
  Si è collaborato con il Reparto di Epidemiologia genetica nell'ambito di uno studio sull'analisi delle componenti genetiche e ambientali della soddisfazione di vita, l'ottimismo e l'autostima.
  Altri studi hanno riguardato gli aspetti genetici e ambientali delle capacità di regolazione emozionale e della sicurezza nelle relazioni interpersonali strette.
- Studio longitudinale delle relazioni tra personalità, stress, morbilità generale e variazioni nella funzionalità dei sistemi immunitario e neuroendocrino
  È stato completato uno studio longitudinale su una popolazione di operatori sanitari che ha indagato le reciproche relazioni tra caratteristiche di personalità e variazioni nel tempo del livello di stress, della morbilità generale, e della funzionalità dei sistemi immunitario e neuroendocrino.
  Le prime analisi hanno evidenziato un'associazione tra stress, insicurezza nelle relazioni interpersonali strette, e ridotta efficienza della risposta immune cellulare.
- Studi sugli aspetti psicosociali di patologie somatiche: sono in corso studi su personalità, psicopatologia, qualità della vita, adesione ai trattamenti e loro efficacia in pazienti affetti da infezione da HIV in trattamento con terapia antiretrovirale ad alta attività e da epilessia resistente al trattamento farmacologico
  Tra i primi risultati si possono citare: l'associazione tra specifici aspetti del carattere e delle regolazione emozionale e adesione alla terapia antiretrovirale nei pazienti HIV positivi; la forte correlazione tra più alti livelli di depressione e ansia e minore qualità della vita nei pazienti epilettici, indipendentemente dalle variabili cliniche che esprimono la gravità dell'epilessia; il lento miglioramento nel tempo nello stato emotivo e nella qualità della vita dopo intervento chirurgico di rimozione dell'area epilettogena; la buona prognosi post-operatoria sul medio-lungo termine per le funzioni mnesiche sia verbali che visuospaziali.

- Studio di rilevazione dei disturbi mentali gravi e rapporto coi servizi di salute mentale tramite la tecnica degli informatori chiave
  È stata effettuata un'indagine nella popolazione di una zona montana del Trentino sulla frequenza dei disturbi psichiatrici gravi mediante l'uso della tecnica degli informatori chiave per ottenere la stima della prevalenza dei disturbi e la capacità dei servizi di salute mentale di rispondere ai bisogni delle persone affette.
- Studi di prevalenza dei disturbi psichiatrici nella popolazione generale, di prevalenza dei disturbi psichiatrici nella popolazione lavorativa in rapporto a fattori socio-economici, di incidenza della anoressia mentale in Italia
  È proseguito il lavoro di analisi e disseminazione dei principali risultati degli studi ESEMeD e EPREMED sulla prevalenza dei più comuni disturbi mentali nella popolazione generale e l'uso dei servizi sanitari ad essi collegato. Le analisi sono state oggetto di un articolo scientifico e di un capitolo del libro a cura di Kessler e Ustun (*The WHO World Mental Health Surveys*: *Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders*, Cambridge University Press, 2008).
  È stato organizzato e condotto un focus nazionale di esperti sui risultati dello studio ESEMeD. Al focus hanno partecipato rappresentanti delle associazioni dei familiari e dei pazienti, del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dei medici di medicina generale, della psichiatria accademica, del governo e dei media. Obiettivi del focus erano presentare i risultati dello studio e discutere sulle modalità più efficaci di divulgazione degli stessi anche per sostenere decisioni in tema di politica sanitaria.
  È stato fatto uno studio che ha indagato la relazione tra diversi fattori psicosociali in ambiente lavorativo e morbilità psichiatrica. Lo studio, condotto in una popolazione del settore sanitario, ha mostrato un'unica associazione tra giustizia (sostegno e ascolto che si riceve dai superiori in caso di difficoltà sul lavoro; equità e giustizia nei riconoscimenti e negli avanzamenti di carriera; ricevere informazioni sufficienti e non contraddittorie dai superiori; chiarezza dei compiti e delle responsabilità) e morbilità psichiatrica.
  Si è svolto in collaborazione, nell'ambito del sistema di sorveglianza PASSI, uno studio sulla prevalenza delle persone positive allo screening per la depressione in un campione di oltre 20.000 adulti italiani di 18-69 anni. La prevalenza è risultata essere del 9%.
  Si è condotto uno studio sulle ospedalizzazioni in Italia per anoressia mentale in persone di età 10-19 anni utilizzando le schede di dimissione ospedaliera.
- Messa a punto e revisione critica di strumenti per la valutazione degli esiti nei Servizi Geriatrici e di Salute Mentale
  Sono stati condotti due lavori, uno sulle scale di valutazione dei disturbi bipolari e uno su uno strumento per la valutazione del grado di autonomia e del bisogno assistenziale dell'anziano ospite in strutture residenziali.
- Studi sull'efficacia di interventi psicosociali ed educativi
  È stato condotto uno studio di valutazione di efficacia di un intervento strutturato cognitivo-comportamentale di gruppo per pazienti psichiatrici ospiti di residenze assistite e comunità alloggio.

Ufficio di Statistica

Le attività dell'Ufficio di Statistica (che ha implementato e gestisce rilevanti fonti di informazione corrente quali le basi di dati sulla Mortalità e sulle Dimissioni Ospedaliere) consistono nell'utilizzazione di metodi statistici, informatici e informativi complessi per l'approfondimento delle conoscenze sullo stato di salute della popolazione.

Le attività riguardano:

- Studi di mortalità (analisi sistematica della distribuzione della mortalità nel tempo e nello spazio, la mortalità prematura e gli anni di vita potenziale persi, l'attesa di vita e la sua scomposizione per genere, età e causa di morte, la valutazione dell'impatto delle varie cause, la mortalità evitabile, la mortalità nelle aree oggetto di particolari esposizioni ambientali; l'utilizzo dei dati di mortalità per stimare l'occorrenza di patologie per cui non vi siano fonti esaustive, quali le Malattie Rare, in particolare la SLA; lo studio delle cause multiple che contribuiscono al decesso di un individuo). Sempre nell'ambito dello studio della mortalità, viene svolta attività di "Sorveglianza Epidemiologica Rapida della Mortalità ai fini di Sanità Pubblica" sia a livello nazionale – in collaborazione con le Anagrafi delle 21 città capoluogo di Regione – che internazionale – partecipando come WP "*Inventory of the Existing Mortality Monitoring Systems*" al Progetto europeo MOMO, *Mortality Monitoring*, a cui prendono parte 18 Paesi europei.
- Studi epidemiologici basati sull'analisi di dati correnti di interesse in Sanità Pubblica, quali le indagini ISTAT (sugli Aspetti della vita quotidiana in Italia e sul Ricorso ai Servizi sanitari), le SDO su argomenti di grande rilievo per la sanità pubblica, quali i tumori, le malattie rare e la SLA.
- Studi sugli Indicatori di Salute. Studi a livello europeo sulle indagini sullo stato di salute delle popolazioni: Progetto FEHES – *Feasibility of a European Health Examination Survey* e *tender* europeo su *Development and planning of a pilot EHES* (*European Health Examination Survey*) *in EU and EFTA Members*; Progetto EUHSID – *European Union Health Surveys Information Database*.
- Studi sulle conseguenze degli eventi climatici estremi sulla salute.
- Studi sul fenomeno suicidario e altri aspetti di salute mentale.
- Studio sulle sepsi nel bambino ricoverato in terapie intensive generali e pediatriche.
- Studi sugli anziani fragili.
- Studi sulla salute delle donne.
- Collaborazione a studi svolti in ambito del CNESPS quali il Progetto PASSI e attività di epidemiologia clinica.
- Aspetti di etica e di privacy in ambito di studi sullo stato di salute della popolazione, a livello nazionale e internazionale.
- Progettazione e realizzazione di Registri nazionali su temi rilevanti di sanità pubblica che si avvalgono di flussi correnti, integrati da informazioni aggiuntive *ad hoc* (quale il Registro nazionale Interventi di Protesi di Anca).
- Coordinamento di studi europei per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche (quale il Progetto EUPHORIC – *EUropean Public Health Outcome Research and Indicators Collection*).

In quanto Ufficio di Statistica dell'intero ISS, l'Ufficio cura tutti gli adempimenti, previsti per Legge, di interazione tra ISS e Sistema Statistico Nazionale (SISTAN), di cui l'Istituto fa parte.

- *Competenze sviluppate*

  Le competenze sviluppate riguardano la messa a punto, attraverso un processo logico e operativo continuo di approfondimenti teorici e sperimentazioni, di metodologie, protocolli, flussi informativi quali: metodologie per la gestione di sistemi informativi sanitari, conduzione di studi epidemiologici descrittivi su patologie di particolare interesse in sanità pubblica, metodi statistici e demografici per lo studio e il monitoraggio della salute della popolazione.

  Nello specifico, le competenze riguardano:

- Messa a punto di sistemi di sorveglianza epidemiologica rapida della mortalità per poter dare risposte di sanità pubblica in caso di emergenze climatiche o epidemiche e attività di *inventory* a livello europeo di siffatti sistemi.
- Analisi delle concause di morte (*multiple-cause-of-death*) cioè tutte le condizioni patologiche e caratteristiche delle lesioni, riportate sul certificato di morte, allo scopo di contribuire a descrivere più compiutamente la diffusione di patologie e di analizzare i rischi in competizione; tali informazioni, analizzate in Italia per la prima volta dall'Ufficio di Statistica, sono ad esso rese disponibili dall'ISTAT, nell'ambito dell'Accordo Quadro tra ISTAT e ISS, il cui responsabile per l'ISS è il direttore dell'Ufficio di Statistica.
- Analisi della Mortalità evitabile e dei Ricoveri ospedalieri per genere, età e a livello territoriale fine (USL).
- Protocolli per la conduzione di indagini sullo stato di salute della popolazione del tipo HES (*Health Examination Survey*, basato su somministrazione di questionario ed effettuazione di una visita medica con rilevazione di parametri clinici, biochimici, antropometrici) anche a livello europeo attraverso la partecipazione, con responsabilità di un *Work Package*, ad uno studio europeo sulla fattibilità di una HES europea: Progetto FEHES – *Feasibility of a European Health Examination Survey* nonché al *tender* europeo su "*Development and planning of a pilot EHES in EU and EFTA Members*" in cui facciamo parte come unico partner italiano del *Pilot EHES Reference Center*.
- Sviluppo di metodologie per confrontare i risultati di una HES con quelli di una indagine di tipo HIS (*Health Interview Survey*, basato sulla sola somministrazione di questionario) con la partecipazione allo *Steering Committee* del Progetto europeo EUHSID – *European Union Health Surveys Information Database*.
- Approfondimenti sulla normativa esistente nei Paesi europei per la tutela della privacy (analisi dei *Data Protection Act*) con particolare riferimento ai dati attinenti alla salute (dati sensibili), nell'ambito del Progetto FEHES e del *tender* sopra menzionato.
- Approfondimenti sulla normativa esistente nei Paesi europei per gli aspetti etici implicati negli studi sullo stato di salute della popolazione, di tipo HES.
- Approfondimento, a livello europeo, delle metodologie per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche, attraverso la responsabilità scientifica del Progetto EUPHORIC.
- *Record-linkage* tra fonti diverse di dati riguardanti la stessa patologia, che consente di studiare la sottonotifica delle due fonti, la qualità dei dati riportati e di dare una stima integrata dell'occorrenza del fenomeno in studio.
- Progettazione e realizzazione di Registri nazionali su temi rilevanti di sanità pubblica che si avvalgono di flussi correnti, integrati da informazioni aggiuntive *ad hoc*, quale il Registro nazionale Interventi di Protesi di Anca.
- Approfondimenti metodologici su temi statistici (campionamento, analisi dei risultati, confronti con indagini ISTAT) nell'ambito del Progetto PASSI.
- Esperienza didattica sull'analisi statistica dei dati condotta mediante appositi software (in particolare il *Package* Statistico SPSS).

– *Attività in corso con i principali risultati/ricadute*

- Attività a livello nazionale
  Nell'ambito del Progetto di ricerca corrente ISS "ERA" (Epidemiologia e Ricerca Applicata) che vede la collaborazione di varie istituzioni ed enti che svolgono attività scientifica in ambito di sanità pubblica, quali l'Università di Tor Vergata, l'ISTAT, la

NEBO Ricerca, vengono condotti studi sulla mortalità evitabile e sui ricoveri ospedalieri che producono Atlanti a livello territoriale fine (di singola ASL) oltre che Provincia e Regione. Tali Atlanti costituiscono una base conoscitiva, elaborata con metodologia statistica adeguata, da mettere a disposizione sia delle cittadine e cittadini per renderli consapevoli di importanti temi di sanità pubblica, che delle amministrazioni locali che possano così avvalersi di evidenze epidemiologiche da utilizzare come strumenti di *policy* per la pianificazione e la gestione, per la valutazione delle politiche e più genericamente, in ambito di sanità pubblica, per approntare raccomandazioni e linee guida. Per le attività in corso e le principali ricadute, vedere il sito www.atlantesanitario.it.

Su incarico del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Sorveglianza epidemiologica rapida della mortalità nelle 21 città capoluogo di Regione/Provincia autonoma, i cui risultati vengono trimestralmente pubblicati nella Sezione mortalità del sito www.epicentro.iss.it.

Attività del Progetto del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali "Anagrafe della Fragilità degli Anziani" in collaborazione con il Comune di Roma.

Valorizzazione delle fonti e dei flussi informativi correnti: nell'ambito di un Progetto del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali viene coordinato lo sviluppo di software per analizzare e rappresentare graficamente varie tipologie di dati attinenti alla salute (mortalità, ricoveri ospedalieri ecc.) e la sperimentazione di un sistema di acquisizione e analisi a scopo epidemiologico degli accessi alle strutture di Pronto Soccorso.

Attività connesse con il Registro nazionale Interventi di Protesi di Anca: avvio della sperimentazione della raccolta dati, basata sull'utilizzo di flussi correnti integrati da informazioni aggiuntive relative allo stato di salute del paziente e al dispositivo medico in varie Regioni; impostazione del sito web del progetto; collaborazione con lo *European Arthroplasty Register* (EAR).

Nell'ambito dell'Unità Operativa "Indicatori di salute nei Siti Inquinati" del Programma strategico Ambiente e Salute vengono condotti, in collaborazione con il Dipartimento AMPP dell'ISS, studi sulla mortalità osservata in aree soggette a bonifica ambientale. Per le attività in corso e le principali ricadute, vedere il sito http://eafpsrv/sobweb/.

Studi epidemiologici sulle malformazioni congenite e su malattie rare, in collaborazione con il Centro nazionale malattie rare dell'ISS, ISTAT e Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, quali studi sulla prevalenza della spina bifida e sulla mortalità correlata alla neurofibromatosi. L'Ufficio partecipa al gruppo di lavoro "Integrazione delle fonti" nell'ambito del coordinamento nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite del Centro nazionale malattie rare.

Nell'ambito dell'"Osservatorio Epidemiologico SLA" (progetto incluso nel Programma statistico nazionale – PSN 2008-2010) e in collaborazione con l'ISTAT e con il Ministero del Lavoro, Salute e Politiche sociali, vengono condotti studi di prevalenza, incidenza e mortalità per SLA a livello nazionale e regionale, a partire da fonti di dati "correnti". Nell'ambito del Progetto *Proposal for an integrated approach to rare diseases: a study between basic laboratory models and clinical epidemiology in ALS*, l'Ufficio è presente con la linea di ricerca: *Describing the epidemiology of ALS in Italy using multiple national data sources.*

Nell'ambito dell'UO del progetto "Definizione delle priorità di azioni di riabilitazione per i pazienti sopravvissuti al tumore" del Programma per la ricerca oncologica viene

condotto lo studio dei percorsi ospedalieri e dei bisogni assistenziali e di cura dei pazienti oncologici lungo-sopravviventi.
Studio sulle sepsi nel bambino ricoverato in terapie intensive generali e pediatriche, mediante l'analisi dei dati delle SDO, nell'ambito di un accordo di collaborazione scientifica, con la Società di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica Italiana (SARNePI).
Studi sul fenomeno suicidario in Italia (in collaborazione con l'Unità Operativa Complessa – UOC – di Psichiatria – Ospedale Sant'Andrea – Università Sapienza di Roma); in particolare sono stati condotti studi sulle variazioni spazio-temporali, sul fenomeno dei *masked suicides*, su suicidio e stato civile, e sul suicidio tra gli adolescenti.
Studi sulla salute mentale, in particolare sono in corso studi sul fenomeno dell'anoressia mentale tra gli adolescenti, e sulla prevalenza di disturbi psichiatrici gravi e penetrazione dei Servizi di salute mentale.
Collaborazione con il Reparto di Epidemiologia clinica del CNESPS ad uno studio sull'uso nella pratica clinica del Peg-inteferone+ Rivabirina nei pazienti affetti da epatite cronica C, "Study of the use in Italy in routine clinical practice of Pegylated Interferons for the therapy of chronic hepatitis C", proposto dalla Società Italiana di Gastroenterologia, l'ISS, l'Associazione Italiana dei Gastroenterologi Ospedalieri, l'Associazione Italiana Studio Fegato e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali.
Collaborazione con le attività generali del Progetto PASSI e supporto statistico al Gruppo Tecnico. Per le attività in corso e le principali ricadute, vedere il sito www.epicentro.iss.it/passi.
Analisi ed elaborazioni per fornire risposte in tempi assai rapidi a quesiti di sanità pubblica riguardanti mortalità e morbosità posti estemporaneamente all'Ufficio di Statistica da varie istituzioni (Governo, Parlamento, Regioni ecc.).
Adempimenti alle norme previste per gli Uffici di Statistica del SISTAN, tra cui il coordinamento della produzione statistica dell'ISS, contribuendo – con particolare riferimento alle attività nel settore Sanità – alla stesura del Programma Statistico Nazionale Triennale e alla Relazione Annuale al Parlamento della Commissione per la Garanzia dell'Informazione Statistica. Per le attività in corso, vedere il sito www.sistan.it.

- Attività a livello internazionale
Attività connesse con la conclusione del Progetto europeo EUPHORIC (*EUropean Public Health Outcome Research and Indicators Collection*): aggiornamento del sito web, preparazione della disseminazione dei risultati (relazione finale, brochure, video). Per le attività in corso e le principali ricadute, vedere il sito www.euphoric-project.eu.
Nell'ambito del Progetto europeo FEHES, contributo al coordinamento generale e alla realizzazione di un modello europeo di indagine sullo stato di salute della popolazione, nonché, nel WP "Legal and Ethical Issues" realizzazione di Data Set e approfondimenti sugli argomenti legislativi ed etici implicati nella progettazione e conduzione, a livello di tutti i Paesi europei, di indagini HES con preparazione di un modello di *Informed Consent/Information Notice* (consenso informato) da utilizzare in tale ambito. Per le attività in corso e le principali ricadute vedere il sito www.ktl.fi/fehes.
Nell'ambito del *tender* europeo – avviato ad inizio 2009 – su *Development and planning of a pilot EHES (European Health Examination Survey) in EU and EFTA*

Members, l'Ufficio fa parte come unico partner italiano del *Pilot EHES Reference Center*; scopo del progetto è la predisposizione di metodologie e piani per una HES europea. In attesa della predisposizione di un apposito sito, vedere il sito www.ktl.fi/fehes.

Nell'ambito del Progetto europeo MOMO (*Mortality Monitoring*), che si propone di mettere a punto un modello condiviso a livello europeo per la sorveglianza della mortalità ai fini della *preparedness* rispetto a situazioni di allarme (pandemia influenzale, eventi climatici estremi) e che coinvolge 18 Paesi europei, contributo all'avvio dell'impostazione e al coordinamento generale; è inoltre stata avviata l'attività del WP "*Inventory of the Existing Mortality Monitoring Systems*" di cui fanno parte vari Paesi europei (quali Slovenia, Grecia e Regno Unito), che sta costituendo la base di dati sui sistemi di sorveglianza della mortalità e i sistemi di raccolta routinaria dei dati di mortalità in 31 Paesi (27 Paesi UE, Scozia, Svizzera, Norvegia, Islanda e Turchia). Per le attività in corso e le principali ricadute vedere il sito www.euromomo.eu.

Contributo in qualità di esperto nominato dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca presso l'OECD alle attività dell'OECD *Expert Group on Human Genetic Research DataBases*, (afferente al *Directorate for Science, Technology and Industry*, *Committee for Scientific and Technological Policy*) in particolare alla realizzazione delle "Linee Guida per Banche Biologiche Umane e Data Base per Ricerca, con dati personali e genetici", con particolare riferimento alle tematiche della privacy. Per le attività in corso, vedere il sito www.oecd.org.

CENTRO NAZIONALE DELLE SOSTANZE CHIMICHE

Il Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC) è stato recentemente istituito in applicazione dell'art. 5 bis della legge 06/04/2007, n. 46. Successivamente, il DM 22/11/2007 ha stabilito i compiti e le attività previste per le varie amministrazioni coinvolte nella gestione del regolamento comunitario 1907/2006/CE (regolamento REACH), fra cui anche il CSC. In termini generali il CSC segue istituzionalmente gli aspetti tecnico-scientifici della regolamentazione comunitaria sui prodotti chimici. Il CSC sarà il punto focale dell'intera struttura nazionale, dovendosi occupare, nel dettaglio, delle seguenti attività strettamente legate all'implementazione del regolamento REACH:

- partecipare alla formulazione di proposte di inserimento di sostanze nel Piano Comunitario di valutazione.
- per le sostanze assegnate all'Italia per la valutazione, effettuare la valutazione dei pericoli per la salute umana, dei pericoli per i vari comparti ambientali, la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente. Collaborazione con l'APAT per la valutazione dell'esposizione ambientale.
- definire le informazioni supplementari da richiedere sulle sostanze in fase di valutazione.
- istituire e gestire un sistema informatizzato per la gestione dei dati, e agire da interfaccia con l'Agenzia Europea.
- scambiare con l'Agenzia Europea le informazioni sulle sostanze prodotte o importate nel territorio nazionale.
- elaborare una bozza di parere per le richieste di deroga per ricerca e sviluppo.
- proporre iniziative per l'informazione del pubblico sui rischi chimici.
- individuare le sostanze candidate alla procedura di autorizzazione, di restrizioni e per una classificazione armonizzata. Per tali sostanze elaborazione del documento tecnico da trasmettere all'Agenzia.
- partecipare con propri esperti ai Comitati Tecnici dell'Agenzia Europea.
- partecipare con propri esperti alle attività di informazione e formazione.
- partecipare alle attività di *Help Desk* nazionale, in collaborazione con il Ministero dello Sviluppo Economico.

Vi è poi tutta una serie di attività correlate che il CSC continuerà a svolgere. In particolare:

- gestire le problematiche relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema attuale e secondo il nuovo Sistema Mondiale Armonizzato per la Classificazione e l'Etichettatura delle Sostanze Chimiche (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals*, GHS).
- effettuare la valutazione del pericolo di prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale.
- partecipare alle attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione.
- gestire le attività dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche.
- gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati delle Sostanze Chimiche.
- gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Cancerogeni.
- gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Sensibilizzanti.
- gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Bonifiche.
- gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca sulle Restrizioni.
- partecipare alle attività di valutazione delle sostanze attive biocide.
- partecipare alle attività di valutazione delle sostanze attive antiparassitarie.
- partecipare alle attività ispettive di Buona Pratica di Laboratorio (BPL).

- coordinare l'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche.
- partecipare alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/01/2006.
- gestire le attività e lo sviluppo dell'Archivio Preparati Pericolosi.
- partecipare alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati biocidi.
- partecipare alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati antiparassitari.
- svolgere le attività di segretariato tecnico-scientifico per i prodotti biocidi.
- esprimere parere sulle richieste di autorizzazione dei preparati biocidi.
- esprimere parere sulle richieste di registrazione dei Presidi Medico Chirurgici (PMC) insetticidi, insettorepellenti e disinfettanti, e gestire, per gli aspetti di competenza dell'ISS, la fase di transizione da PMC a biocidi.
- svolgere attività di valutazione nel campo dei prodotti fitosanitari, principalmente nel campo della classificazione di pericolo, ed anche attraverso la partecipazione diretta alle attività della Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari.
- partecipare alle attività OECD sui biocidi.
- partecipare alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/01/2006.
- esprimere pareri sulla pericolosità dei preparati destinati al commercio.
- partecipare, per gli aspetti di competenza, alle attività legate alla Convenzione di Rotterdam.

Resoconto attività 2008

Il 2008 è stato l'anno di costituzione del CSC, in applicazione del disposto dell'art. 5 bis della legge n. 46 del 06/04/2007. Il CSC è stato istituito essenzialmente per far fronte agli impegni tecnico-scientifici derivanti dall'attuazione del regolamento comunitario n. 1907/2006 (REACH), che ha completamente rivoluzionato l'approccio europeo sulla valutazione e gestione del rischio per l'uomo e per l'ambiente derivanti dalle sostanze chimiche. Il CSC si occupa tuttavia non solo dell'applicazione del regolamento REACH, ma anche di tutta una serie di attività correlate, sempre nel campo dei prodotti chimici, che vanno dai biocidi alla classificazione di pericolo di sostanze e miscele, alla gestione e aggiornamento di alcune banche-dati sui prodotti chimici. Sono stati costituiti all'interno del Centro i seguenti tre Reparti:

- Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio;
- Valutazione del pericolo di preparati e miscele;
- Valutazione del pericolo di sostanze chimiche.

Il personale assegnato al CSC proveniva principlamente dal Reparto "Sostanze e preparati pericolosi" del Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria. Pur essendo stati molto impegnati in questa fase costituente, il CSC ha comunque svolto nel corso del 2008 una rilevante mole di attività, che può essere così sintetizzata:

- È stata assicurata la partecipazione a numerose riunioni a livello comunitario per l'applicazione del regolamento REACH (Autorità Competenti, *Risk Assessment Committee*, *Member States Committee*, Forum per l'implementazione, Gruppo referenti per la gestione informatica dei dati).
- È stata svolta una notevole mole di attività come ex Unità di notifica per le nuove sostanze chimiche per il trasferimento nella nuova procedura di registrazione delle sostanze precedentemente notificate secondo la direttiva 92/32/CE.

- Per quanto riguarda l'attività di informazione è stato organizzato, presso l'ISS, un Convegno nazionale sullo stato di attuazione del regolamento REACH (9-10 giugno 2008).
- Per quanto riguarda l'attività di formazione è stato organizzato presso l'ISS un Corso di formazione per ispettori nel settore delle sostanze chimiche (25-26 novembre 2008).
- A livello di cooperazione internazionale è stato organizzato e gestito, con il supporto della soc. Formez, un *Light Twinning Project* con l'Estonia.
- Il CSC è anche il punto di riferimento nazionale per quanto riguarda l'attività di classificazione di pericolo di sostanze e preparati. Nel corso del 2008 è stata assicurata la partecipazione alla definizione del nuovo regolamento comunitario che modifica sensibilmente il sistema di classificazione di sostanze chimiche e miscele, e si è assicurata la partecipazione ai Gruppi di lavoro UN per l'aggiornamento scientifico dei criteri di classificazione secondo il GHS.
- È stata assicurata la partecipazione a numerose riunioni tecniche sull'applicazione della direttiva 98/8/CE sui biocidi (Autorità Competenti, *Technical Meeting*).
- Sempre nel campo dei biocidi è proseguita nel 2008 l'attività di valutazione delle sostanze attive affidate all'Italia in base alla procedura comunitaria, e in applicazione di apposite convenzioni di studio stipulate con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.
- Notevole è stata anche l'attività relativa all'implementazione e al continuo aggiornamento di banche dati sui prodotti chimici, alcune delle quali sono online e accessibili liberamente dal sito dell'ISS (Banca dati cancerogeni, Banca dati sensibilizzanti, Banca dati bonifiche, Banca dati sulla classificazione di pericolo), mentre la Banca dati sui preparati pericolosi, contenendo dati riservati, è accessibile solo ai Centri Antiveleni certificati dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Per quest'ultima banca dati notevole è stato anche il lavoro di interfaccia con le aziende nazionali e internazionali che hanno l'obbligo di dichiarare la composizione chimica dei prodotti commercializzati in Italia.
- Numerosa è stata anche la partecipazione come docenti e relatori ad eventi (Convegni, Corsi, Workshop) organizzati da altri enti.
- Il CSC svolge anche una notevole attività nel campo dei Presidi Medico Chirurgici. Sono stati espressi numerosi pareri riguardanti i preparati ratticidi, insetticidi, insetto repellenti e disinfettanti.
- Numerosi pareri scientifici sono stati elaborati su problematiche riguardanti il rischio potenziale per l'uomo e l'ambiente di sostanze, preparati e articoli presenti in commercio.

Descrizione dei Reparti

Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio

Le principali attività del Reparto sono:

- Svolge attività di interfaccia con l'Agenzia europea *European Chemicals Agency* (ECHA) per la gestione dei dati per registrazioni, autorizzazioni e restrizioni.
- Partecipa alle attività di sviluppo e gestione del sistema REACH-IT.
- Gestisce la fase di transizione dall'attuale procedura di Notifica per le nuove sostanze chimiche alla registrazione prevista da REACH.
- Partecipa con propri esperti alle attività dei Comitati tecnici dell'ECHA per gli aspetti di valutazione del rischio per la salute umana.

- Effettua la valutazione delle richieste di esenzione per Ricerca e Sviluppo.
- Svolge attività di consulenza alle imprese per quanto riguarda il contenuto dei dossier di registrazione, l'individuazione del rappresentante unico, le esenzioni dall'obbligo di registrazione, la registrazione degli intermedi, le questioni procedurali, la condivisione dei dati, la pre-registrazione.
- Per le sostanze la cui valutazione è affidata all'Italia, effettua la valutazione dell'esposizione umana, collaborando con APAT per la valutazione dell'esposizione umana attraverso l'ambiente.
- Per le sostanze la cui valutazione è affidata all'Italia, collabora con APAT per la valutazione dell'esposizione ambientale.
- Per le sostanze assegnate all'Italia, effettua la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente.
- Crea e gestisce gli sviluppi di un sistema informativo con le Regioni.
- Contribuisce a definire proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento.
- Stabilisce, per gli aspetti di competenza, rapporti diretti e operativi con l'ECHA.
- Partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione.
- Fornisce, per gli aspetti di competenza, supporto tecnico-scientifico alle attività di *Help Desk* nazionale.
- Contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni.

Attività correlate sono:

- Effettua la valutazione dell'esposizione umana e ambientale per le sostanze attive biocide.
- Effettua la caratterizzazione del rischio per le sostanze attive biocide.
- Partecipa, per gli aspetti di competenza, alle attività legate alla Convenzione di Rotterdam.
- Partecipa alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/01/2006.

Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele

Le principali attività del Reparto sono:

- Gestisce le problematiche relative ai preparati e le miscele nei confronti del regolamento REACH.
- Effettua la valutazione della qualità delle schede di sicurezza di preparati e miscele nell'ambito delle informazioni da scambiare lungo la catena di approvvigionamento.
- Utilizzatori a valle: effettua consulenza sugli obblighi specifici e contribuisce alla valutazione dei Rapporti sulla Sicurezza Chimica (CSR) elaborati dagli utilizzatori a valle.
- Effettua consulenza e valutazione critica sulle esenzioni dall'obbligo di registrazione per sostanze presenti in prodotti fitosanitari e biocidi.
- Contribuisce a definire proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento.
- Stabilisce, per gli aspetti di competenza, rapporti diretti e operativi con l'ECHA.
- Partecipa, con propri esperti, per gli aspetti di competenza, alle attività dei Comitati tecnici dell'Agenzia europea ECHA.
- Partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione.

- Fornisce, per gli aspetti di competenza, supporto tecnico-scientifico alle attività di *Help Desk* nazionale.
- Contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni.

Attività correlate sono:

- Gestisce le problematiche relative alla classificazione di pericolo dei preparati e delle miscele secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema GHS.
- Gestisce le attività e lo sviluppo dell'Archivio Preparati Pericolosi.
- Partecipa alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati biocidi.
- Partecipa alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati antiparassitari.
- Svolge le attività di segretariato tecnico-scientifico per i preparati biocidi.
- Esprime parere sulle richieste di autorizzazione dei preparati biocidi.
- Esprime parere sulle richieste di registrazione dei Presidi Medico Chirurgici insetticidi, insetto repellenti e disinfestanti, e gestisce, per gli aspetti di competenza dell'Istituto, la fase di transizione da PMC a biocidi.
- Svolge attività di valutazione nel campo dei prodotti fitosanitari, principalmente nel campo della classificazione di pericolo, e anche attraverso la partecipazione diretta alle attività della Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari.
- Partecipa alle attività OECD sui biocidi.
- Partecipa alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/01/2006.
- Esprime pareri sulla pericolosità dei preparati destinati al commercio.

Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche

Le principali attività del Reparto sono:

- Partecipa alla formulazione delle proposte di inserimento delle sostanze prioritarie nel Piano di Azione a Rotazione.
- Effettua la valutazione del pericolo per la salute umana delle sostanze assegnate all'Italia.
- Esamina la valutazione del pericolo per la salute umana effettuata dagli altri Stati membri.
- Effettua, in collaborazione con APAT, la valutazione del pericolo per l'ambiente delle sostanze assegnate all'Italia.
- Effettua, in collaborazione con APAT, la valutazione del pericolo per l'ambiente effettuata dagli altri Stati membri.
- Definisce, per le sostanze affidate all'Italia, le informazioni supplementari riguardanti il pericolo per la salute umana da richiedere alle imprese per le sostanze oggetto di valutazione.
- Definisce, in collaborazione con APAT, per le sostanze affidate all'Italia, le informazioni supplementari riguardanti il pericolo per l'ambiente da richiedere alle imprese per le sostanze oggetto di valutazione.
- Contribuisce a definire proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento.
- Contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni.
- Collabora alle attività di sviluppo del sistema REACH-IT.
- Definisce proposte di classificazione armonizzata per la salute umana.
- Partecipa con propri esperti alle attività dei Comitati tecnici dell'ECHA per gli aspetti di valutazione del pericolo per la salute umana.

- Assicura il supporto tecnico-scientifico, per gli aspetti relativi alla valutazione del pericolo per la salute umana, ai rappresentanti nazionali nei vari comitati tecnici dell'ECHA.
- Stabilisce, per gli aspetti di competenza, rapporti diretti e operativi con l'ECHA.
- Partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione.
- Fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di *Help Desk* nazionale per gli aspetti di competenza.
- Fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di controllo e vigilanza, alle attività di sviluppo dei laboratori di saggio e alle attività di ricerca finalizzate alla individuazione di metodi alternativi ai test che richiedono l'uso di animali vertebrati.
- Gestisce, per gli aspetti tecnico-scientifico, la problematica delle sostanze pericolose contenute negli articoli.
- Effettua la valutazione della qualità delle schede di sicurezza sulle sostanze chimiche.

Attività correlate sono:

- Gestisce le problematiche relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema GHS.
- Effettua la valutazione del pericolo di prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale.
- Partecipa alle attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione.
- Gestisce le attività dell'Inventario nazionale sostanze chimiche.
- Gestisce gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca dati delle sostanze chimiche.
- Gestisce gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca dati cancerogeni.
- Gestisce gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca dati sensibilizzanti.
- Gestisce gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca dati bonifiche.
- Gestisce gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca sulle restrizioni.
- Partecipa alle attività di valutazione delle sostanze attive biocide.
- Partecipa alle attività di valutazione delle sostanze attive antiparassitarie.
- Partecipa alle attività ispettive BPL.
- Coordina l'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche.
- Partecipa alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/01/2006.

CENTRO NAZIONALE PER LA RICERCA E LA VALUTAZIONE DEI PRODOTTI IMMUNOBIOLOGICI

Il Centro per la Ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici (CRIVIB) è stato istituito dal Consiglio di Amministrazione dell'ISS il 17 luglio 2007 per rispondere ad una precisa esigenza di indipendenza di alcune attività istituzionali relative al settore dei Farmaci (Prodotti) Immunobiologici. Il Centro nasce da una separazione di alcune strutture preesistenti del Dipartimento MIPI, ove la stessa attività era svolta dal Gruppo di Lavoro Immunobiologici (GdL/IBL), e dalla costituzione di alcune nuove strutture. La sua organizzazione strutturale è stata definita il 28 febbraio 2008.

La missione principale del CRIVIB riguarda la valutazione e il controllo analitico dei farmaci immunobiologici, inclusi i medicinali biotecnologici, nonché la loro sorveglianza in ambito nazionale e internazionale, su mandato dell'AIFA o di altri organismi internazionali. In particolare, il Centro esegue, in conformità con le normative nazionali e comunitarie vigenti, i controlli analitici per il *batch release* su ogni singolo lotto destinato alla commercializzazione, di farmaci biologici quali immunoglobuline, vaccini batterici e vaccini virali ed emette i relativi certificati di *batch release*. Inoltre, effettua il controllo analitico, relativo ai marcatori virologici, dei *pool* di plasma utilizzati per la produzione di emoderivati (albumine, immunoglobuline, fattori della coagulazione), emettendo i relativi certificati di analisi. In tale contesto, il Centro valuta anche le reazioni avverse ai vaccini, agli emoderivati e ad altri farmaci immunobiologici (farmacovigilanza) e partecipa al controllo dei farmaci immunobiologici nell'ambito della sorveglianza post-marketing a livello nazionale ed europeo.

Per tale motivo, il Centro ha il requisito fondamentale di lavorare in un contesto gestito da un sistema di assicurazione della qualità, conforme alle norme ISO per i laboratori di taratura e di prova ed è oggetto di ispezioni da parte di autorità europee (EDQM) e internazionali (WHO).

Gli esperti del CRIVIB partecipano alle attività di organismi nazionali e internazionali quali: Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, AIFA, CCM, EMEA, Farmacopea Europea, EDQM, OMCL Network, WHO, CDC, ecc. Il Centro partecipa e/o gestisce studi nazionali e internazionali di standardizzazione di metodi, di reagenti e di preparazione di sostanze di riferimento, nonché Test di *proficiency* e Controlli di qualità esterni.

Inoltre, il CRIVIB svolge attività di ricerca specifica e finalizzata al settore del controllo, valutazione e standardizzazione dei farmaci immunobiologici, con particolare attenzione allo sviluppo di tecniche o modelli per valutarne qualità, efficacia e sicurezza.

Le attività di ricerca sono finalizzate principalmente alla studio di problematiche legate al controllo dei farmaci immunobiologici quali sieri, vaccini, allergeni, citochine, immunoglobuline e anticorpi monoclonali, prodotti mediante procedimenti classici, nonché medicinali biotecnologici, prodotti con tecniche di ingegneria genetica.

Il CRIVIB, infine, si occupa della sorveglianza di alcune malattie infettive, quali ad esempio la poliomielite e le paralisi flaccide acute e le gastroenteriti da Rotavirus. Il CRIVIB, inoltre, nell'ambito di un Accordo di Collaborazione tra l'ISS e l'AIFA, coordina la gestione e lo svolgimento dell'attività ispettiva alle Officine farmaceutiche produttrici di specialità medicinali e di materie prime farmacologicamente attive (API) per il rispetto delle norme di GMP.

Attualmente il CRIVIB è organizzato in tre Reparti, una Unità Scientifica (suddivisa in due Sezioni) alle dirette dipendenze del Direttore del Centro, e una Unità di Assicurazione di Qualità. Le attività dei tre Reparti sono focalizzate al controllo analitico e alla valutazione della documentazione (dossier) di farmaci immunobiologici, e in particolare di: farmaci prodotti da plasma umano (principalmente immunoglobuline) – Reparto Prodotti biologici (RPB); vaccini

batterici – Reparto Vaccini batterici (RVB); e vaccini virali anti-polio sia vivi attenuati (Sabin) che inattivati (Salk) e anti-Rotavirus – Reparto Vaccini virali (RVV).

In riferimento all'Unità Scientifica, la Sezione Allergeni e biotecnologici valuta i dossier di registrazione relativi a estratti allergenici e allergeni ricombinanti e, in collaborazione con gli altri Reparti, anticorpi monoclonali e altri prodotti ottenuti mediante ingegneria genetica, con particolare riferimento a quanto disposto dalle procedure nazionali, di mutuo riconoscimento, decentralizzate e centralizzate europee. In tale ambito, partecipa a studi collaborativi, coordinati dall'EDQM, su estratti allergenici impiegati nella diagnosi e terapia delle malattie allergiche e alla gestione della Banca dati delle sostanze chimiche sensibilizzanti (BDS), in collaborazione con il Centro Nazionale Sostanze Chimiche e con il Servizio SIDBAE – Settore Informatica dell'ISS. Nel settore degli allergeni, l'attività di ricerca è finalizzata alla valutazione della qualità degli estratti diagnostici e immunoterapeutici utilizzati nel trattamento delle patologie allergiche, mediante produzione e caratterizzazione immunochimica di molecole allergeniche ricombinanti e messa a punto e/o validazione di metodi per il controllo degli estratti allergenici impiegati nella diagnosi e terapia delle malattie allergiche.

Nella Unità Scientifica, la Sezione Influenza esegue attività di controlli analitici per il *batch release* di vaccini influenzali sia stagionali che, eventualmente, pandemici. Inoltre, effettua la sorveglianza post-marketing dei vaccini influenzali per uso umano prelevati dal mercato nazionale. Tali vaccini, al pari di altri vaccini batterici e vaccini virali e di alcuni emoderivati, vengono individuati annualmente dai "Programmi di Vigilanza sulla produzione e commercio delle specialità medicinali". La Sezione Influenza ha la responsabilità della attività di valutazione di dossier relativi alla registrazione di nuovi vaccini influenzali e all'autorizzazione di variazioni riguardanti vaccini influenzali, anti-epatite A e anti-epatite B, già in commercio. Questa Sezione effettua anche attività di ricerca relativa alla messa a punto e/o validazione di metodi alternativi per il controllo della *potency* dei vaccini influenzali, allo sviluppo e controllo di nuovi vaccini virali e/o al potenziamento di vaccini virali già esistenti, in ambito europeo.

L'attività dell'Unità di Assicurazione della qualità riguarda il Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) per l'attività di controllo analitica ai fini del *batch release* e della sorveglianza post-marketing, di farmacovigilanza e di valutazione di dossier del CRIVIB. È costituita da una funzione di Responsabile/Coordinatore e da tre assicuratori della qualità di Reparto i quali hanno al loro attivo numerosi Corsi di formazione pertinenti al loro titolo.

Il CRIVIB, uniformandosi nel corso delle sue attività di controllo e valutazione alle procedure gestionali e operative stabilite dal Sistema di assicurazione della qualità (SAQ), assicura il proprio funzionamento e fornisce una evidenza esterna obiettiva della qualità del lavoro svolto.

Il SAQ del CRIVIB è realizzato in accordo con la normativa tecnica indicata nelle Norme internazionali ISO in particolare con la Norma UNI EN ISO 9000 e con la Norma ISO IEC EN 17025 prevista per i laboratori di taratura e di prova.

Il gruppo di assicuratori della qualità si occupa di garantire che tutte le attività svolte soddisfino i requisiti prestabiliti mediante definizione, applicazione e aggiornamento periodico del SAQ ed effettua attività di *training* sulle procedure al personale del CRIVIB. L'andamento del Sistema di gestione è valutato annualmente o anche quando se ne renda necessario nell'ambito delle riunioni del riesame della Direzione.

Resoconto attività 2008

Nel corso del 2008 il CRIVIB ha avviato un processo di separazione dal Dipartimento MIPI e a partire dal primo gennaio 2009 si è reso completamente autonomo. Tutte le attività descritte

nella parte introduttiva della rendicontazione sono state svolte, con grande impegno, da parte del personale che è sicuramente sottodimensionato e ha grave carenza di spazi idonei. Da sottolineare la provvisorietà di parte della attuale situazione, poiché non tutte le attività sono state organizzate in Reparti, causa un necessario periodo di transizione di complessa gestione. Riguardo l'attività di controllo analitica, i tre Reparti hanno saggiato tutti i campioni di immunoglobuline, vaccini batterici e virali di loro competenza pervenuti per il *batch release* o per altro motivo, nonché di plasma *pool* pervenuti al controllo come previsto da procedura e da normativa. Per quanto riguarda la attività di valutazione dei dossier di registrazione, occorre sottolineare che l'AIFA ha richiesto parere su un numero elevato di documentazioni. Gli esperti del Centro, coadiuvati ove necessario anche da esperti afferenti al Dipartimento MIPI, hanno espletato centinaia di pareri relativi a procedure nazionali e di mutuo riconoscimento, per autorizzazione alla immissione in commercio e variazioni, in cui il nostro Paese era coinvolto come *Concerned Member State* o, ancor più importante, come *Reference Member State*. Esperti del Centro sono stati anche coinvolti nella valutazione di dossier relativi a procedure centralizzate, per cui l'Italia era stata nominata Paese *co-rapporteur*. Inoltre, esperti del Centro, insieme a esperti del Dipartimento EOMM, sono responsabili dell'attività di valutazione di *Plasma Master File* (PMF) con procedura centralizzata europea e come tali hanno esaminato numerosi PMF. A tale riguardo il notevole carico di lavoro è stato gestito in maniera ottimale. Nei tre Reparti e nell'Unità Scientifca – Sezioni vaccini influenza e Sezione allergeni e biotecnologici, tali attività di valutazione hanno interessato principalmente emoderivati, vaccini batterici e vaccini virali ma anche farmaci immunobiologici prodotti con tecniche di ingegneria genetica. In parallelo, è stata avviata dall'AIFA la procedura per sottoporre a registrazione anche i prodotti costituiti da allergeni, sino ad ora confusa e non regolamentata. Tale attività, appena avviata alla fine del 2008, porterà ad un notevole incremento del carico di lavoro.

Infine, l'Unità della Assicurazione della qualità ha svolto, con elevata competenza, un'intensa e complessa attività. In particolare, l'Unità della Assicurazione della qualità ha gestito il passaggio dell'attività dal Dipartimento MIPI – GdL/IBL al CRIVIB. L'Unità per l'Assicurazione della qualità ha posto le basi di un documento di controllo del cambiamento di struttura di grande completezza, e ha avviato il lavoro di scrittura/riscrittura di procedure e documenti vari; inoltre, ha gestito l'Audit da parte dell'EDQM relativo al Reparto Prodotti biologici per la verifica periodica alla conformità delle norme ISO 17025 che si è concluso in maniera largamente positiva con il rinnovo dell'accreditamento da parte di EDQM.

Per quanto concerne l'attività ispettiva, oggetto di una relazione dedicata nell'ambito dei Progetti Speciali di Istituto, si ritiene opportuno sottolineare che, sebbene il flusso dei finanziamenti abbia subito delle variazioni nel corso dell'anno rendendo difficili le pianificazioni, il numero delle ispezioni richiesto dall'AIFA è stato rispettato, anche se in alcuni casi si sono verificati dei piccoli ritardi rispetto a quanto programmato.

Descrizione dei Reparti

Reparto Prodotti biologici

La missione del Reparto Prodotti biologici (RPB) è garantire la qualità e la sicurezza dei prodotti immunobiologici, con particolare riferimento a immunoglobuline normali o iperimmuni, derivate dal sangue umano, e proteine o peptidi ricombinanti, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Il Reparto è stato di recente sottoposto ad Audit da parte dell'EDQM/OMCL network con esito favorevole.

L'attività di controllo svolta dall'RPB consiste nell'accertare che i parametri di rilascio delle immunoglobuline umane normali e iperimmuni ad uso intramuscolare o endovenoso corrispondano ai requisiti di Farmacopea e/o alle specifiche approvate nel dossier di registrazione. Tale attività prevede l'esecuzione di test biochimici, immunochimici e biomolecolari per il *batch release* di questi prodotti, svolta nell'ambito e in conformità con le linee-guida del network europeo dell'*Official Control Authority for Batch Release* (OCABR, EDQM). Nello stesso ambito, l'RPB svolge attività di testing e certificazione di *pool* di plasma, destinati alla produzione di medicinali emoderivati.

Il personale dell'RPB svolge attività di valutazione tecnica dei dossier di registrazione (Autorizzazioni alla Immissione in Commercio – AIC o Variazioni) relativamente agli aspetti della qualità dei farmaci immunobiologici per uso umano (emoderivati, anticorpi monoclonali e proteine/peptidi ricombinanti), nell'ambito di procedure nazionali ed europee (mutuo riconoscimento, decentralizzate e centralizzate). Qualora richiesto dal'autorità competente, l'RPB svolge attività di parere tecnico relativo a problemi di qualità e sicurezza virale di medicinali emoderivati, in particolare immunoglobuline.

Inoltre, l'RPB partecipa ai programmi di sorveglianza post-marketing nazionale ed europeo (programmi CAP e MRP), mediante l'esecuzione di test specifici su campioni di lotti prelevati dal mercato.

Infine, il personale dell'RPB, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL Network, Gruppo 6B della Farmacopea europea, *Biologics Working Party* dell'EMEA.

Per quanto riguarda invece l'attività di ricerca, l'RPB partecipa a studi collaborativi internazionali volti alla definizione di nuovi standard o preparazioni di riferimento, da utilizzare per saggi NAT (tecniche per l'amplificazione degli acidi nucleici) e saggi immunobiologici e alla messa a punto e standardizzazione di metodiche analitiche, con particolare riferimento a metodiche di amplificazione di acidi nucleici virali (NAT). L'RPB, inoltre, sviluppa in modo autonomo e distribuisce (es. ai centri trasfusionali nazionali) preparazioni di riferimento calibrate in Unità internazionali, da utilizzare per l'esecuzione di test NAT per *Hepatitis C Virus* (HCV), HIV e *Hepatitis B virus* (HBV).

L'RPB, infine, organizza studi di valutazione esterna di qualità, in ambito nazionale e internazionale, per la verifica della *proficiency* dei laboratori che utilizzano tecniche di amplificazione genica applicate alla ricerca qualitativa e quantitativa di genomi virali (HCV, HIV e HBV). I risultati di questi studi trovano applicazione nel settore dello screening e del controllo dei medicinali emoderivati.

Reparto Vaccini batterici

La missione del Reparto Vaccini batterici è garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini batterici per uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Il Reparto svolge, nel settore di competenza, un'attività di controllo, di sperimentazione, di consulenza (valutazione) e di ricerca. L'attività svolta è sottoposta ad Audit regolari sia interni che da parte di organismi esterni.

L'attività di controllo di stato consiste nell'accertare la composizione dei vaccini e confermare che le specifiche dei parametri più critici siano conformi a quella autorizzate in fase di registrazione della stessa specialità medicinale. Si controllano vaccini usati sia per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

L'attività di controllo del tipo *batch release* dei vaccini batterici per uso umano, destinati sia al mercato nazionale/UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un

Official Control Authority for Batch Release nell'ambito del Network degli OMCL coordinato dall'EDQM.

L'attività di controllo di stato della composizione dei vaccini batterici viene anche effettuata nell'ambito di un programma annuale di controllo post marketing coordinato dall'AIFA, cosi come in caso di reazioni avverse o di difettosità riscontrate solo quando già immesse in commercio.

L'attività di consulenza è fornita valutando la documentazione inerente alla parte della qualità (processo produttivo e composizione dei vaccini) dei dossier dei vaccini o di altre specialità medicinali contenenti sostanze di origine batterica presentati alle Autorità predisposte per ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure, se in commercio, valutando le variazioni apportate al processo produttivo. L'attività di valutazione viene espletata nell'ambito di procedure a carattere nazionale, decentralizzate o di mutuo riconoscimento, centralizzate (EMEA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL Network, Gruppo 15 – *Sera and Vaccine* della Farmacopea europea, *Working Party* su *Monocyte Activation Test* (Farmacopea europea).

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini batterici. In particolare, il Reparto è attivo nello studio di metodi alternativi volti alla riduzione dell'uso di animali nei saggi previsti dalla Farmacopea per il controllo dei vaccini. In questo ambito, il Reparto è coinvolto in diversi studi collaborativi promossi da EDQM e in progetti.

Inoltre, il Reparto partecipa anche a studi siero-epidemiologici di malattie batteriche prevenibili da vaccinazione, determinando i livelli serici di anticorpi.

Il Reparto partecipa a studi collaborativi organizzati dalla WHO o da EDQM per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

Reparto Vaccini virali

La missione del Reparto Vaccini virali è garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini antipolio e anti rotavirus per uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Il Reparto svolge nel settore di competenza un'attività di controllo, di sperimentazione, di consulenza (valutazione) e di ricerca. L'attività svolta è sottoposta ad Audit regolari sia interni che da parte di organismi esterni.

L'attività di controllo di stato consiste nell'accertare per il vaccino antipolio vivo attenuato di Sabin, sospensioni madri, la *safety*, attraverso i saggi di neurovirulenza su scimmia (*Monkey NeuroVirulence Test*, MNVT), esaminando preparati istologici dell'SNC, o su topi transgenici per il recettore del poliovirus, attraverso l'osservazione clinica delle paralisi. Per il prodotto finito, sia trivalenti che monovalenti , viene esaminata la potenza, l'identità e la stabilità e la loro conformità alle specifiche autorizzate in fase di registrazione della stessa specialità medicinale. L'attività di controllo per il *batch release* comprende inoltre la verifica dei protocolli di produzione e controllo forniti dalla Ditta.

Il vaccino antipolio inattivato di Salk, adottato in Italia per la vaccinazione obbligatoria con Decreto 18/06/2002 del Ministero della Salute, somministrato in forma singola o combinata con altri vaccini, è importato da altri Paesi europei e commercializzato in Italia secondo le procedure di mutuo riconoscimento. Su alcuni lotti viene eseguito il controllo post marketing, attraverso il saggio di potenza e identità. Tale attività è coordinata dall'AIFA. Si controllano vaccini usati sia

per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

Per i vaccini antirotavirus, sono stati rilasciati pareri sui dossier forniti dalle Ditte produttrici per i vaccini Rotarix® della GSK e RotaTeq™ della Sanofi per la registrazione e la commercializzazione in Italia. Anche su questi vaccini, importati, sarà eseguito il controllo post marketing su alcuni lotti, attraverso il saggio di potenza e identità.

L'attività di controllo del tipo *batch release* dei vaccini antipolio e antirotavirus per uso umano, destinati sia al mercato nazionale/UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un *Official Control Authority for Batch Release* nell'ambito del Network degli OMCL coordinato dall'EDQM.

Il Reparto esegue anche attività di sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino e di valutazione e riesame analitico dei vaccini ad esse correlati.

Il personale del Reparto emette, su richiesta dell'AIFA, pareri tecnici sui vaccini antipolio e antirotavirus, dopo valutazione della documentazione relativa alla qualità (processo produttivo e composizione) di questi vaccini, dei dossier di produzione e controllo presentati alle Autorità competenti per ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio o valutando le variazioni apportate al processo produttivo per i vaccini già in commercio. L'attività di valutazione viene espletata nell'ambito di procedure a carattere nazionale, decentralizzate o di mutuo riconoscimento, centralizzate (EMEA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL Network, Farmacopea europea, EDQM e WHO.

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini antipolio. In particolare, il Reparto ha collaborato a studi internazionali promossi da EDQM e dalla WHO, per l'adozione, in alternativa al saggio di neurovirulenza su scimmia, di quello su topo transgenico per il recettore di poliovirus e sul saggio MAPREC (*Mutant Analisys and Restriction Enzyme Cleavage*), una PCR (*Polymerase Chain Reaction*) quantitativa che permette di valutare la frazione di virus retromutanti, potenzialmente neurovirulenti, presenti nelle sospensioni madri di vaccino. Il Reparto è coinvolto in diversi studi collaborativi per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

Il Reparto esegue, in collaborazione con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, il coordinamento della sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute (PFA) in Italia, per il mantenimento dello status di paese *polio-free*, secondo le direttive della WHO. Quale Laboratorio di referenza nazionale, esegue le indagini virologiche e sierologiche (per poliovirus e altri enterovirus) sui casi di PFA in Italia e di otto Paesi del sud-est europeo (Albania, Kosovo, Bosnia-Erzegovina, Malta, Grecia, Macedonia, Bulgaria, Serbia-Montenegro) ed è impegnato nello sviluppo di metodiche innovative per l'identificazione rapida di poliovirus e altri enterovirus in campioni clinici e ambientali. Distribuisce materiale informativo e reagenti al network dei laboratori nazionali ed europei per la sorveglianza delle PFA, e organizza riunioni scientifiche e corsi di formazione nel settore della sorveglianza.

Dal 2008, il Reparto coordina, in collaborazione con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, la rete di sorveglianza delle gastroenteriti da rotavirus in Italia per valutare l'epidemiologia molecolare dei rotavirus in età pediatrica in previsione della vaccinazione.

Il Reparto Vaccini virali partecipa anche a studi collaborativi internazionali e *proficiency* test organizzati dall'EDQM o dalla WHO per la verifica delle capacità analitiche del laboratorio e la messa a punto di nuovi metodi per la sorveglianza della poliomielite e delle gastroenteriti da rotavirus.

CENTRO NAZIONALE SANGUE

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) è stato istituito presso l'ISS con DM del 26 aprile 2007, ai sensi dell'art. 12 della Legge 21 ottobre 2005 n. 219 recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati". Il Comitato Direttivo, presieduto dal Direttore del Centro medesimo, è composto dal Presidente dell'ISS, da tre responsabili delle strutture di coordinamento intraregionale e interregionale indicati dalla Conferenza Stato-Regioni e da tre rappresentanti delle associazioni e federazioni di donatori volontari di sangue. D'intesa con il Comitato Direttivo e con la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale, il CNS svolge funzioni di coordinamento e di controllo tecnico-scientifico in materia di attività trasfusionali come disciplinato dalla Legge 219/2005 allo scopo di conseguire: i) l'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati, ii) i più alti livelli di sicurezza sostenibilmente raggiungibili nell'ambito del processo finalizzato alla donazione e alla trasfusione del sangue per una più efficace tutela della salute dei cittadini, iii) condizioni uniformi del servizio trasfusionale su tutto il territorio nazionale, iv) lo sviluppo della medicina trasfusionale, del buon uso del sangue e di specifici programmi di diagnosi e cura.

Il CNS svolge funzioni di indirizzo, coordinamento e promozione delle attività trasfusionali. In particolare, al CNS sono assegnati i seguenti compiti:

- promuovere la donazione di sangue volontaria, consapevole, non remunerata e periodica e la ricerca scientifica e sociologica ad essa connessa;
- promuovere la ricerca scientifica nei settori della sicurezza, autosufficienza e sviluppo tecnologico;
- fornire supporto alla programmazione delle attività trasfusionali a livello nazionale e svolgere attività di monitoraggio e verifica degli obiettivi posti dalla programmazione stessa e dalle vigenti disposizioni di legge;
- rilevare i fabbisogni regionali annuali di sangue e dei suoi prodotti ai fini del raggiungimento dell'autosufficienza;
- fornire indicazioni al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e alle Regioni in merito al programma annuale di autosufficienza nazionale, individuando i consumi storici, il fabbisogno reale, i livelli di produzione necessari, le risorse, i criteri di finanziamento del sistema, le modalità di compensazione tra le Regioni e i livelli di importazione e di esportazione eventualmente necessari;
- fornire supporto tecnico per il coordinamento interregionale, con particolare riferimento all'attuazione del programma di autosufficienza nazionale e delle compensazioni intra- e interregionali;
- fornire consulenza e supporto nella programmazione e organizzazione delle attività trasfusionali a livello regionale;
- fornire indicazioni al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e alle Regioni in merito al prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra Regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione;
- emanare linee guida relative alla qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti, anche in attuazione delle direttive comunitarie, al modello organizzativo e all'accreditamento delle strutture trasfusionali e per il finanziamento delle attività trasfusionali;
- provvedere al coordinamento del sistema informativo dei servizi trasfusionali;

- definire e attuare la proposta al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali del programma nazionale di emovigilanza;
- effettuare studi e ricerche sulla qualità e appropriatezza delle prestazioni trasfusionali, sui relativi costi, nonché sull'acquisizione di beni e servizi in campo trasfusionale, al fine di elaborare valutazioni sulla efficacia ed efficienza dei servizi erogati;
- promuovere programmi di formazione in materia trasfusionale e per l'esercizio dell'attività di vigilanza, controllo e accreditamento delle strutture trasfusionali, di competenza delle Regioni;
- eseguire controlli sulle metodiche diagnostiche riguardanti il sangue relativamente a qualità, sicurezza, efficacia e applicabilità delle procedure esistenti in materia, e formulare proposte di periodico aggiornamento della regolamentazione in relazione allo sviluppo delle nuove tecnologie;
- promuovere e organizzare controlli di qualità esterna sulle procedure e metodiche diagnostiche in campo trasfusionale;
- esercitare il controllo sulle specialità farmaceutiche derivate dal sangue secondo i criteri e le modalità definiti in base alle normative nazionali e dell'Unione Europea;
- provvedere alle ispezioni e ai controlli sulle aziende produttrici di emoderivati, anche su richiesta delle Regioni.

Resoconto attività 2008

Nel corso dell'anno il CNS ha provveduto alla progettazione del Sistema Informativo dei Servizi TRAsfusionali (SISTRA) previsto dalla Legge 219/2005 e istituito dal Decreto del Ministero della Salute del 21 dicembre 2007. Il SISTRA rappresenta lo strumento nazionale dedicato alla raccolta ed elaborazione delle informazioni relative alle macro aree di Attività e programmazione, Compensazione degli emocomponenti e plasmaderivati, Emovigilanza. Terminato lo studio di progettazione, la macro area Attività e programmazione è stata presentata alla Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale nel mese di luglio ed è stata approvata. La realizzazione informatica della sezione di Attività è stata sottoposta a beta-testing nel mese di ottobre e sarà resa disponibile in rete nei primi mesi del 2009. È in fase di completamento la macro area Emovigilanza strutturata seguendo le indicazioni previste dal DL.vo 207/2007 relativamente alla notifica di effetti indesiderati alla trasfusione e incidenti gravi e, in considerazione di quanto definito nel DL.vo 261/2007, sviluppando anche il progetto per il rilevamento degli eventi avversi alla donazione (READ) e gli studi sulla sorveglianza epidemiologica dei donatori.

È stata svolta l'indagine sui consumi 2008 e avviata la programmazione delle attività di produzione, consumo e compensazione di sangue ed emoderivati per l'anno 2009 sulla base della stima dei fabbisogni regionali e delle stime di produzione. Si è evidenziato il pieno raggiungimento dell'obiettivo posto dalla programmazione per l'anno 2008 con un incremento nella produzione del plasma: grazie, infatti, al fattivo impegno delle Regioni e Provincie autonome e delle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue, la quantità di plasma da avviare a frazionamento ha superato i 647.000 kg. Le stime sui consumi e sulla produzione per il prossimo triennio hanno evidenziato inoltre una tendenza a livello nazionale ad una progressiva eccedenza di alcuni intermedi della lavorazione del plasma. In particolare, si prevede una progressiva eccedenza della frazione crioprecipitata utilizzata per la produzione dei concentrati del Fattore VIII della coagulazione, impiegato per la cura dell'emofilia A. La mancata collocazione e utilizzo della frazione eccedente e/o la lavorazione della stessa a prodotto finito comporterebbe la parziale vanificazione della complessa attività di promozione,

donazione e raccolta di plasma che attualmente coinvolge le Regioni, associazioni di volontariato e un numero sempre maggiore di donatori. Per tale motivo il CNS ha costituito un apposito gruppo di lavoro, composto da esperti nazionali nel settore, in grado di valutare le possibili alternative per l'impiego delle eccedenze. Tra queste vi è in primo luogo la promozione della compensazione tra le Regioni eccedenti e quelle carenti, che si riforniscono sul mercato per l'approvvigionamento di analoghi commerciali dei concentrati del FVIII; in secondo luogo, l'analisi di percorsi alternativi per la collocazione della pasta eccedente e dei prodotti finiti che tengano conto del contesto normativo nazionale ed europeo di riferimento.

A fronte dell'*outbreak* epidemico da *West Nile virus* verificatosi a fine estate 2008 in Emilia Romagna, il CNS ha coordinato le azioni finalizzate alla salvaguardia della sicurezza del sangue donato su tutto il territorio nazionale, anche emanando i necessari provvedimenti di indirizzo, in collaborazione con le Regioni e Province autonome e con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Le misure adottate hanno cercato di equilibrare il livello di sicurezza da adottare con il livello delle scorte di sangue disponibili.

Si sono svolti incontri tecnici congiunti CNS/CNT con le Banche del Sangue del Cordone Ombelicale (SCO), avvalendosi anche di *call conference*, in cui è emersa una forte posizione a sostegno della donazione volontaria e altruistica di sangue cordonale. Il lavoro della rete delle banche SCO si è incentrato prevalentemente sulla preparazione e discussione di documenti condivisi su: i) indicazioni cliniche per la raccolta dedicata (per uso intra-familiare); ii) requisiti minimi strutturali, organizzativi e tecnico-scientifici che le Banche SCO pubbliche e private dovranno rispettare ai fini dell'autorizzazione e accreditamento, documento già approvato dalla Consulta Sangue; iii) requisiti di qualità e di sicurezza di tutte le fasi del processo di bancaggio che tengano conto delle indicazioni fornite dal decreto 191/2007, dalle direttive europee 17 e 86/2006 ancora in fase di recepimento e dagli standard FACT e che si propongono come linee guida per l'accreditamento delle banche; iv) linee guida sui criteri di selezione e consenso informato. Si è inoltre discusso sulle tematiche della gestione dei punti di raccolta e degli standard IBMDR (*Italian Bone Marrow Donor Registry* – Registro Italiano Donatori Midollo Osseo) relativi alla ricerca delle unità di sangue cordonali compatibili e si è determinato, come standard qualitativo condiviso, il quantitativo minimo di cellule nucleate utile per il bancaggio.

Nel campo della ricerca sono stati avviati i seguenti progetti:

- In collaborazione con il CRIVIB dell'ISS, è stato avviato l'*Italian Nucleic acid Amplification Technology External Quality Assessment Program 2008* (IT NAT EQA 2008). Il programma ha risposto all'esigenza dei Servizi Trasfusionali (DL.vo n. 208 del 9 novembre 2007), delle Aziende produttrici di plasmaderivati e dei Centri diagnostici internazionali di partecipare a studi di *proficiency testing* per verificare le performance analitiche dei metodi finalizzati alla qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti. La partecipazione dei servizi trasfusionali italiani che eseguono i test NAT è stata assoluta mentre i laboratori internazionali che hanno aderito al programma sono stati 25. I laboratori partecipanti hanno ricevuto due pannelli (giugno, novembre) di plasma negativo e positivo per HCV, HIV e HBV con diversi titoli virali e un sollecito riscontro circa la correttezza dei risultati ottenuti. Nel caso di risultato erroneo è stato richiesto di identificare le possibili cause. Un report finale sarà elaborato nei primi mesi del 2009 e distribuito a tutti i partecipanti.
- È stato avviato uno studio collaborativo con l'Università degli Studi della Tuscia che, avvalendosi di tecniche di proteomica, ha come finalità quelle di: i) individuare soluzioni conservanti che possano ridurre i fenomeni di stress ossidativo a cui vanno incontro le proteine della membrana eritrocitaria; ii) studiare le alterazioni del proteoma plasmatico durante il processo produttivo e di conservazione; iii) confrontare la qualità e la purezza dei prodotti derivati dal plasma con quelli di origine ricombinante.

- La valutazione della qualità del bancaggio delle cellule staminali emopoietiche è invece lo scopo del progetto che si è avvalso della collaborazione della Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena di Milano. Per elaborare indicatori quantitativi da confrontare con quelli degli altri Paesi saranno analizzati i dati dell'attività di bancaggio, rilascio e trapianto di unità di sangue placentare delle banche SCO italiane che sono stati raccolti. Lo studio si propone anche di definire gli obiettivi sostenibili per espandere l'inventario italiano secondo quanto raccomandato dagli esperti a livello nazionale e internazionale e le procedure di riferimento per la raccolta, il bancaggio e il rilascio di sangue placentare a scopo di trapianto ematopoietico.
- Il progetto, avviato in collaborazione con il Centro di riferimento regionale per le emergenze microbiologiche dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Orsola Malpighi di Bologna, ha permesso di investigare la sopravvivenza e infettività del virus Chikungunya negli emocomponenti ad uso trasfusionale; inoltre, sono in corso di completamento i lavori per mettere a punto una metodica *real-time* PCR molto sensibile per lo screening routinario del virus nelle donazioni.
- Nell'ambito del programma di ricerca finalizzata promosso dal Ministero della salute nel 2007, il progetto "IPTAS" (*Italian Platelet Technology Assessment Study*) è stato congruamente finanziato e avrà auspicabilmente inizio nei primi mesi del 2009. Il progetto coinvolge, oltre al CNS, il Centro di Medicina trasfusionale, rigenerativa e criobiologia del Policlinico di Milano e altri sei Servizi di Medicina Trasfusionale collocati in Aziende Ospedaliero-Universitarie di sei diverse Regioni.

È stato stipulato un accordo quadro con le Associazioni e Federazioni donatori di sangue – Avis, Federazione Italiana Associazioni Donatori di Sangue (FIDAS), Consociazione Nazionale dei Gruppi Donatori di Sangue (FRATRES) e Croce Rossa Italiana (CRI) – rappresentate nel Coordinamento Interassociativo Volontari del Sangue (CIVIS), volto a promuovere la donazione di sangue consapevole nonché a contribuire al conseguimento degli obiettivi del sistema trasfusionale nazionale stabiliti dalle disposizioni normative vigenti. Sono inoltre stati instaurati rapporti di collaborazione con le ASL di Bologna e di Livorno per condividere esperienze e proposte di progetti innovativi nell'ottica di un complessivo rinnovamento della rete trasfusionale nazionale e di una valorizzazione e ulteriore sviluppo delle attività trasfusionali.

Per celebrare la Giornata nazionale della donazione del sangue del 14 giugno 2008 (Direttiva del Presidente del Consiglio dei Ministri del 6 maggio 2004) l'Area Comunicazione e formazione del CNS ha organizzato e messo in scena al Teatro dell'Angelo di Roma lo spettacolo teatrale "*Oh my blood!*". L'info-show sulla donazione del sangue ha coinvolto una decina di giovani donatori CIVIS (Coordinamento interassociativo tra Avis, CRI, FIDAS e FRATRES) che hanno contribuito alla costruzione della sceneggiatura e hanno avuto l'opportunità di frequentare uno stage formativo sulle tecniche teatrali. Questi giovani donatori sono stati loro stessi gli attori degli spettacoli estivi previsti nelle piazze italiane per diffondere la cultura solidaristica della donazione ("*The summer blood tour*"). Per fronteggiare le criticità della donazione nel periodo estivo è stata realizzata una campagna stampa straordinaria sui media della *free press* con edizioni speciali nei luoghi di villeggiatura per raggiungere anche in vacanza i donatori abituali e nuovi volontari. È stata inoltre pianificata una indagine conoscitiva sulle percezioni sociali e i comportamenti degli Italiani verso la donazione di sangue e la trasfusione per delineare linee guida e campagne di comunicazione mirate e adeguate alle caratteristiche del pubblico target. Si è infine affidato il piano editoriale per la realizzazione del sito web del CNS all'agenzia di giornalismo scientifico vincitrice di apposita gara d'appalto.

Nell'ambito della formazione, è stato avviato un programma di formazione per *auditor* di sistemi di gestione per la qualità, in previsione dell'esercizio delle funzioni ispettive definite nelle norme di settore. Nel periodo settembre 2008-gennaio 2009 è stato svolto il Corso di Alta Formazione

"PERformare il sistema sangue", organizzato dal CNS per fornire strumenti formativi e di aggiornamento tecnico-scientifico e gestionale-organizzativo ai coordinatori dei Centri Regionali Sangue. Il corso, strutturato in sei moduli formativi, ha affrontato varie tematiche tra cui la programmazione e la pianificazione strategica, i sistemi di valutazione di risultato e di performance, la gestione del rischio clinico, la comunicazione e il *team building*. Il corso è stato condotto con metodi formativi orientati prevalentemente all'interazione collaborativa tra partecipanti.

Descrizione delle aree

Area comunicazione e formazione

Opera in posizione di staff alla Direzione. Si occupa della formazione e della gestione del rapporto comunicativo tra CNS e soggetti pubblici e privati. L'attività formativa è progettata da appositi Gruppi di studio per la formazione sulla base dell'analisi dei bisogni di adeguamento e miglioramento espressi anche dagli operatori del settore trasfusionale. L'attività di comunicazione si articola nei seguenti ambiti:

- relazioni con il cittadino – gestisce l'ascolto e l'informazione con i cittadini (es. *counselling* per la donazione di sangue cordonale), coordina indagini conoscitive sulla percezione del rischio e promuove la donazione e la conoscenza dei contenuti legislativi su sangue, plasma e pratica trasfusionale;
- relazioni con i media – svolge funzioni di ufficio stampa, si occupa dell'editoria multimediale e, in particolare, della redazione del sito web del CNS, organizza conferenze stampa e *press tour*;
- relazioni pubbliche – si occupa dell'organizzazione di eventi (fiere di settore, campagne di comunicazione, *open days*) e della relazione con il terzo settore e con le istituzioni impegnate nella ricerca scientifica.

Area giuridico-amministrativa

Partecipa alle scelte strategiche della Direzione, al reclutamento di risorse umane, alla definizione del Piano economico del CNS e alla gestione della contabilità di pertinenza. L'area si articola in:

- Direzione amministrativa – Partecipa alla definizione delle linee strategiche del CNS, condivide con la Direzione del CNS il piano economico annuale e pluriennale, definisce con la Direzione scelte organizzative, risorse, obiettivi, modalità di verifica, predispone il budget di riferimento, effettua il controllo di gestione annuale e pluriennale delle attività, dei costi e dei ricavi, nonché il raggiungimento degli obiettivi previsti.
- Settore giuridico-amministrativo – Presidia le attività di gestione del personale e gestione amministrativa di progetti e convenzioni, collabora con il settore economico-amministrativo per gli aspetti di competenza.
- Settore economico-amministrativo – Presidia le attività di gestione degli aspetti economici (ordini, fatture, ecc.) e del piano dei conti, collabora con il settore giuridico-amministrativo per gli aspetti di competenza.
- Settore per i rapporti con l'Estero – Presidia le attività relative ai rapporti con l'Unione Europea e ai relativi organismi, alla gestione di progetti e convenzioni nazionali ed europei, collabora con il settore giuridico-amministrativo e il settore economico-amministrativo per gli aspetti di competenza.

Area sanitaria

Partecipa alle scelte strategiche della Direzione, con riferimento agli aspetti di carattere sanitario, tecnico-scientifico, organizzativo e gestionale. Provvede alla stesura di linee guida per la qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti anche in attuazione delle Direttive della Comunità Europea. Definisce modelli organizzativi, requisiti autorizzativi e linee guida di accreditamento delle strutture trasfusionali e controlla lo stato di adeguamento delle stesse per garantire i livelli essenziali di assistenza sanitaria in materia di attività trasfusionali. Propone l'aggiornamento dei protocolli per l'accertamento dell'idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti e della donatrice di cellule staminali cordonali e delle caratteristiche e modalità della donazione. Promuove le pratiche del buon uso del sangue e degli emocomponenti. Provvede al coordinamento delle attività della rete delle banche di sangue da cordone ombelicale. L'area si articola nei seguenti settori:

- Settore tecnico-scientifico – Effettua studi e ricerche nell'ambito della medicina trasfusionale al fine di trasferire i risultati ottenuti in applicazioni destinate all'incremento della sicurezza e dell'efficacia della terapia trasfusionale, al raggiungimento e mantenimento dell'autosufficienza in emocomponenti e emoderivati, alla promozione dello sviluppo tecnologico e ad ottimizzare e omogeneizzare il livello qualitativo degli emocomponenti e emoderivati prodotti dal sistema trasfusionale nazionale e dall'industria farmaceutica.
- Settore sicurezza trasfusionale – Attraverso una continua interfaccia con il settore tecnico-scientifico svolge attività di ricerca finalizzata all'introduzione di sistemi di miglioramento continuo della sicurezza trasfusionale in tre principali ambiti di rischi le malattie trasmissibili (HBV, HIV, HCV, sifilide, patogeni emergenti); il danno immunologico trasfusione-mediato; l'errore umano. Formula e propone al Ministero del Lavoro della Salute e delle Politiche Sociali i requisiti e le procedure per il Sistema nazionale di vigilanza delle reazioni avverse alla trasfusione e degli incidenti gravi correlati alle attività trasfusionali, strumento indispensabile della sicurezza. Promuove programmi di *technology assessment* sulle metodiche diagnostiche e di valutazione esterna della qualità delle prestazioni diagnostiche dei servizi trasfusionali.
- Settore sistemi informativi – Si occupa della gestione delle informazioni relative alle attività trasfusionali e unità di sangue e plasmaderivati, alle notifiche degli effetti indesiderati e incidenti gravi nell'ambito del processo trasfusionale, alla sorveglianza dei donatori. Questi dati rappresentano gli elementi principali del sistema informativo dei servizi trasfusionali. I dati relativi alle attività trasfusionali e alla gestione delle unità costituiscono la base per la programmazione del fabbisogno e per la compensazione nonché per la valutazione dell'efficacia, efficienza, appropriatezza e qualità dei prodotti dei Servizi trasfusionali. I dati sugli effetti indesiderati e incidenti gravi e sulla sorveglianza epidemiologica dei donatori costituiscono la base per i programmi di emovigilanza e di sicurezza trasfusionale. Al fine di migliorare il sistema trasfusionale e la qualità e la sicurezza del sangue, provvede all'elaborazione di rapporti tecnici ed epidemiologici. Collabora in tutte le operazioni di monitoraggio e verifica previste dal Programma nazionale annuale per l'autosufficienza.
- Settore vigilanza e ispezione – Presidia le attività regolatorie a impatto sanitario e provvede al controllo delle specialità farmaceutiche derivate dal sangue e alle ispezioni sulle Aziende di produzione di plasmaderivati, attivando le necessarie sinergie con le strutture ISS in cui sono presenti le necessarie competenze. Di concerto con le Regioni e Province autonome, può effettuare ispezioni sui Servizi trasfusionali, sulle unità di raccolta ad essi collegate, sui segmenti di pertinenza dei programmi di trapianto di cellule staminali emopoietiche e sulle banche di sangue cordonale.

CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI

Il Centro Nazionale per i Trapianti (CNT), istituito dalla Legge 1 aprile 1999 n. 91, art. 8, è una struttura alla quale è riconosciuto il compito precipuo di indirizzo, coordinamento e promozione dell'attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule in Italia.

Il Centro ha la propria sede presso l'ISS ed è composto, a norma dell'art. 8, comma 2, L 91/1999, dal Presidente dell'ISS con la funzione di Presidente, dal Direttore Generale del Centro e dai rappresentanti dei Centri Interregionali (CIR) o Regionali (CRT) di riferimento per i trapianti designati dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Per adempiere alle proprie funzioni il CNT si avvale di una struttura operativa articolata in tre grandi aree (Area Medica, Area Sistema Informativo Trapianti e Area Organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali) cui afferiscono i diversi uffici.

Le funzioni affidate al Centro dall'art. 8 comma 6, L 91/1999 si sostanziano: i) nella cura, attraverso il sistema informativo trapianti, delle liste delle persone in attesa di trapianto, differenziate per tipologia di trapianto, risultanti dai dati trasmessi dai centri regionali o interregionali per i trapianti, ovvero dalle strutture per i trapianti e dalle Aziende Sanitarie Locali, secondo modalità tali da assicurare la disponibilità dei dati 24 ore su 24; ii) nella definizione di parametri tecnici e di criteri per l'inserimento dei dati relativi alle persone in lista di attesa di trapianto allo scopo di garantire l'omogeneità dei dati stessi, con particolare riferimento alla tipologia e all'urgenza del trapianto richiesto, e di consentire l'individuazione dei riceventi; iii) nell'individuazione di criteri per la definizione di protocolli operativi per l'assegnazione di organi e dei tessuti secondo parametri stabiliti esclusivamente in base alle urgenze e alle compatibilità risultanti dai dati contenuti nelle liste d'attesa; iv) nella definizione di linee guida rivolte ai Centri regionali o interregionali per i trapianti allo scopo di uniformare l'attività di prelievo e di trapianto sul territorio nazionale; v) nella verifica dell'applicazione dei criteri e dei parametri così come fissati; vi) nel procedere all'assegnazione degli organi per i casi relativi alle urgenze, per i programmi definiti a livello nazionale e per i tipi di trapianto per i quali il bacino di utenza minimo corrisponde al territorio nazionale; vii) nella definizione dei criteri omogenei per lo svolgimento dei controlli di qualità sui laboratori di immunologia coinvolti nelle attività di trapianto; viii) nell'individuazione del fabbisogno nazionale di trapianti e nello stabilire la soglia minima annuale di attività per ogni struttura per i trapianti e i criteri per una equilibrata distribuzione territoriale delle medesime; ix) nella definizione dei parametri per la verifica della qualità e di risultato delle strutture per i trapianti; x) nella promozione e coordinamento dei rapporti con le istituzioni estere di settore al fine di facilitare lo scambio di organi.

A queste funzioni si aggiunge la collaborazione con il Ministero della Salute per la promozione dell'informazione pubblica (art. 2 L 91/1999), attraverso programmi specifici quali campagne per la promozione della donazione di organi. In questo ambito, il Centro Nazionale sviluppa programmi di comunicazione integrata, rivolti ai diversi target interessati (cittadini, pazienti, operatori) e finalizzati a valorizzare la dimensione comunicativa nell'ambito del sistema trapianti migliorando le relazioni interne (CNT, Centri di Riferimento, Centri di trapianto, ecc.), esterne (cittadini e pazienti) e trasversali al sistema (Amministrazioni pubbliche, centrali e locali, Associazioni di volontariato, ecc.). Le principali attività, oltre alle campagne informative, riguardano: la cura della comunicazione online (sito web, newsletter, rassegna stampa), la gestione del numero verde trapianti per l'informazione diretta ai cittadini (*call center*, raccolta ed elaborazione dati relativi alle telefonate), la formazione dei

professionisti che operano nel settore (rianimatori e coordinatori a vari livelli, medici di medicina generale, operatori ASL, ecc.), cura delle pubblicazioni del CNT, supporto alla rete nei casi di crisi della comunicazione, monitoraggio dell'informazione attraverso indagini mirate.

Nello svolgimento delle proprie funzioni il Centro si avvale del supporto e sostegno della Consulta Permanente per i Trapianti, istituita dall'art. 9 L 91/1999, organo al quale, oltre alle funzioni consultive a favore del Centro, è affidato il compito di predisporre gli indirizzi tecnico-operativi per lo svolgimento delle attività di prelievo e di trapianto di organi.

Il CNT in collaborazione con il CIR OCST (Centri Interregionali di Riferimento – Organizzazione Centro Sud Trapianti) ha aperto dal 2005 un ufficio operativo, denominato *Italian Gate for Europe*, che gestisce lo scambio degli organi con tutte le organizzazioni estere di trapianto. Il CNT dal 2004 è membro dell'organizzazione intergovernativa denominata *European Transplant Network* (ETN), che riunisce oltre a Italia, Grecia e Austria i dieci Paesi dell'Europa dell'Est entrati più di recente nell'Unione Europea. L'obiettivo principale dell'ETN è la promozione della donazione di organi e tessuti, nel rispetto delle regole di qualità e sicurezza, nei Paesi membri e attuare politiche e procedure comuni nel settore, la promozione di programmi formativi e lo sviluppo di politiche per lo scambio degli organi.

Resoconto attività 2008

Con riferimento agli specifici ambiti di competenza riconosciuti dalla legge al CNT, nel corso del anno 2008 lo stesso ha portato avanti oltre che a frutto le attività e gli obiettivi che si era prefisso nel 2007. In particolare è proseguita la messa a punto del progetto sicurezza attraverso l'avvio degli audit di tutti i centri trapianto, l'individuazione delle fonti di finanziamento e l'indicazione all'interno della consulta tecnica per i trapianti di un pool di esperti. Attività questa che si è inserita nel costante monitoraggio e aggiornamento che il CNT conduce su tutti gli ambiti della rete trapiantologica. Nel 2008 sono stati condotti gli audit relativi al trapianto di cuore e dalla raccolta dei dati derivanti dagli audit sul coordinamento locale. Si segnale inoltre l'attività di aggiornamento dei protocolli operativi e le linee guida, in particolare quelle riguardanti l'accertamento di morte cerebrale e le linee guida sulla sicurezza, la revisione delle linee guida riguardanti le urgenze, *split* e restituzione nel trapianto di fegato pediatrico. Al pari si è provveduto a definire i contenuti del DM recante "disposizione di trapianti di organi all'estero ai sensi dell'art. 20 L. 91/1999" e del DM 11 aprile 2008 sulla ricezione delle dichiarazioni di volontà dei cittadini presso i comuni e i CRT". Di rilievo sono state anche le attività condotte nell'ambito della formazione rivolta agli operatori del settore. Nel 2008 è continuata l'attività relativa al master sulla sicurezza e al master internazionale promossi in collaborazione rispettivamente con l'Università degli Studi di Bologna, e l'*Univesitatat de Barcelona*. Accanto a ciò anche nel 2008 è proseguita la collaborazione con la Fondazione per l'Incremento dei Trapianti d'Organo e di Tessuti (FITOT) e alla Regione Toscana per la realizzazione dei corsi di formazione rivolti alle professionalità della rete trapiantologica. Per quanto concerne l'attività di comunicazione e informazione il CNT ha portato avanti la collaborazione con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e con le associazioni di settore relativamente ai progetti previsti dalla campagna nazionale di comunicazione. Tra questi, la promozione del TVD – ti voglio donare – strumento di informazione e sensibilizzazione delle scuole medie inferiori e superiori, i seminari universitari, il progetto dedicato ai comuni d'Italia e l'aggiornamento dei sito web. Inoltre il 2008 ha visto l'avvio del progetto "Trapianto e adesso sport", iniziativa promossa dal CNT in collaborazione con ISS, Isokinetic, Università di Bologna e associazione di pazienti, che nasce con l'obiettivo di diffondere tra i trapiantati l'importanza dell'attività fisica e la ricerca in

materia. Il CNT ha inoltre continuato con il proprio *expertise* al progetto di un portale tematico in collaborazione con l'Istituto mediterraneo per i trapianti e terapie ad alta specializzazione (ISMET) e di un altro all'interno del progetto europeo EUROCET (www.eurocet.org). A queste attività si devono aggiungere quelle di organizzazione di convegni tematici ("*A gift for life*" organizzato in collaborazione con la *Pontificia Academia Pro Vita*; Sport e trapianto) e la partecipazione a manifestazioni di carattere nazionale e internazionale con proprio stand. Numerose attività sono state condotte anche nell'ambito degli scambi e dei progetti internazionali. L'*Italian Gate for Europe* ha continuato a portare avanti la propria attività di monitoraggio degli scambi di organi tra l'Italia e le altre nazioni europee. Nel 2008 il CNT ha organizzato, nell'ambito dello *European Transplant Network*, un corso di formazione dedicato ai Paesi membri del Network, sul tema della relazione con i familiari nella donazione di organi. Per quanto riguarda gli accordi di cooperazione sanitaria, è stata inoltre proposta, d'intesa con il Ministero del Lavoro, Salute e Politiche Sociali, ai Paesi dell'area mediterranea che hanno tradizionalmente mostrato interesse per concludere accordi di cooperazione nel settore dei trapianti di organo e tessuti con il nostro Paese, la creazione di un network, denominato *Mediterranean Transplant Network*, da inserire possibilmente nell'ambito dei progetti EUROMED, coordinati dal Segretariato di Barcellona in ambito europeo. Questo gruppo si propone di organizzare iniziative volte alla promozione della donazione di organi nonché programmi di formazione mirati ad esigenze generali dei vari Paesi. Il primo incontro si è tenuto a Roma il 31 ottobre 2008, nell'Auditorium del Ministero del Lavoro, Salute e Politiche Sociali a Lungotevere Ripa, con la partecipazione del Sottosegretario, Prof. Ferruccio Fazio. Sul versante dei progetti internazionali, è proseguita l'attività del progetto DOPKI, nell'ambito del quale è stato realizzato nel 2008 un database per raccogliere e confrontare i dati sui donatori a criterio allargato (intossicazione acuta, rischio neoplastico, rischio infettivo, malattie rare). I risultati di tale analisi hanno evidenziato la notevole capacità del network italiano di utilizzare i donatori a rischio neoplastico e infettivo. Nel corso del secondo anno di attività del progetto ETPOD per la formazione internazionale dei coordinatori alla donazione, sono stati organizzati i corsi di *Training for Trainers* e per i *Quality Managers*, provenienti dalle 25 *target area* del progetto, nonché quelli di formazione generale per coordinatori in una delle aree individuate in Italia, la regione Puglia. Nel progetto *Public Health EULIVING* il CNT ha partecipato alla stesura di un documento di consenso sugli aspetti sociali, etici e legali che riguardano la protezione del donatore vivente. È stata presentata al bando del VII programma quadro dell'Unione Europea il progetto EASTANCE, un'azione coordinata che coinvolge i Paesi membri dello *European Transplant Network* al fine di individuare modelli di benchmarking nel settore della donazione e trapianti di organi. Ha proseguito la propria attività il programma strategico "Il buon uso dell'organo" coordinato dalla Regione Veneto nell'ambito della Ricerca Finalizzata del Ministero della Salute 2006. Il CNT, inoltre, ha continuato a rappresentare, attraverso la figura del Direttore Generale, la posizione del Ministero del Lavoro, Salute e Politiche Sociali nelle commissioni europee per la stesura della Direttiva sul trapianto di organi.

Descrizione delle aree

Area analisi e valutazione statistiche

Si occupa di:

- Valutazione e processo trapianti;
- Valutazione indice di qualità;
- Analisi e metodologie statistiche;

- Valutazione degli esiti dei trapianti;
- Gestione e supporto informatico;
- Registri internazionali e progetti di ricerca.

Area medica

Si occupa di:

- *Procurement* organi e tessuti;
- Coordinamento attività di donazione e trapianto;
- Verifiche ispettive di sorveglianze strutture e processi audit;
- Certificazione coordinatori;
- Valutazione esiti;
- Programma sperimentale e procedure di sicurezza;
- Relazioni clinico assistenziali con i pazienti;
- Rapporti internazionali (in staff alla Direzione);
- Progetti di ricerca nazionali e internazionali (in staff alla Direzione);
- Gestione delle attività di prelievo cordone ombelicale (in staff alla Direzione).

Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali

Si occupa di:

- Affari amministrativi e del personale;
- Comunicazione e relazioni istituzionali;
- Relazioni con le Regioni per le pratiche amministrative;
- Segreteria tecnica e organizzativa.

Area sistema informativo trapianti

Si occupa di:

- Gestione sistema informativo trapianti;
- Coordinamento flussi informativi;
- Assistenza tecnica e inserimento dati;
- Elaborazione dati e reportistica;
- Privacy e sicurezza informatica;
- Sviluppo sistema informativo (in staff alla Direzione).

SERVIZIO BIOLOGICO E PER LA GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE

Il Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale (SBGSA) è stato istituito con DL.vo del 20 gennaio del 2003 e comprende nel suo assetto organizzativo due Settori che svolgono attività a carattere multidisciplinare. Queste due strutture svolgono attività tecnico-scientifica autonoma, sia per competenze che per funzioni, ma entrambe hanno nella loro missione la finalità principale di fornire supporto sia ai Dipartimenti dell'Istituto che ai Ministeri e ad altri Enti richiedenti.

Le competenze attribuite, nel vecchio ordinamento dell'ISS, al Servizio Biologico e al Servizio Stabulario sono state quindi mantenute nei loro aspetti più generali, ma – nel corso del tempo – l'inserimento di entrambi i Settori in progetti di ricerca più articolati e l'esecuzione di controlli analitici qualificati hanno permesso una più idonea ridefinizione di tutte quelle attività che vengono svolte istituzionalmente dal Servizio. Oggi alcune tra le attività svolte dai due Settori contribuiscono all'attuazione di Progetti speciali dell'ISS.

Di seguito è descritto sinteticamente il contributo fornito dalle due strutture alle diverse attività dell'ISS.

- *Settore Biologico*
  Svolge attività analitica di controllo che include i saggi biologici di sicurezza, effettuati allo scopo di valutare la sterilità, l'assenza dei pirogeni e l'eventuale presenza di endotossine batteriche nei farmaci e nei dispositivi medici. Collabora con l'AIFA e con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali fornendo pareri tecnici e ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di farmaci, di principi farmacologicamente attivi (API) e di farmaci innovativi destinati alla sperimentazione clinica di fase I e II. Queste ispezioni hanno lo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). Altri compiti istituzionali del Settore comprendono l'allestimento di colture di microrganismi wild-type e geneticamente modificati – sia in scala di laboratorio sia in scala pilota (5l-50l) – allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di biomasse e metaboliti di interesse sanitario. Nel campo della microbiologia applicata confluisce, pertanto, il supporto tecnico-scientifico fornito alle linee di ricerca dei Dipartimenti dell'Istituto e le collaborazioni con le Università nazionali. Altre attività di consulenza e supporto tecnico fornite ai Dipartimenti dell'ISS, all'AIFA, al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e al Ministero dell'Ambiente includono la partecipazione a commissioni per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie e l'attività di formazione.

- *Settore Sperimentazione animale*
  Istituzionalizzato a seguito del recepimento della normativa europea sul benessere degli animali da laboratorio, gestisce tutte le problematiche connesse con la sperimentazione animale sia in proiezione interna sia esterna all'Istituto. Costituisce quindi un supporto tecnico-scientifico alle sperimentazioni dell'Istituto e ha peculiari responsabilità di formazione del personale e di controllo del benessere degli animali in sperimentazione. Fornisce pareri al Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali sulle procedure sperimentali che avvengono in deroga alla normativa e ha il compito di coordinare le attività finalizzate allo sviluppo di metodiche alternative. Contribuisce notevolmente alla diffusione della cultura del welfare nella comunità scientifica e nel Paese.

Resoconto attività 2008

- *Settore Biologico*
  - Attività di controllo analitico: nell'ambito della partecipazione del Settore Biologico (SB) alla farmacovigilanza e ai controlli su territorio nazionale svolti in base all'accordo AIFA-ISS, sono stati effettuati 297 saggi biologici di sicurezza su farmaci e dispositivi medici; nel corso del 2008 è stato attivato un progetto con l'AIFA per il controllo dei farmaci.
  - Attività ispettiva: sono state effettuate sette ispezioni alle Officine di produzione farmaci, di API e di prodotti destinati a trial clinici; come programmato, il personale dell'SB ha partecipato ad ispezioni alle produzioni di API in Paesi terzi (Giappone e Cina). Una unità di personale è temporaneamente distaccata a Strasburgo, Consiglio d'Europa, presso l'EDQM per svolgere attività di coordinamento e ispettiva in Paesi terzi (India e Cina).
  - Attività derivante dalla partecipazione a Commissioni interministeriali: ha partecipato alle riunioni e sono stati emessi, collegialmente, 75 pareri sui dossier presentati per la richiesta di autorizzazione all'impiego e per impianti destinati all'uso confinato di microrganismi geneticamente modificati (MOGM) e autorizzazioni al rilascio deliberato nell'ambiente di OGM.
  - Sistema di Assicurazione della Qualità: nel corso del 2008 l'SB è stato sottoposto a visita ispettiva -con esito favorevole- da parte dell'EDQM e ha ottenuto l'inserimento della propria attività tra quelle svolte dalla rete europea degli OMCL per l'esecuzione del Saggio di sterilità e del Saggio per la ricerca delle Endotossine batteriche.
  - Laboratorio di classe B: nel corso del 2008 sono stata mantenuti gli standard di qualifica e convalida della struttura così come richiesto dalle norme internazionali per i laboratori di prova e dagli accordi di Mutuo Riconoscimento Canada-Europa.
  - Attività di formazione: è stata svolta attività di docenza sia per il personale interno che dell'SSN. Sono state effettuate lezioni nell'ambito dei corsi organizzati dall'ISS sia per quanto disposto dal titolo VIII (rischio biologico) della Legge 626/1994 che per la formazione sulla "Fabbricazione e caratterizzazione dei medicinali sperimentali per terapie avanzate". Quest'ultima attività si inserisce nel Progetto d'Istituto: Rete Nazionale per studi clinici e strutture GMP.
  - Attività tecnica/impiantistica: sono state effettuate le fermentazioni con produzione di MOGM di classe 1, autorizzate secondo il DL.vo 206/2001; sono state allestite 23 tra colture di microorganismi e di alghe per test di tossicità ambientale e sono state effettuate 215 sterilizzazioni di materiale destinato ai laboratori dell'ISS.
  - Linee di ricerca: "Studio funzionale dei geni per la superossido dismutasi periplasmatica del ceppo enteroemorragico *Escherichia coli* O157: H7 e del loro ruolo nel meccanismo di difesa dell'ospite". Sono stati effettuati diversi tipi di studi per individuare la funzione delle varie copie del gene Cu,ZnSOD. Studi di resistenza ad agenti tossici quali l'acqua ossigenata, hanno mostrato una maggiore sensibilità dei mutanti nulli confermando un ruolo di questi geni nella difesa antiossidante. Studi di espressione hanno mostrato che le tre proteine vengono prodotte in fasi diverse di crescita del batterio dimostrando che vengono regolate in modo diverso. Studi di infezione effettuati per mimare *in vitro* l'interazione tra le cellule del ceppo O157: H7 e il loro bersaglio naturale sulla linea cellulare umana intestinale (Caco-2) hanno mostrato un diverso accumulo di tali proteine nei batteri recuperati dalle cellule infettate. Questi dati hanno dimostrato che i tre geni hanno diversa regolazione e che

le proteine da essi prodotte hanno caratteristiche strutturali e funzionali distinte, suggerendo ruoli diversi nel processo di protezione del batterio da parte dell'ospite.

– *Settore Sperimentazione animale*

Il Settore Sperimentazione Animale (SA) ha svolto nel corso dell'anno 2008 i compiti istituzionali previsti dal Decreto istitutivo n. 258/1992: in particolare il Settore coordina l'attività di valutazione delle richieste di autorizzazione in deroga al DL.vo 116/1992 che regola la sperimentazione animale in Italia e nel corso del 2008 sono stati valutati 243 protocolli sperimentali ed espletati altrettanti pareri. Nell'ambito di questa attività, che coinvolge in Istituto esperti di tutti i Dipartimenti (circa 50 unità) sono state anche organizzate due riunioni, allo scopo di ottimizzare e armonizzare le procedure anche alla luce dell'informatizzazione della PA. A questi, si devono aggiungere la collaborazione nell'elaborazione dei nuovi protocolli preparati dai ricercatori ISS, la valutazione e l'emissione dei relativi pareri per le autorizzazioni in deroga che nel 2008 sono state 20. Sono attualmente in corso presso l'ISS 80 protocolli sperimentali in autorizzazione, 36 in regime di comunicazione e 12 relativi a controlli di Stato.

Il Settore è poi fortemente impegnato nell'attività di formazione sia del personale interno ISS sia in proiezione esterna. Nell'anno sono stati organizzati quattro corsi teorico-pratici per il personale dell'ISS quali tesisti, borsisti o co.co.co. inoltre è stato organizzato il II Corso teorico-pratico sull'impiego degli animali da laboratorio, destinato a tecnici di stabulario di Enti di ricerca e/o strutture universitarie. Inoltre, il personale laureato ha partecipato come docente a diversi corsi sulla Scienza degli Animali da laboratorio organizzati dalla Fondazione S. Lucia di Roma, dall'Università di Firenze e dalla Sapienza Università di Roma.

Il Settore SA, oltre a svolgere attività di supporto nell'ambito delle attività di ricerca dell'Istituto mediante interventi del personale tecnico e laureato e mediante la fornitura degli animali, strutture, mangime, farmaci e anestetici e attrezzature specifiche, svolge un'attività di ricerca autonoma che si esplica con la messa a punto di una serie di modelli animali nati dalla collaborazione del Settore con i Dipartimenti dell'Istituto e con altre strutture o Enti di ricerca.tra questi :

- Messa a punto di un modello nel ratto di ipercolesterolemia e patologie epatiche (Dip. EOMM): Bravo *et al.* Induction of non-alcholic fatty liver disease and insulin resistance by feeding a high fat diet in rats: Does CoenzimaQ monomethyl ether have a modulatory effect? *Nutrition* (in corso di stampa).
- Messa a punto di un modello di mielofibrosi in topo GATA-1 *low* (Dip. EOMM).
- Messa a punto di un modello di glioma nel ratto e applicazione della *Boron Neutron Capture Therapy* (Dip. Fisica della Sapienza Università di Roma): Porcari *et al.* ^{19}Nuclear Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy for the optimization of BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) Acta Biophisica Romana 2008; Università di Roma "Roma Tre", 10 -11 aprile 2008; Capuani *et al.* NMR monitoring of tumor growth in glioma rat model at 7T. 6th Workshop Brain Function Investigation by Magnetic Resonance, Eletrophysiology and Pharmaceutical Probe, in Combination (2008), Ettore Majorana Foundation, Erice 18-25 maggio 2008; Capuani *et al.* L-DOPA preloading Increases the Uptake of Borophenylalanina in C6 Glioma Rat Model: A New Strategy to Improve BNCT Efficacy. *Int Journ Radiation Oncology Biology Physics* 2008;72(2):562-7; Porcari *et al. In vivo* ^{19}F MRI and ^{19}F MRS of 19 F-labelled boronophenylalanine-fructose complex on a C6 rat glioma model to optimize boron neutron capture therapy (BNCT). *Phys Med Byol* 2008;53:6979-6989.

- Studio dell'efficacia antivirale/antinfiammatoria di nuove molecole (resveratrolo e glutatione) in un modello di infezione da virus influenzale (Dip. Sanità Pubblica della Sapienza Università di Roma).
- Messa a punto di un modello di osteoartrite nel coniglio (Dip. Scienze Bochimiche della Sapienza Università di Roma): Scotto d'Abusco *et al.* Effects of intra-articular administration of glucosamine and a peptidyl-glucosamine derivative in a rabbit model of experimental osteoarthritis: a pilot study. *Rheumatol Int* 2008;28(5):437-43.
- Studio sugli effetti *in vivo* dell'utilizzo di *Multi walled Carbon Nanotubi* (MWCnts): Chiaretti *et al.* Buckypaper of Cnts toxicology and effects on metabolism and immunological modification *in vitro* and *in vivo*. Abstract del Convegno NN08; 20-23 ottobre 2008. *Nanoscience & Nanotechnology* 2008.

Descrizione dei Settori

Settore Biologico

Il Settore Biologico trae la sua origine dal Centro Internazionale di Chimica Biologica dove fu realizzato il primo impianto di produzione di penicillina. L'impianto pilota, ancora in uso, è stato adeguato, nel corso del tempo, alle esigenze dettate dalla ricerca e dalle norme di sicurezza e costituisce ancora un punto di riferimento per quei progetti scientifici che prevedono la produzione e lo studio di proteine di interesse sanitario ottenute dai microorganismi tramite processi fermentativi in *batch* o estratte dagli stessi terreni di coltura. Accanto alla messa a punto dei parametri implicati nella crescita microbica, tra le attività previste nella missione del Settore, è inclusa l'esecuzione dei controlli biologici di sicurezza (sterilità, endotossine e pirogeni) su farmaci e dispositivi medici. Affinché l'Istituto possa svolgere tale attività in conformità con quanto richiesto dal Mutuo Riconoscimento Canada-Europa, dalle norme internazionali e dalle metodiche analitiche della Farmacopea europea, è stato realizzato un Laboratorio classificato (Area di classe B) dedicato al controllo della sterilità dei farmaci. Questo laboratorio è controllato e gestito secondo il disposto delle norme internazionali UNI CEI EN ISO/IEC 17025 previste per il funzionamento dei laboratori di prova. Il personale dell'SB svolge attività ispettiva per verificare l'aderenza alle Norme di Buona Fabbricazione (NBF) delle Officine produttrici di farmaci e di prodotti farmacologicamente attivi. Tra le attività di consulenza tecnico-scientifica svolte dall'SB sono incluse le partecipazioni in qualità di membro o esperto a Commissioni di valutazione per il recepimento di Direttive comunitarie (DL.vo n. 206/2001, concernente l'impiego confinato di MOGM e DL.vo n. 224/2003, relativo all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM) e le attività di formazione che ricadono negli adempimenti previsti dall'art. 22 del DL.vo 626/1994 per gli aspetti connessi con il titolo VIII: rischio biologico e la partecipazione al Corso "Fabbricazione e caratterizzazione dei medicinali sperimentali per terapie avanzate". Tra i programmi svolti in collaborazione con l'Università di Tor Vergata rientrano le linee di ricerca indirizzate allo studio del gene per la superossido dismutasi periplasmatica di *E. coli*.

Settore Sperimentazione animale

Il Servizio, istituzionalizzato nel 1992 a seguito del recepimento della normativa europea sul benessere degli animali utilizzati in sperimentazione, gestisce tutte le problematiche connesse con la sperimentazione animale sia in proiezione interna che esterna all'Istituto. Costituisce

quindi supporto tecnico-scientifico alle sperimentazioni dell'Istituto e ha peculiari responsabilità di formazione del personale e di controllo del benessere degli animali in sperimentazione. Fornisce pareri al Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali sulle procedure sperimentali che avvengono in deroga alla normativa e ha il compito di coordinare le attività finalizzate allo sviluppo di metodiche alternative. Contribuisce notevolmente alla diffusione della cultura del welfare nella comunità scientifica e nel Paese.

SERVIZIO INFORMATICO, DOCUMENTAZIONE, BIBLIOTECA ED ATTIVITÀ EDITORIALI

Il Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali (SIDBAE) è un Servizio tecnico-scientifico istituito con decreto 20 gennaio 2003 (art. 10) ed è strutturato in quattro settori.

Il Servizio svolge molteplici attività di supporto alle strutture di ricerca. Tali attività, nell'ambito delle specifiche competenze, possono essere sintetizzate in progettazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri Nazionali e i Servizi tecnico-scientifici dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere nazionale e internazionale. Inoltre gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispone i collegamenti *Wide Area Network* (WAN). Progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica dell'Istituto (*Local Area Network,* LAN). Si occupa dello sviluppo e della gestione di: basi dati, applicazioni tecnico-scientifiche e di sistemi informativi gestionali. Progetta, sviluppa e coordina il sito istituzionale dell'Ente e i progetti ad esso collegati.

Provvede al recupero dell'informazione tecnico-scientifica tramite consultazione in tempo reale di basi di dati bibliografici, banche dati fattuali e altre risorse elettroniche, su richiesta dell'utenza interna ed esterna. Fornisce assistenza, consulenza e servizi mirati all'uso del patrimonio informativo della *National Library of Medicine* (NLM) di Bethesda (USA), in qualità di centro di riferimento nazionale per il *Medical Literature Analysis and Retrieval System* (MEDLARS), sistema di basi e banche dati a carattere biomedico prodotte e/o gestite dalla NLM. Offre un servizio di fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite accordi con fornitori esteri.

Provvede all'acquisizione, gestione e catalogazione di monografie e periodici di ambito biomedico-sanitario in formato cartaceo ed elettronico; raccoglie e diffonde tutta la documentazione ricevuta dalla WHO in qualità di *WHO Documentation Centre* per l'Italia.

Espleta la redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'Istituto sia su supporto cartaceo che online (*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario*, serie di rapporti tecnici); cura l'immagine istituzionale; realizza materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS.

Resoconto attività 2008

- *Settore Informatica*

  Il Settore Informatica (SI) nel corso dell'anno 2008 ha continuato l'attività di collaborazione con i Dipartimenti, i Centri nazionali, i Servizi e l'Amministrazione dell'Istituto finalizzata alla progettazione e realizzazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale.

  Le attività più rilevanti distinte tra Infrastruttura e Architetture Software sono state:

  - Amministrazione e gestione infrastruttura
    - Sistema di posta elettronica istituzionale
    - Web *farm*
    - Database

- *Active directory* del dominio iss.it
- *Certification authority* del dominio iss.it
- Server applicativi
- Gestione centrale e rete telefonica
- Sistema per l'aggiornamento dei sistemi operativi Microsoft dei computer del dominio iss.it
- Sistema di antivirus
- *Firewall* di frontiera e interni dell'Istituto
- LAN e degli armadi di rete e delle *Virtual* LAN (VLAN)
- *Storage* istituzionale
- Back-up istituzionali (file *system*, database e posta elettronica)
- *Blade* server
- Sistemi monitoraggio sicurezza rete.

- Sistema di gestione dei contenuti (*Content Management System*, CMS)
  - Piattaforma *sharepoint* per i siti di collaborazione
  - Piattaforma DOCEBO e MOODLE per formazione a distanza
  - Piattaforma NetBox per la pubblicazione del sito web istituzionale
  - Piattaforma DotNetNuke per i siti di collaborazione
  - Piattaforma DSpace.

- Servizi
  - Virtualizzazione dei server
  - Piattaforma per il trasferimento in sicurezza di masse di dati (*File Transfer Protocol Secure*, FTPS)
  - Collegamenti sicuri tramite tunnel crittografici (*Virtual Private Network*, VPN) tra l'Istituto e varie organizzazioni europee (Progetti EMEA, GEHA, TwinNet, ECHA)
  - Assistenza utenza rete
  - Centralino ISS
  - Sistema anti-SPAM, circa il 95% del traffico mail
  - Gestione motore di ricerca GOOGLE del sito www.iss.it
  - Implementazione piattaforma per motore di ricerca NUTCH.
  - Citrix Metaframe Presentation Server per la pubblicazione via web delle procedure sviluppate *in house*
  - Sistema di videoconferenza
  - Corso di inglese autodidattico attraverso piattaforma DOCEBO
  - Gestione di questionari attraverso piattaforma MOODLE
  - Formazione in aula didattica informatizzata
  - Implementazione di una piattaforma MS SQL *Server Integration Services* (SSIS) per estrazione, trasformazione e caricamento dei dati (ETL).

- Istituzionale
  - Il Settore Informatica, attraverso i suoi specialisti è membro dell'*Information Technology Working Group* (IT WG), per l'Italia, dell'EFSA.
  - Analisi per la realizzazione del sistema informatico per la conservazione dei documenti informatici e dell'introduzione della fatturazione elettronica.

- Servizi a pagamento
  - Valutazione di conformità alla L 4/2004 (Legge Stanca), il SI è valutatore riconosciuto dal Centro Nazionale per l'Informatica nella Pubblica Amministrazione (CNIPA).

- Area sviluppo software (Documentale, Amministrativo/gestionale, Registri, Supporto attività di ricerca e controllo)
  - Documentale
    - Amministrazione del sito Piramide e della banca dati dei periodici indicizzati da PubMed.
    - Amministrazione dell'applicazione web Base Dati Traduzioni WHO per l'identificazione e recupero di traduzioni in italiano di documenti WHO.
    - Gestione database di bioetica (SIBIL).
    - Gestione database Biblioteca ISS (Sebina).
    - Gestione database dei termini MeSH (*Medical Subject Headings*) e loro traduzione.
    - Gestione del portale sulla Privacy.
    - Gestione portale Intranet dell'ISS.
    - Gestione del sito istituzionale e di tutti i progetti ad esso afferenti.
    - Pubblicazione online della letteratura scientifica prodotta dal personale dell'ISS e di altre comunità scientifiche utilizzando una versione personalizzata di DSpace.
    - Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione del servizio di fornitura di documenti non reperibili in ISS (RecDoc).
    - Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione della legislazione nel settore delle sostanze pericolose.
    - Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione delle Linee Guida.
  - Gestionale
    - Amministrazione del Protocollo ISS.
    - Amministrazione della base dati Anagrafica dell'ISS.
    - Amministrazione di applicazione per l'elaborazione del Piano triennale.
    - Amministrazione di applicazione per la gestione delle nomine di esperti dell'ISS.
    - Amministrazione di applicazione per la richiesta Formazione del personale ISS.
    - Applicativo per la gestione della Formazione esterna.
    - Applicazione web per la gestione delle procedure concorsuali.
    - Attività di controllo.
    - Brevetti.
    - Raccolta dati per la produzione del documento programmatico della sicurezza (DPS).
    - Sviluppo di banche dati e interfacce web per la gestione dell'attività delle Unità operative dell'ISS.
    - Sviluppo e amministrazione di applicazione per la gestione dei servizi a pagamento.
    - Sviluppo e amministrazione di applicazione per la gestione del trattamento economico accessorio del personale.

- Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per l'aggiornamento e pubblicazione di *curricula vitae*.

- Registri
  - Registro assuntori ormone della crescita (*Growth hormone*, GH).
  - Registro Protesi Anca.
  - Registro Gemelli.
  - Registro Trichinella.
  - Registro degli ipotiroidei congeniti.
  - Registro HIV.
  - Registro per i difetti congeniti della membrana eritrocitaria.
  - Registro per il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD).
- Ricerca
  - Applicativi web per Laboratorio di Riferimento (CRL) dell'Unione Europea per i Parassiti (CRLP).
  - Applicativo per il controllo dei dati per le schede di dismissioni ospedaliere.
  - Applicativo per memorizzare i risultati di una indagine sui consumi alimentari per valutare l'esposizione a contaminanti ambientali (Comune di Ferrara).
  - Comunicazioni per l'EDQM.
  - Gestione della Mortalità in Italia.
  - Gestione delle comunicazioni delle Malattie sessualmente trasmesse (MST).
  - Gestione di iscrizioni a congressi/corsi online e pagamenti.
  - Gestione e integrazione dati di un centro anti veleno (CAV).
  - Gestione informatica di EUROCARE, studio epidemiologico sulla sopravvivenza dei malati di cancro in Europa.
  - Gestione informatica di Concord, studio epidemiologico sulla sopravvivenza dei malati di cancro mondiale.
  - Gestione Normativa inerente a sostanze cancerogene.
  - Gestione web del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale (SEIEVA).
  - Progettazione e sviluppo di database per la sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario: Network Italiano ISS.
  - Progettazione e sviluppo di Software per la gestione della rete nazionale dei Registri Tumori.
  - Progetto per un sistema esperto da utilizzare per facilitare la diagnosi delle malattie rare.
  - Studio e progettazione di un software per la rilevazione delle biobanche esistenti, della gestione interna e dell'armonizzazione dei dati.
  - Sviluppo di banche dati e applicazioni web nell'ambito del progetto di rilevazione dati del Comitato paritetico sul *mobbing*.
  - Sviluppo di banche dati e applicazioni web rilevazione dati per il monitoraggio delle patologie legate all'acqua.
  - Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Bonifiche.
  - Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Cancerogeni.
  - Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Sensibilizzanti.

– *Settore Documentazione*

Il Settore Documentazione nel corso del 2008 ha svolto i compiti istituzionali di recupero dell'informazione tecnico-scientifica online (1.210 ricerche effettuate online e 91 profili di ricerca con aggiornamento automatico) e di fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite il sistema DOCLINE (*DOCument on LINE*) della *National Library of Medicine* (NLM) di Bethesda (USA) e altri fornitori (1.778 articoli ordinati, di cui 1.237 per l'utenza interna e 541 per l'utenza esterna).

Ha collaborato, come unità operativa, con il Sistema Nazionale Linee Guida e con il Centro Nazionale Malattie Rare, svolgendo ricerche mirate alla stesura di linee guida (in particolare la gestione della sindrome influenzale, appropriatezza e sicurezza degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia, impiego della diagnostica per immagini delle lesioni focali epatiche), reperendo la relativa documentazione originale. Ha inoltre realizzato il prototipo della banca dati delle linee guida italiane, inserendo 89 linee guida, indicizzate con la terminologia MeSH.

Per quanto riguarda la gestione di sistemi informativi e basi dati a carattere tecnico-scientifico, ha curato l'aggiornamento del Sistema informativo per la bioetica in linea SIBIL, http://www.iss.it/sibi/, in particolare la rassegna stampa giornaliera, l'inserimento costante degli Eventi nella sezione relativa e l'aggiornamento della base di dati, con 628 nuovi record inseriti.

Per quanto riguarda la banca dati Piramide, Periodici in rete dell'area medica, http://www.iss.it/pira, sono stati inseriti 506 nuovi record nel 2008.

In qualità di Centro di riferimento nazionale per il MEDLARS (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*) il Settore:

- ha organizzato presso l'Istituto due corsi di aggiornamento sulle modalità di interrogazione del PubMed e di altre risorse della NLM, in particolare per la ricerca delle linee guida;
- è stato invitato a partecipare a varie attività formative organizzate da ASL e altre istituzioni;
- ha proseguito il lavoro di traduzione dei MeSH e il relativo aggiornamento e revisione dei dati, cui si aggiunge la traduzione dei sinonimi in italiano. Nel 2008 sono stati tradotti 446 nuovi termini, circa 6.500 sinonimi e revisionate alcune aree semantiche; il totale dei descrittori e sinonimi tradotti ammonta a 38.369.

Il Settore partecipa, inoltre, alla realizzazione della Rete di eccellenza dell'italiano istituzionale (REI) http://www.reterei.eu/, promossa dalla Commissione Europea DG Traduzione, per la sezione Salute e medicina.

La Commissione europea, nell'ambito del VII Programma Quadro, ha finanziato il progetto *Inter-connected European Information and Documentation System for Ethics and Science: European Ethics Documentation Centre* (Ethicsweb), di cui l'ISS è leader del *Work Package* 4 (*Semantics*). A giugno 2008 si è svolto il *kick-off* meeting a Bonn, a ottobre 2008 è stato organizzato un meeting dei *Work Package* 3 e 4 presso l'Istituto.

– *Biblioteca*

Nel corso del 2008 la Biblioteca, nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, ha svolto le seguenti attività:

- Acquisizione e gestione di oltre 2.000 periodici in formato cartaceo (con registrazione, trattamento e archiviazione di oltre 20.000 fascicoli) e di oltre 6.000 in formato elettronico.
- Gestione dei contratti consortili per l'accesso a banche dati bibliografiche e testuali.
- Gestione dei prestiti per il personale interno dell'istituto (512 prestiti effettuati).

- Fornitura dei documenti per richieste provenienti dall'esterno (2.641, di cui 522 a pagamento).
- Fornitura dei documenti per richieste interne dei ricercatori dell'Istituto (481).
- Catalogazione descrittiva e semantica dei volumi monografici pervenuti.
- Aggiornamento del catalogo ACNP.
- Gestione dei siti web della Biblioteca e del Centro Regionale di Documentazione WHO.
- Gestione del servizio di *reference* e assistenza agli utenti.
- Gestione della sala di lettura e dei magazzini librari siti sia nell'edificio principale che nei locali di via Giano Della Bella.

Oltre al rinnovo del contratto per la fornitura del materiale periodico, quest'anno è stato possibile riattivare il contratto per la fornitura del materiale monografico (sia pure per un importo sensibilmente inferiore rispetto al passato), con conseguente ripristino delle normali attività lavorative degli uffici acquisti e catalogazione.

Con l'istituzione del Sistema BIBLIOSAN (evoluzione del Progetto BIBLIOSAN) la Biblioteca ha ricevuto l'incarico di gestire per conto dell'Istituto la convenzione con il Ministero della Salute per l'acquisizione delle risorse elettroniche per tutti i 56 partner coinvolti. Ciò ha comportato un rafforzato impegno delle attività lavorative sia da parte del personale dirigente e direttivo che di quello operativo. Oltre alla gestione amministrativa di due milioni di euro assegnati al Sistema, si deve segnalare la partecipazione in qualità di docenti del personale della Biblioteca ai corsi ECM promossi in questo ambito dall'IRCCS "Ospedale Pedriatrico Bambino Gesù" di Roma e dall'IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo NEUROMED di Pozzilli. Sempre in ambito BIBLIOSAN la Biblioteca ha inoltre organizzato il III Workshop BIBLIOSAN (4 dicembre 2007 – Aula Convegni del Ministero della Salute) per l'illustrazione dei risultati conseguiti e la presentazione dei prodotti elettronici acquistati attraverso il sistema.

Nel 2008 è stato attivato il progetto per il recupero catalografico del fondo libri antichi e rari e la produzione di un catalogo, di una pubblicazione di pregio per la valorizzazione del fondo e di un archivio di immagini composto da oltre 5.000 tra riproduzioni di frontespizi e stampe. Il progetto è cofinanziato dall'ISS e dal Ministero per la Ricerca Scientifica e l'Università e prevede il suo completamento nel 2010.

Numerose sono state anche le partecipazioni del personale della Biblioteca in qualità di relatori a Congressi sia a livello nazionale che internazionale, tra i quali si segnalano il Congresso Eahil (Helsinki), lo *Swets 2008 International Customer Advisory Board Meeting* (Amsterdam), Bibliostar (Milano).

La Biblioteca ha inoltre curato, su incarico della Presidenza, l'allestimento relativo alla parte bibliografica della nuova Sala Nobel dell'Istituto.

Nel settore della formazione la Biblioteca ha organizzato il Corso ECM "La biblioteca in rete. Le risorse elettroniche in ambito biomedico" (13-15 ottobre 2008), rivolto agli operatori dell'SSN e una serie di seminari destinati al personale interno dell'ISS per diffondere la conoscenza e l'uso di repertori e risorse elettroniche messe a disposizione degli utenti.

– *Settore Attività Editoriali*
Nel corso dell'anno 2008 il Settore Attività Editoriali (SAE) ha espletato le seguenti attività:
- Redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS sia su supporto cartaceo che online (*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Rapporti ISTISAN* e altri rapporti); nel 2008 si è consolidato il cambiamento organizzativo degli Annali la cui stampa è stata affidata nel 2006 ad un editore commerciale; nel 2008 sono stati pubblicati soltanto articoli in lingua inglese ed è stato sviluppato ulteriormente il sito della rivista anche con la disponibilità online di fascicoli di interesse storico. Nel 2008 nasce una nuova serie "Dispense per la scuola" pubblicata come supplemento al Notiziario sulla base del successo di una precedente produzione di documenti fuori commercio non inclusa nelle testate istituzionali. Si è ulteriormente sviluppata la produzione della newsletter sulle Malattie rare, in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare.
- Gestione della base dati bibliografica delle pubblicazioni prodotte dai ricercatori ISS, con collegamenti al full-text per le pubblicazioni edite dall'ISS e dagli editori che aderiscono alla logica Open Access. Nel 2008 è stata firmata dal Presidente dell'Istituto la *policy* istituzionale a favore dell'Open Access, rendendo così obbligatorio il deposito dei lavori scientifici nell'archivio digitale in rete DSpace ISS (www.dspace.iss.it). Si sono inoltre attivate nuove collaborazioni con istituzioni partner (es. IRCCS, ISPESL, IZS, ecc.) per il riversamento di letteratura scientifica in DSpace ISS sulla base di specifiche tecniche di descrizione bibliografica (tracciato record) predisposte in collaborazione con il Settore Informatica.
- Predisposizione del Progetto triennale NECOBELAC (*Network of Collaboration Between Europe and Latin America-Caribbean Countries to spread know how in scientific writing and provide the best tools to exploit open access information for the safeguard of public health*, www.necobelac.eu), coordinato dall'ISS in risposta al bando FP7 della Commissione Europea (Sezione *Science in Society*) per la realizzazione di una rete di collaborazione tra Europa e America Latina sulla formazione professionale in tema di produzione, disseminazione e accesso aperto all'informazione scientifica. Nel 2008 si è conclusa la fase di negoziazione del Progetto che beneficerà di un budget complessivo di 800.000 euro (di cui 275 destinati all'ISS) a partire da gennaio 2009.
- Realizzazione di materiale grafico, fotografico e multimediale prodotto a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS e a fini storico-documentari. Collaborazione anche in campagne pubblicitarie (Antibiotico-resistenza). Nel 2008 è stata potenziata la produzione di opuscoli a carattere divulgativo.
- Recupero e conservazione degli strumenti di interesse storico-scientifico dell'ISS. Documentazione del valore culturale di questi oggetti mediante la collana "I beni storico-scientifici dell'ISS" e mediante la realizzazione di interviste per il recupero della memoria orale. È stato chiesto e ottenuto un finanziamento al MIUR per il recupero della memoria orale.
- Promozione dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici (es. Forum PA e Sanit a Roma, Forum Sanità Futura a Cernobbio), Forum *Risk management* in Sanità ad Arezzo.
- Sviluppo di programmi di collaborazione con le scuole finalizzati a sviluppare negli studenti di scuola secondaria atteggiamenti di responsabilità personale nelle relazioni uomo-animale. Tale attività, svolta con il contributo previsto dalla Legge 6/2000 per la

diffusione della cultura scientifica, e in collaborazione con i ricercatori ISS afferenti ai settori della medicina veterinaria, delle neuroscienze comportamentali e della sorveglianza sulla sperimentazione ha compreso iniziative di formazione destinate ai docenti di scuole secondarie, convegni e seminari destinati agli studenti, e la produzione di materiali didattici in formato cartaceo ed elettronico.

- Collaborazione alla Rete di Eccellenza dell'Italiano Istituzionale (REI) promossa dalla Commissione europea (DG Traduzioni) e al sistema informativo SIBIL (Sistema informativo per la Bioetica in Linea).
- Organizzazione di corsi di formazione in scrittura scientifica in particolare su richiesta degli IZS della Sardegna (Sassari) e della Campania (Portici).
- Partecipazione attiva alle manifestazioni congressuali di interesse per il settore, in particolare nell'ambito della *European Association of Science Editors* (EASE) e della *European Association of Health Information and Libraries* (EAHIL).
- Organizzazione del Convegno "Storie e memorie dell'Istituto Superiore di Sanità" (4 febbraio 2008) di cui sono poi stati pubblicati gli Atti nella serie "I beni storico-scientifici dell'ISS".
- Organizzazione della rassegna di incontri "I giovedì della salute", in collaborazione con l'Università Roma Tre su temi di divulgazione scientifica, diretti agli studenti delle Facoltà universitarie, docenti delle scuole interessati all'educazione alla salute, bibliotecari-documentalisti e mediatori culturali.
- Organizzazione, in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare del concorso artistico-letterario "Il volo di Pegaso" che prevede, tra l'altro, nel 2009, la stampa di un volume supplemento degli *Annali* e l'organizzazione di una mostra dei lavori presentati al concorso.
- Organizzazione del Corso "Conoscenza e rispetto degli animali: una proposta didattica per la scuola". ISS, Roma, 29-31 gennaio 2008.
- Organizzazione, in collaborazione con il Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia dell'ISS del Seminario "La ricerca della salute". ISS, Roma 7 marzo 2008, nell'ambito delle manifestazioni della XVIII Settimana della cultura scientifica e tecnologica.
- Organizzazione, in collaborazione con il Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia dell'ISS, del Workshop "Gli animali di Ulisse Aldrovandi – Presentazione dei lavori svolti nell'ambito del progetto didattico 2007-2008". ISS, Roma 6 maggio 2008.

Descrizione dei Settori

Settore I - Informatica

Il Settore Informatica progetta sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri nazionali e i Servizi dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere internazionale.

Esplica, inoltre, le seguenti attività:

- gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispone i collegamenti WAN;
- progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica dell'Istituto (LAN);
- si occupa dello sviluppo e della gestione di: basi dati, applicazioni tecnico-scientifiche e di sistemi informativi gestionali;

- progetta, sviluppa e coordina il sito istituzionale dell'Ente e i Progetti ad esso collegati;
- effettua seminari e corsi di formazione rivolti al personale interno e dell'SSN.

Settore II - Documentazione

Il Settore Documentazione ha come compito istituzionale il servizio di reperimento dell'informazione tecnico-scientifica disponibile online e la fornitura di documentazione scientifica in formato elettronico. A tal fine effettua il collegamento ai principali distributori di banche dati a pagamento e utilizza le risorse disponibili gratuitamente in Internet.

Inoltre, realizza e gestisce sistemi informativi e basi dati a carattere tecnico-scientifico, tra cui il Sistema informativo per la bioetica in linea: http://www.iss.it/sibi/ e Piramide, Periodici in rete dell'area medica: http://www.iss.it/pira/.

È il centro di riferimento nazionale per il MEDLARS, della NLM di Bethesda, USA. In tale veste:

- effettua la fornitura di documenti non reperibili in Italia tramite il sistema DOCLINE della NLM, sia per l'utenza interna che, a pagamento, per quella esterna;
- svolge attività di assistenza e consulenza e organizza corsi di perfezionamento e aggiornamento sulle caratteristiche e le modalità di interrogazione del sistema MEDLINE/PubMed e di altre risorse informative disponibili in rete, rivolti al personale dell'SSN, Università, Istituti di ricerca, biblioteche e centri di documentazione;
- ha realizzato e cura l'aggiornamento della traduzione italiana dei MeSH http://www.iss.it/site/Mesh/.

Il Settore partecipa, come leader del *Work Package* 4, al progetto europeo *Ethicsweb* http://www.ethicsweb.org/, per la realizzazione di un centro europeo di documentazione in bioetica.

Settore III - Biblioteca

La Biblioteca opera a supporto dell'attività svolta dall'Istituto ed è specializzata nella documentazione scientifica di ambito biomedico-sanitario. Raccoglie e diffonde inoltre tutta la documentazione ricevuta dalla WHO, in qualità di *WHO Documentation Centre* per l'Italia. Acquisisce, gestisce e cataloga ogni anno oltre 2.200 periodici in formato cartaceo e oltre 6.000 in formato elettronico e circa 2.000 pubblicazioni monografiche. Organizza corsi di formazione certificati ECM sull'informazione e la documentazione biomedica. Svolge servizio di fornitura documenti sia per gli utenti interni che, a pagamento, per quelli esterni.

Settore IV - Attività Editoriali

Il Settore Attività Editoriali esplica le proprie attività nei seguenti ambiti:

- redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS sia su supporto cartaceo che online (*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario*, *Rapporti* e *Congressi ISTISAN* e altre serie di rapporti tecnici);
- gestione della base dati bibliografica relativa alle pubblicazioni prodotte dai ricercatori dell'Istituto e dell'archivio digitale DSpace ISS (www.dspace.iss.it);
- realizzazione di materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS;
- attività di divulgazione scientifica rivolta alle scuole;

- iniziative per la conservazione del patrimonio storico-documentario e degli strumenti di interesse museale dell'ente;
- cura dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici e predisposizione di pagine pubblicitarie;
- predisposizione di relazioni sull'attività istituzionale.

UFFICI DELLA PRESIDENZA

Segreteria del Presidente

La Segreteria del Presidente svolge attività di supporto all'espletamento dei compiti del Presidente, provvedendo al coordinamento delle relative funzioni.

A termini di legge il Presidente è tenuto a predisporre il Piano triennale dell'Istituto e la relazione annuale dell'attività. A tal fine la Segreteria ha individuato, all'interno dell'Istituto, le professionalità idonee con cui collaborare per l'organizzazione e la stesura di queste due pubblicazioni ufficiali. Sono state focalizzate le informazioni utili da presentare e conseguentemente è stato progettato e realizzato un sistema informatico ad hoc che consente di introdurre i dati relativi all'attività espletata e a quella progettuale.

Tale attività prevede: scelta delle informazioni da presentare e analisi delle modalità di presentazione delle stesse; progettazione e creazione di un sistema informatizzato e online per reperire tali informazioni e per la successiva gestione dei dati immessi; assistenza al personale preposto all'input dei dati; controllo e collazione finale del materiale; creazione di grafici e tabelle riepilogativi dei dati ottenuti; organizzazione e presentazione dei dati nelle pubblicazioni ufficiali dell'Istituto (Relazione annuale dell'attività dell'Istituto, Piano Triennale e suo aggiornamento annuale) e come divulgazione al personale dell'Istituto nella forma di rendicontazione dei risultati delle attività scientifiche, di controllo, di consulenza, di formazione, di expertise svolte da ogni struttura operante in Istituto.

Nello specifico, nel corso del 2008 è stata pubblicata nella serie dei Rapporti ISTISAN 08/17 la "Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2007", grazie all'ausilio di un applicativo web messo a disposizione di tutte le strutture tecnico-scientifiche dell'Istituto. La progettazione e la messa in opera di tale applicativo web è stata curata dalla Segreteria della Presidenza in stretta collaborazione con il Settore Informatica del Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali. Tale applicativo rende interrogabili e utilizzabili molte delle banche dati già presenti in ISS, quali quelle della matricola (con le informazioni relative al ruolo e all'ubicazione del personale), del Settore Attività Editoriali (con la lista completa di tutte le pubblicazioni dei ricercatori con relativo impact factor), dell'ufficio brevetti e servizi a terzi (con tutte le attività brevettuali e di controllo, valutazione, parere tariffate), dello SCI (Sistema Contabile Integrato, con cui sono gestite finanziariamente tutte le linee di ricerca dell'ISS), dell'ufficio protocollo generale e archivio (con tutta la corrispondenza in entrata e in partenza dall'Istituto, scannerizzata e classificata) e infine quella della Presidenza stessa relativa alle designazioni degli esperti per i vari comitati, ispezioni, ecc. Con l'introduzione in rete di tale sistema si sono raggiunti due preziosi risultati: da una parte la Presidenza ha lo strumento idoneo per poter procedere alla rendicontazione annuale delle attività tecnico-scientifiche con omogeneità e attendibilità; dall'altra parte le strutture dell'Istituto possono facilmente consultare le banche dati sopra dette e così gestire operativamente la propria attività quotidiana.

Come per la rendicontazione annuale, così anche per il Piano triennale si è dato il via a un'azione sinergica fra le strutture scientifiche dell'Istituto, la Presidenza e il Settore Informatica, che hanno dato assistenza organizzativa e tecnica per l'input dei dati a tutte le strutture coinvolte. Nel corso del 2008 è stata studiata l'architettura del nuovo Piano Triennale 2009-2011 dell'ISS, che verrà pubblicato nei primi sei mesi del 2009.

Inoltre la Segreteria coadiuva il Presidente nella gestione dell'attività di ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità. Tale gestione riguarda l'intero percorso dei progetti dalla emanazione e/o

divulgazione del bando, dalla individuazione delle procedure per la loro compilazione e trasmissione, alla loro raccolta, elaborazione e predisposizione per il successivo inoltro a eventuali referee. Tali fasi sono corredate dalla gestione delle informazioni e della documentazione fino alla finale approvazione dei progetti da parte degli organi preposti.

Nel 2008 sono state curate le procedure per le seguenti attività di ricerca:

- ricerca finalizzata (1% del FSN);
- bando progetti per giovani ricercatori ("under 40");
- accordi di collaborazione con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali;
- collaborazione tra l'Istituto e gli NIH americani;
- progetti sulle Malattie Rare nell'ambito della collaborazione Italia/USA;
- progetti sull'Oncologia nell'ambito della collaborazione Italia/USA;
- presentazione dei progetti di ricerca indipendente sui farmaci finanziati dall'AIFA.

La Segreteria coadiuva i ricercatori nelle procedure di presentazione di progetti per l'Unione Europea, gli NIH americani e altre istituzioni sia pubbliche che private.

La Segreteria gestisce la propria attività attraverso un sistema informatico integrato, realizzato dal Servizio informatico e costruito per le specifiche esigenze della Presidenza.

Tale sistema, corredato di una etichettatrice per il riconoscimento dei documenti e di uno scanner per l'acquisizione e archiviazione ottica degli stessi, è un database relazionale che permette di svolgere le seguenti attività:

- redazione dei documenti;
- protocollo informatico;
- gestione dell'archivio sia corrente che di deposito attraverso la creazione di un complesso sistema di classificazione ad albero;
- interrogazione di tale archivio su tutti i record;
- gestione informatizzata delle relazioni all'interno e all'esterno dell'Istituto sia in territorio nazionale che internazionale.

La Segreteria provvede anche alla designazione ufficiale degli esperti richiesti dalle varie istituzioni appartenenti al Servizio Sanitario Nazionale e da altri organismi statali e regionali nonché da comitati e gruppi di lavoro operanti sia in Italia che all'estero. Tale attività di expertise viene costantemente tenuta aggiornata tramite un sistema informatico che può essere interrogato anche a livello periferico dai vari Dipartimenti, Centri e Servizi.

La Segreteria coordina altresì le attività connesse alle Interrogazioni Parlamentari, compresa l'assegnazione agli uffici competenti, la verifica delle risposte nei tempi richiesti, la sottoscrizione del Presidente e il successivo inoltro ai preposti uffici del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Provvede, inoltre, al coordinamento delle attività relative alle Question Time nei tempi estremamente limitati (2-4 ore) richiesti dal Ministero.

La Segreteria inoltre si occupa di:

- identificare le procedure necessarie all'espletamento dei compiti istituzionali;
- preparare e realizzare le diapositive – attraverso l'idoneo sistema informatico – da presentare a convegni e conferenze cui il Presidente è chiamato a partecipare nel suo ruolo istituzionale;
- registrare informaticamente, verificare il rispetto procedurale e scaricare tutte le pratiche relative all'attività istituzionale che pervengono alla firma del Presidente;
- svolgere tutte le attività relative alla gestione e all'organizzazione degli impegni del Presidente: pianificazione di viaggi in Italia e all'estero, predisposizione della documentazione, contatto con il personale interno ed esterno all'Istituto;
- organizzare alcuni eventi di grande impatto politico o sociale come il Convegno "Quale welfare per la salute? Prevenzione e programmazione in sanità a trent'anni dalla legge 833/1978".

Ufficio per le Relazioni Esterne

L'Ufficio progetta e organizza attività di formazione e aggiornamento per il personale dell'SSN e di enti e organi di promozione e tutela della salute che rispondano ai temi prioritari della sanità pubblica e delle azioni collegate, coerentemente con le linee di sviluppo stabilite dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. I corsi sono realizzati in collaborazione con Regioni, Università e istituzioni a carattere scientifico. Vengono, inoltre, promossi scambi scientifici a livello nazionale e internazionale, spesso in collaborazione con le Agenzie delle Nazioni Unite, organizzando convegni, conferenze, accordi bilaterali di cooperazione e ospitando delegazioni scientifiche o singoli ricercatori. In tutti i settori di intervento vengono svolte ricerche ed elaborate pubblicazioni.

L'attività dell'anno 2008, suddivisa per aree di competenza, è riassunta come segue:

- **Formazione**

  Per quanto concerne la tradizionale formazione residenziale dell'ISS, nell'anno 2008 sono stati organizzati 76 corsi residenziali, per un totale di circa 1.300 partecipanti. Le entrate generate dai corsi su fondi di bilancio (Cap. 140) hanno recuperato, grazie alle quote di iscrizione, il 76,4% di quanto impegnato (l'obiettivo di rientro economico prefissato nel piano di miglioramento della qualità per l'anno 2008 era stato fissato al 60%). L'obiettivo di sostenibilità economica ipotizzabile per l'anno 2009 potrebbe quindi essere elevato al recupero dell'85%, mirando così, alla fine del 2010, a un completo recupero di quanto annualmente investito.

  Come di consueto, la documentazione del sistema di gestione della qualità (SQ) è stata continuamente accessibile a tutto il personale dell'Istituto tramite apposita cartella condivisa nel sito intranet dell'ISS all'indirizzo http://172.24.1.6/corsi/intra.html.

  Per quanto concerne invece la formazione a distanza (FAD), è stata ulteriormente perfezionata e aggiornata la piattaforma (di tipo *open source*) che è stata integrata con la strumentazione e il parco hardware necessari. Nel corso dell'anno 2008 è stato dato inizio alla sperimentazione per l'erogazione di corsi in modalità sincrona (aula virtuale).

  Sono state elaborate e discusse con partner diversi (Regioni, Università) alcune modalità e strategie per poter erogare corsi FAD accreditati, nelle more del processo di sviluppo del progetto ECM a livello nazionale. In particolare, per quanto concerne l'offerta FAD in collaborazione con l'Università (Università Jean Monnet di Bari, Università di Macerata), si è proceduto a riorganizzare i moduli didattici già esistenti in percorsi formativi integrati erogati con successo nel 2008 come corsi di perfezionamento universitari e dotati dei relativi Crediti Formativi Universitari (CFU). In particolare, sono stati attivati tre corsi di perfezionamento rispettivamente su tematiche di: prevenzione e promozione della salute, management e programmazione sanitaria e gestione delle Aziende sanitarie. Con l'intento di arricchire ulteriormente i materiali didattici da utilizzare nei corsi FAD, è proseguita la produzione di una serie di file multimediali realizzati filmando le lezioni dei docenti alle quali, in fase di post-produzione, sono state affiancate le diapositive del docente imprimendo così un notevole dinamismo alla fruizione dei corsi a distanza in modalità asincrona. I corsi semestrali offerti sono stati seguiti da 29 partecipanti. I partecipanti, divisi in piccoli gruppi di apprendimento, sono stati seguiti da un facilitatore per corso che ha stimolato la partecipazione e l'interazione nel gruppo di lavoro anche richiedendo la produzione di una soluzione bisettimanale da esporre ai colleghi per ciascun partecipante durante l'intero percorso formativo. Il gruppo in formazione è stato monitorato durante il percorso formativo attraverso un questionario di gradimento *in itinere*, un'intervista e un questionario di

gradimento terminale per valutare elementi positivi e criticità dei corsi offerti. Dei 29 partecipanti iscritti 17 hanno concluso il percorso formativo (59% degli iscritti).
Nel corso dell'anno 2008 si sono anche conclusi due corsi in convenzione con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali: il "Progetto sperimentale di formazione a distanza sul tema della Comunicazione medico-paziente, medico-famiglie, infermiere-paziente" e il "Progetto sperimentale di formazione a distanza sul tema della prevenzione delle complicanze del diabete per i medici di famiglia e per i pediatri di libera scelta".
Il corso di Comunicazione è stato proposto online per tre mesi. Il numero di iscritti è stato pari a 1.310 unità di cui 727 (55% degli iscritti) hanno portato a termine il corso con successo ricevendo i 48 crediti ECM previsti. Il gruppo di formazione dei formatori creato per seguire il corso tra il personale dei centri di formazione aziendali delle ASL della Regione Marche, ha espresso un parere decisamente favorevole rispetto all'esperienza implementata e ha partecipato con una analisi SWOT (Punti di forza, debolezza, opportunità e minaccia) per la stesura del rapporto finale consegnato al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali al termine della sperimentazione.
Il corso di Prevenzione delle complicanze croniche del diabete, è stato proposto online per un periodo di quattro mesi. Il numero di iscritti è stato di 3.840: di questi 2.113 hanno superato con profitto le prove di valutazione. Per i moduli accreditati ECM, 1.620 sono stati portati a compimento con conseguente rilascio dei crediti ECM. Gli oltre 3.000 partecipanti che hanno completato con successo le prove di valutazione dei corsi FAD sperimentali ne hanno commentato positivamente sia il grado di fruibilità che l'efficacia formativa.
Le sperimentazioni, entrambe concluse nel corso dell'anno 2008, hanno portato alla consegna dei prodotti prototipali sperimentati al committente Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Il Ministero si è espresso favorevolmente a proposito di ulteriori programmazioni dei corsi prodotti anche in base agli esiti lusinghieri raccolti dalla sperimentazione e al livello di gradimento espresso dai partecipanti.
Per tutte le attività di sviluppo, aggiornamento e coordinamento della funzione formativa e di divulgazione scientifica, l'URE ha mantenuto diretti contatti con i rappresentanti di tutte le strutture ISS che organizzano corsi e convegni (Referenti di formazione esterna) e degli uffici tecnici e amministrativi che partecipano a vario titolo alla esplicazione della funzione formativa ISS. Per una più capillare diffusione dell'informazione per la gestione a norma ISO dei corsi e dei convegni ISS, si è proceduto, durante il processo di ricognizione delle proposte per l'anno 2009, a identificare un Referente (detto anche "contatto") per ogni singola iniziativa.
Sono state mantenute, con soddisfazione di entrambe le parti, diverse collaborazioni tecnico-scientifiche con varie amministrazioni decentrate, regionali, aziendali e universitarie (Regione Lombardia, Regione Veneto, Regione Friuli-Venezia Giulia, Regione Marche; Aziende sanitarie locali e Ospedaliere di varia collocazione geografica; Università pubbliche – Sapienza, Tor Vergata – e private – LUISS, C. Cattaneo di Castellanza).
Sono stati progettati e offerti tre programmi Master in convenzione con l'Università C. Cattaneo di Castellanza:

- II edizione del corso "Master Universitario di Primo livello per Funzioni di Coordinamento delle Professioni Sanitarie";
- "Master Universitario di Primo livello in *Health Services Management*", in collaborazione con l'Università di Harvard (USA) e l'Università McGill (Canada);
- "Master Universitario di secondo livello in Governo Clinico per la Medicina Interna", In collaborazione con la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI).

In collaborazione con Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica della Sapienza Università degli Studi di Roma è stato progettato e offerto il corso Master di II livello "Prevenzione e promozione della salute per le Comunità".
È stato attivato un accordo quadro con la Scuola Internazionale dell'Ambiente e dello Sviluppo Sostenibile (SIASS, costituita tra l'Agenzia Regionale di Sanità della Regione Toscana, l'Agenzia Regionale per la protezione ambientale della Toscana, l'Associazione Medici per l'Ambiente e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale). Oggetto dell'accordo quadro è la collaborazione tecnico-scientifica tra le due parti per predisporre percorsi formativo-informativi nell'ambito delle tematiche concernenti la relazione tra salute e ambiente con lo scopo di promuovere la conoscenza delle evidenze scientifiche disponibili sull'impatto sanitario dell'inquinamento ambientale e trasferire adeguati strumenti di intervento agli operatori sanitari e ambientali, decisori e *stakeholder* coinvolti nella gestione delle attività in oggetto.
È stata attivata una convenzione tra ISS e IZS di Brescia per la formazione manageriale del Dirigente di Struttura Complessa Veterinaria in applicazione del DPR 484/1997.

- **Attività convegnistica**

Nell'anno 2008 il campo di applicazione del Sistema di Gestione per la Qualità (SQ) a norma UNI EN ISO 9001:2000, è stato ampliato a ricomprendere, oltre ai corsi, tutte le manifestazioni a carattere convegnistico sia organizzate su fondi di bilancio che su fondi di progetto o convenzione.
Il campo di applicazione del sistema di gestione della qualità è stato quindi riformulato come segue:

> "Progettazione, organizzazione, gestione ed erogazione di convegni e corsi di formazione istituzionali e dipartimentali dell'Istituto Superiore di Sanità. Progettazione ed erogazione di corsi di formazione finanziati da enti esterni in materia di tutela e promozione della salute pubblica."

Durante l'anno 2008, l'ISS ha organizzato 53 manifestazioni con un'affluenza di circa 4.000 partecipanti.

- **Attività internazionali**

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

- Sono continuate nel corso del 2008 le attività relative al programma di assistenza tecnica "Supporto allo sviluppo organizzativo del Centro di Riabilitazione di Bengasi" in Libia, con il coinvolgimento di IRCCS di altissima specializzazione, in modo da garantire un adeguato trasferimento di tecnologie e conoscenze, ottimizzando anche la proiezione regionale del centro. A tale fine, l'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo" di Messina ha organizzato ed effettuato una missione presso il Centro di Riabilitazione di Bengasi per eseguire una ricognizione dello stato attuale del Centro e svolgere attività di formazione e supporto tecnico nell'ambito della riabilitazione e telemedicina. Per il programma, in scadenza il 30/12/2008, è stata richiesta e accordata una proroga al 30/06/2009, al fine di completare le attività previste.
- Nell'ambito del progetto di rafforzamento del sistema sanitario sudafricano attraverso la formazione di siti clinici accreditati per la conduzione di trial (che ospiteranno anche la sperimentazione del candidato vaccino HIV italiano dell'ISS) e una componente di trasferimento tecnologico per la valorizzazione dell'istituto sudafricano per i vaccini di Città del Capo, si sono sviluppate le attività previste in collaborazione con il *Medical Research Council* locale in Città del Capo, per estendere le proprie attività presso quattro provincie, il KwaZulu-Natal, il NorthWest, il Limpopo,

l'Eastern Cape. Nel 2008 si è anche concluso con successo (documentato da una relazione valutativa realizzata dalla scuola di sanità pubblica dell'Università del Witswatersrand di Johannesburg) il progetto di supporto alla direzione strategica sanitaria del Ministero della Sanità sudafricano, che comprendeva anche la conduzione di studi e sorveglianza dell'epidemia di tubercolosi multi e ultraresistente che ha avuto come epicentro un distretto della provincia del KwaZulu-Natal dove si sono concentrate le attività dell'ISS. L'epidemia è stata contenuta e gli indici di controllo e terapia sono al momento i migliori dell'intero Paese, che sta adottando la buona prassi stabilita dall'ISS a livello nazionale. In questo senso, l'ISS ha redatto assieme alle autorità sanitarie locali una proposta di progetto che attende la valutazione e l'eventuale finanziamento del Fondo Globale per l'AIDS, la TB e la Malaria per il cosiddetto "Round 9".

- Nel marzo 2008, si è concluso con successo, documentato dalla valutazione finale condotta da una commissione ugandese di alto profilo, il progetto di lotta all'HIV/AIDS nella regione dei Grandi Laghi.
- Nell'ambito del Programma Italo-Egiziano per la remissione del debito (*Italian-Egyptian Debt for Development Swap Program*), è stato siglato un accordo di collaborazione finalizzato al rinnovamento della *mission* e al rafforzamento delle competenze del *Medical Research Institute* (MRI) di Alessandria. In particolare, il progetto fornirà il supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso l'MRI una struttura di salute pubblica in grado di sostenere il Ministero della Salute e della Popolazione egiziano e il Governatorato di Alessandria nell'opera di monitoraggio e attuazione delle politiche sanitarie e nell'implementazione della seconda fase della Riforma sanitaria in atto nel Paese.
- È stato siglato un accordo di cooperazione bilaterale a finanziamento MAE-DGCS per il sostegno al rinnovamento tecnico-scientifico e strutturale della Facoltà di Medicina di Monrovia in Liberia. Il supporto alla struttura del Dogliotti *Medical College* rientra tra le priorità definite dalla Presidentessa del Paese africano per la formazione e la riqualificazione del personale sanitario del Paese al momento ridottissimo a causa dei 14 anni di guerra civile conclusasi nel 2003.
- Nel giugno 2008 è stato realizzato il corso *Training and capacity building on avian flu for Iraqi technicians*. La richiesta è stata inoltrata all'ISS dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri dell'Iraq tramite Ambasciata italiana a Bagdad e ha visto la partecipazione di nove veterinari iracheni che hanno svolto attività formativa presso strutture dell'ISS e l'Istituto Zooprofilattico delle Venezie di Padova. Il corso si è concluso con la piena soddisfazione delle parti coinvolte: la parte irachena ha inoltrato richiesta all'ISS per uno *study tour* sulle stesse tematiche trattate dal corso.
- Il laboratorio congiunto per lo studio e la modernizzazione della medicina tradizionale cinese, che l'ISS ha implementato secondo le previsioni del relativo progetto di ricerca co-finanziato dal Ministero della Salute italiano e dal locale Ministero per la Ricerca Scientifica e Tecnologica, è stato pienamente realizzato e ha completato le proprie attività in base ai protocolli condivisi. Le attività completate includono le revisioni sistematiche della letteratura in relazione alla riabilitazione post-ictus e allo scompenso cardiaco cronico; uno studio pilota sul trattamento con agopuntura degli effetti collaterali della chemioterapia in pazienti refrattari agli antiemetici; uno studio descrittivo sulla riabilitazione post-ictus, che ha contemplato il ricorso a tecnologie di alta specializzazione concesse in comodato d'uso a cura della Sapienza Università di Roma, che collabora allo studio; il supporto alla revisione e implementazione di trial clinici, condotto in collaborazione con l'AIFA; il controllo di qualità di laboratorio,

condotto dal Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università di Firenze in relazione a farmaci di Medicina Tradizionale Cinese selezionati dalla *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*, controparte cinese del progetto.

- Su incarico del MAE, l'ISS ha organizzato il tavolo salute, nell'ambito delle celebrazioni del trentennale della cooperazione scientifica e tecnologica Italia-Cina.
- Si è garantita la partecipazione dell'ISS alle riunioni organizzate dal MAE per il coordinamento della cooperazione scientifica e tecnologica tra Italia e Venezuela, tra Italia e Canada e per il consiglio Italia-Brasile di cooperazione economica, industriale, finanziaria e per lo sviluppo. Si è garantita la partecipazione dell'ISS alle riunioni organizzate dal Ministero della Salute per i progetti di *twinning* con il Marocco e l'Egitto (assegnato all'Italia), per la creazione di un portale di condivisione per la cooperazione dell'area del Mediterraneo, per il segretariato permanente per la collaborazione con i Paesi del Mediterraneo e del Medio Oriente e per il tavolo di coordinamento con Israele e territori Palestinesi.

– *Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati*

- Sono proseguite le attività di studio e scambio di ricercatori, relative al progetto di particolare rilevanza scientifica sulla valutazione dell'impatto delle nuove tecnologie formative sui profili di competenza del personale medico in collaborazione con l'università McGill di Montreal (Quebec, Canada). In particolare il progetto prevede la sperimentazione in modalità FAD (o mista) di alcune metodologie didattiche innovative di tipo induttivo (come ad es. PBL) già attive presso le due istituzioni. Per ciò che concerne l'anno 2008 va ricordato in particolare il raggiungimento di alcuni importanti risultati tra cui: i) la progettazione di un Master internazionale a struttura modulare con doppio percorso di specializzazione per la formazione biomedica e manageriale, ii) la progettazione di una "banca dati didattica" per la condivisione del materiale didattico prodotto dai due istituti e finalizzato alla creazioni di moduli formativi e casi studio (la studio per la definizione procedurale di certificazione accreditante riconosciuta dai due Paesi.
- Con il supporto finanziario dell'Istituto Fogarty, *National Institutes of Health* (USA) e del Ministero degli Affari Esteri per progetti di particolare rilevanza e competitività in ambito scientifico, si è attivato il nuovo triennio di collaborazione con il programma *Harvard Program in Refugee Trauma* dell'Università di Harvard finalizzato all'istituzione di un laboratorio congiunto per lo studio e la formazione professionale di operatori qualificati sulle emergenze complesse nei Paesi in conflitto e vittime di disastri e calamità naturali. Tra i principali risultati ottenuti nel corso del 2008 si ricordano in particolare: i) lo studio analitico dei dati raccolti raffigurante sullo stato dell'arte dei sistemi di governo della Salute Mentale nei Paesi in condizioni di post-conflitto che hanno sottoscritto il protocollo di collaborazione multilaterale durante il congresso di Roma del dicembre 2004, ii) l'erogazione del Master internazionale di formazione specialistica *blended learning* sul *Global Mental Health in Trauma and Recovery*, iii) la costituzione formale di comunità di pratica scientifica permanente (*Alumni Community*) costituita da oltre cento professionisti del settore e deputata alla raccolta e condivisione di dati utili all'implementazione di progetti di ricerca scientifica e tecnologica nel settore delle emergenze complesse, iv) la predisposizione dei prototipi di due sistemi sperimentali ad alta innovazione tecnologica per la ricerca scientifica (*Enhanced Virtual Autometed Scientist* – EVAs) e per la formazione specialistica (*ADvanced Auto-Minded Patient* – ADAMp) nel campo biomedico e psico-sociale, v) l'edizione del volume preliminare *Book of Best Practices: linee guida e di intervento per la salute mentale nel mondo* nella versione tradotta in italiano.

- Si è concluso nel 2008 il progetto europeo GAP che prevedeva la collaborazione con otto partner europei e non europei per la definizione di modelli eccellenti di Allerta, Controllo e Previsione di disastri ed emergenze complesse. Il progetto è stato estensivamente descritto all'indirizzo web: www.gaptheproject.eu.

- **Attività di ricerca corrente e progetti speciali**
  - Progetto di ricerca finalizzata 2005 – "Arcipelago Salute". Sono proseguite le attività relative al progetto del Ministero della Salute per la gestione domiciliare di pazienti residenti nelle piccole isole. Per il completamento delle attività è stata richiesta un'estensione non onerosa fino a marzo 2009. Nel corso dell'anno 2008 sono stati acquisiti i dispositivi per il monitoraggio a domicilio dei pazienti affetti da patologie insufficienza cardiopolmonare. Sono stati selezionati e arruolati i pazienti per la sperimentazione dei dispositivi stessi. Con gli MMG coinvolti è stato concordato un protocollo operativo che prevede la messa in rete con una struttura specialistica di secondo livello ed è stato predisposto un questionario pre-sperimentazione per i pazienti arruolati. La sperimentazione è stata avviata e verrà portata a termine con il Progetto ricerca finalizzata 2006 – Assistenza e ospedalizzazione a domicilio. Sono in fase di conclusione le attività di monitoraggio di pazienti cardiopatici attraverso l'utilizzo di dispositivi digitali per l'acquisizione e l'invio di tracciati elettrocardiografici. Sono in fase di conclusione anche le attività di teledermatologia che prevedono l'invio, da parte degli MMG, di immagini di sospette lesioni cutanee a un centro di riferimento di secondo livello.
  - Si è concluso il progetto di ricerca finalizzata 2005 — "Continuità assistenziale e rete riabilitativa integrata nelle Malattie Neurodegenerative primarie e secondarie" dove l'URE ha partecipato come Unità Operativa. All'interno delle attività progettuali è stato realizzato un protocollo operativo per l'attivazione di un servizio di telepsicologia dedicato ai pazienti affetti da patologie neurodegenerative e ai loro familiari e/o caregivers ed è stata svolta un'analisi epidemiologica della popolazione anziana della città di Venezia.
  - Progetto di ricerca finalizzata 2006 – "Assistenza e ospedalizzazione a domicilio". Nel programma confluiscono alcune delle attività già avviate nel precedente progetto di ricerca finalizzata 2005, sia dal punto di vista clinico che territoriale. Continuano le attività di monitoraggio telecardiologico con l'invio di tracciati elettrocardiografici da parte degli MMG a un centro specialistico di secondo livello. Sono stati selezionati dei dispositivi che permettono il monitoraggio di pazienti anziani in condizioni di isolamento tramite l'invio di segnali all'MMG. I dispositivi sono stati acquisiti e con gli MMG sono state identificate le tipologie di pazienti arruolabili nella sperimentazione ed è stato concordato un protocollo operativo. Tramite piattaforma informatica precedentemente selezionata è stata realizzata l'interconnessione dei dati anagrafici e sociosanitari di una delle isole incluse nella sperimentazione, con successiva rappresentazione su base geografica, ed è in corso di realizzazione la mappatura georeferenziata del territorio di un'altra isola.
  - Progetto di ricerca finalizzata 2007 – "Gestione integrata del rischio sociosanitario in una prospettiva di continuità assistenziale: tecnologie e percorsi coordinati ospedale territorio, 'inerzia clinica', esame degli esiti sociosanitari". Il Progetto intende realizzare strumenti di analisi e gestione del rischio clinico e socioassistenziale che il cittadino affronta in una prospettiva di continuità assistenziale. Nel rispetto di quanto previsto dalla convenzione stipulata con il Ministero della Salute, nel corso del 2008, sono state realizzate le seguenti attività, affidate all'ASL 1 Taranto, all'AUSL 12 veneziana e all'ASUR Marche:

- ASL 1 Taranto – Disegno e avvio della conduzione di uno studio retrospettivo per la determinazione del rischio socio-sanitario correlato alla qualità dei percorsi assistenziali relativi ai pazienti affetti da tumori maligni del polmone e della pleura nella città di Taranto. In particolare, la realizzazione dello studio ha previsto le seguenti fasi:
  - Individuazione dei casi incidenti e prevalenti di tumore maligno del polmone e della pleura del 2007 attraverso la revisione delle SDO e del registro ReNCaM (Registro Nominativo delle Cause di Morte rilevato dalle Schede ISTAT) relative agli assistiti della ASL di Taranto anno 2007.
  - Identificazione dei casi oggetto di studio attraverso l'incrocio dei pazienti ricoverati con quelli deceduti e successiva verifica della residenza dei casi considerati: 266 casi di cui 105 deceduti per il cancro polmonare e 35 casi di cui 18 deceduti per il mesotelioma pleurico.
  - Identificazione degli MMG che hanno assistito i pazienti identificati nella fase precedente: 130 per il cancro polmonare e 28 per il cancro della pleura.
- ASL 12 veneziana – Disegno e avvio della conduzione di uno studio retrospettivo per l'individuazione degli eventi "sentinella" nel percorso clinico e socio-assistenziale dei pazienti affetti da tumori maligni del polmone, della mammella e dell'intestino. In particolare, la realizzazione dello studio ha previsto le seguenti fasi:
  - Analisi delle seguenti banche dati informatizzate ovvero, Sistemi Anagrafici Comunali, Cartelle Informatiche degli MMG e Sistemi Informatici Aziendali.
  - Selezione della popolazione campione per lo studio pilota. È stata selezionata la popolazione residente a Murano per il numero limitato di abitanti, la presenza di soli quattro MMG organizzati in una unità territoriale per l'assistenza primaria (UTAP) e che utilizzano la medesima cartella clinica informatizzata Millewin di Dedalus dal 2003.
- Azienda Sanitaria Unica Regionale (ASUR) Marche – Progettazione di un'indagine di valutazione retrospettiva della qualità dell'assistenza ospedaliera e territoriale (distretti e MMG) erogata nella gestione dei pazienti con scompenso cardiaco al fine di identificare gli eventi "sentinella" intercorsi nel percorso clinico e socio-assistenziale.

– Progetto di ricerca finalizzata 2008 – "Strumenti e strategie in riabilitazione: dal progetto terapeutico alla continuità assistenziale". L'URE, che partecipa come Unità Operativa, ha condotto una revisione della letteratura scientifica sull'efficacia e sui costi associati ai programmi di teleriabilitazione.
– Progetto "La gestione del rischio clinico nelle Aziende sanitarie della Regione Lazio come strumento di miglioramento della qualità assistenziale" finanziato dalla Regione Lazio per il triennio 2006-2008. Il progetto è finalizzato all'introduzione di un sistema per la gestione del rischio clinico nel contesto delle strategie di miglioramento continuo della sicurezza e qualità assistenziale e di sostenibilità economica delle strutture sanitarie nella Regione Lazio, attraverso l'individuazione, il monitoraggio e il controllo delle aree a rischio e la sperimentazione di soluzioni operative di natura professionale, tecnologica ed economica. Il conseguimento di questo obiettivo ha previsto l'articolazione del progetto in tre fasi. Nel corso del 2008 sono state svolte le attività relative alla seconda fase del progetto, ovvero:
  - identificazione e mappatura delle principali categorie di rischio e del fabbisogno formativo percepito dagli operatori sanitari
  - inventario delle iniziative di *risk management* adottate presso le Aziende Sanitarie
  - normalizzazione e armonizzazione del sistema di *incident reporting* in coordinamento con il progetto parallelo "*rating* ASL" implementato da La.it

- valutazione delle aree di maggior rischio clinico/organizzativo sulla base dei dati raccolti e prodotti attraverso il sistema informatico implementato da La.it nel progetto parallelo "*rating* ASL"
- identificazione del debito formativo del personale e conseguente piano formativo sulle tematiche della gestione del rischio clinico.
  Per il completamento delle attività previste dalla terza fase del progetto è stata autorizzata da parte della Regione Lazio un'estensione non onerosa fino a maggio 2009.

– Nel giugno 2008, si è conclusa la sperimentazione prevista dall'accordo tra il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e l'ISS in merito al "Progetto sperimentale di formazione a distanza sul tema della prevenzione delle complicanze del diabete per i medici di famiglia e per i pediatri di libera scelta". Sono stati progettati e realizzati 17 corsi a distanza per il trasferimento di conoscenze e competenze sul trattamento della patologia diabetica e sulla prevenzione delle sue complicanze, attraverso l'integrazione dei vari livelli di erogazione dei servizi e la partecipazione del paziente e della sua famiglia, anche attraverso il miglioramento della comunicazione tra i diversi settori. Complessivamente, sono state registrate 3.840 iscrizioni, di cui 2.711 riguardavano operatori appartenenti alle figure professionali per le quali era stato richiesto l'accreditamento. Dei 3.840 iscritti, 2.113 hanno superato il test finale, mentre i crediti ECM sono stati assegnati a 1.620 partecipanti.
– Nell'anno 2008 le attività legate al Museo Digitale della Ricerca Biomedica sono proseguite con l'obiettivo principale di predisporre uno spazio dedicato sulla home-page dell'ISS al fine di rendere visibile online il materiale fotografico costituito da 6.000 immagini che compongono la collezione fotografica, frutto del Progetto "Il contributo storico dell'Istituto Superiore di Sanità alla ricerca scientifica e alla difesa della salute pubblica". Le immagini sono quindi accessibili all'indirizzo http://www.iss.it/arst. Dalla collezione fotografica sono stati inoltre realizzati a cura dell'URE, alcuni quadri per una mostra permanente allestita presso la sede ISS di Via Giano della Bella.

- **Gestione spazi fisici e dotazione tecnologica**

  Il servizio di gestione delle aule e di manutenzione ordinaria e straordinaria degli equipaggiamenti d'aula è stato erogato sotto la diretta supervisione e coinvolgimento del personale URE. Sono stati inoltre eseguiti vari interventi di adeguamento tecnologico delle aule.

  Nel corso del 2008 si è proseguito con il consolidamento e l'installazione degli apparati previsti nel progetto di sviluppo per la dotazione delle aule nella sede di Via Giano della Bella.

  Per quanto riguarda gli spazi di rappresentanza della sede centrale si è intervenuto, laddove possibile, al miglioramento e all'adeguamento di alcuni apparati installati presso le aule ed è stata attivata la revisione della dotazione delle stesse.

  Grazie al contratto di manutenzione ordinaria per le aule si è riusciti a mantenere in funzione il parco macchine attualmente operativo nella quasi totalità. Restano da porre in essere buona parte degli interventi programmati per l'aula Bovet e per l'aula Giardino d'Inverno (dichiarata inagibile e tolta dalla programmazione annuale).

  A seguito del lavoro di mappatura e verifica funzionale degli apparati e dei sistemi utilizzati dal Servizio Aule presso gli ambienti di rappresentanza dell'ISS; attività che ha richiesto molto tempo ed energie, di concerto con società aggiudicataria del contratto di gestione e manutenzione delle aule, considerati il numero cospicuo di apparecchiature e la loro

dislocazione. Il Servizio Aule auspica di poter allestire una base di dati elettronica finalizzata alla ricerca per la gestione, l'ottimizzazione e l'uso razionale delle apparecchiature stesse.
È stato realizzato il cablaggio strutturato di cavi audio/video per il collegamento tra le tre aule maggiori della sede centrale dell'Istituto (Pocchiari, Bovet e Marotta). Questi cavi consentono di poter trasmettere i segnali audio e video tra una sala e l'altra ampliando, di fatto, la capacità tecnologica e la ricettività delle strutture di rappresentanza dell'ISS.
Per facilitare la registrazione delle presenze dei partecipanti agli eventi convegnistici, anche in osservanza dei requisiti di qualità richiesti dal progetto di Educazione Continua in Medicina (ECM), questo Ufficio ha acquisito e reso operativo un sistema informatizzato di rilevazione delle presenze. In queste settimane si sta provvedendo ai test di funzionamento. Si ritiene di poter attivare il sistema e renderlo operativo entro la prima metà del 2009.
Infine, è stato predisposto un software per la prenotazione online delle aule che è attualmente in fase di test e si prevede di renderlo disponibile entro i primi mesi del 2009.

Ufficio Stampa

In ottemperanza alla legge 150/2000, l'Ufficio Stampa, nel 2008, ha curato i rapporti con gli organi di stampa promuovendo l'attività dell'ISS. In quest'ambito sono stati elaborati otto comunicati stampa, e relativi *press release* riguardanti l'intera attività dell'Istituto dai progetti di ricerca alle attività di monitoraggio epidemiologico alle pubblicazioni su *peer review*. Nell'ambito della cura dei rapporti con gli organi di stampa ha promosso interventi firmati dagli esperti dell'Istituto relativamente alle aree di competenza dei Dipartimenti e dei Centri.

Le maggiori agenzie di stampa nazionali (Ansa, Adnkronos e Agi) hanno trasmesso più di 1.000 notizie d'agenzia riguardanti l'Istituto soprattutto in relazione ad eventi e convegni nazionali e internazionali promossi dall'ISS.

Sono state inoltre coordinate tutte le interviste agli esperti dell'Istituto comparse nella sezione "Primo Piano" della Rassegna Stampa quotidiana curata dall'Ufficio, oltre a quelle diffuse su radio e tv. È proprio la Rassegna Stampa che testimonia, anche per il 2008, l'attenzione dei media verso il nostro Istituto con oltre 2.500 articoli in cui è citato, sia sui progetti strategici e i risultati delle ricerche, ma soprattutto sull'attività istituzionale che maggiormente viene messa alla prova nelle situazioni di crisi e tensione, dimostrando la qualità delle competenze tecniche e scientifiche.

Nell'anno 2008 è stata inaugurata, con un convegno organizzato dall'ISS, dall'AIFA e dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, la I Giornata Europea degli Antibiotici sull'uso consapevole degli antibiotici. L'Ufficio Stampa ha organizzato la campagna di sensibilizzazione attraverso una diffusione capillare sui media; una particolare attenzione è stata destinata sia allo studio di un messaggio immediato per lo spot radiofonico che allo sviluppo grafico di locandine-poster dal forte impatto visivo per quotidiani con diffusione nazionale e web.

Inoltre, al fine di educare la popolazione generale ad un uso appropriato degli antibiotici si è provveduto alla progettazione del sito dedicato www.antibioticoresponsabile.it, redatto in doppia lingua avendo come titolo su tutta pagina lo slogan italiano della campagna: "antibiotici sì ma con cautela".

Nel corso dell'anno il materiale pubblicato sul "Canale Ufficio Stampa" nella Home Page del sito dell'Istituto, è stato ampiamente consultato e utilizzato dagli operatori dei media per un approfondimento tematico sulle attività dell'Istituto articolato in più sezioni. Nel sito, infatti, periodicamente viene pubblicato con un *alert* ai giornalisti in occasione dell'aggiornamento, un "Primo Piano" che contiene materiale divulgativo su studi e attività dell'Istituto, un "Focus" che

contiene una breve descrizione di uno studio a cui segue una serie di domande e risposte (*Frequently Asked Questions*, FAQ) per fare il punto su temi di interesse e di attualità, oltre a brevi *new* di aggiornamento su studi in corso. Nel sito dell'Ufficio Stampa, inoltre, è disponibile, per tutti gli utenti dell'Istituto, una rassegna stampa tematica che, oltre a un resoconto di quanto pubblicato dai media sull'Istituto, offre una panoramica, divisa in diverse aree, di quanto pubblicato su temi di ricerca, salute e politica sanitaria (Tabella 1).

Tabella 1. Attività svolta dell'Ufficio Stampa nel 2008

Tipologia di comunicazione	n.	
Comunicati Stampa	8	
Cartelle Stampa	8	
Interviste audio e video	317	
Agenzie Stampa nazionali	1098	
Rassegna Stampa	34559	*(articoli lavorati)*
Primi Piani ISS	2568	*(articoli sulle testate)*
	1420	*(articoli sulle maggiori testate)*
Canale "Ufficio Stampa"		
Argomenti trattati in:		
Primo Piano	96	
Focus e FAQ	19	

Ufficio organi collegiali

Il Decreto del Presidente ISS 24 gennaio 2003, "Regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto Superiore di Sanità", all'art. 4, lett. d) individua, tra gli Uffici della Presidenza, l'Ufficio Organi Collegiali precisandone, nel contempo, le funzioni.

Questa norma prevede che sia preposto, alla direzione dell'Ufficio, un Dirigente con funzioni anche di Segretario del Consiglio di Amministrazione ed, eventualmente, anche di Segretario del Comitato Scientifico.

Il Dirigente incaricato della Direzione dell'Ufficio Organi Collegiali, dall'anno 2003, svolge anche le funzioni di Segretario del suddetto Comitato Scientifico.

Per quanto concerne le attività svolte nel corso dell'anno 2008, si evidenzia che, in coerenza con le proprie attribuzioni, l'Ufficio Organi Collegiali ha curato la preparazione di:

- sette riunioni del Consiglio di Amministrazione,
- tre riunioni del Comitato Scientifico,

predisponendo gli atti necessari e ponendo in essere tutte le attività organizzative di supporto atte a consentirne lo svolgimento.

Ha curato la stesura delle deliberazioni e dei verbali relativi alle riunioni dei suddetti Organi Collegiali provvedendo alla conservazione di detti atti.

Ha svolto, altresì, un'imprescindibile opera di raccordo tra le diverse strutture tecnico-scientifiche e amministrative dell'Istituto di volta in volta interessate alle tematiche oggetto di esame da parte dei suddetti Organi. Ha provveduto ad effettuare le comunicazioni relative alle decisioni assunte ai competenti Uffici onde consentire l'adozione dei conseguenti adempimenti.

Nell'ambito delle attività più strettamente segretariali, ha provveduto, inoltre, a curare i rapporti con le strutture di appartenenza dei singoli componenti degli Organi suddetti al fine di corrispondere ad ogni richiesta dagli stessi rappresentata.

Unità di bioetica

L'Unità di Bioetica ha partecipato, con ruolo di membro, ai lavori di cinque comitati etici istituiti presso altrettanti Istituti di ricerca, tra cui l'ISS.

Ha partecipato, come responsabile di un'unità operativa, al Programma 1 del Programma Straordinario di Ricerca oncologica: "Riduzione delle disparità nell'accesso dei pazienti ai mezzi diagnostici e alle terapie" (Servizio Nazionale di Informazione e Comunicazione Oncologica per il Cittadino) di ACC.

Ha partecipato, come responsabile del *Working group* 4 ("Ethical issues"), al *Working package* 8 ("Regulatory issues" *for a joint EATRIS infrastructure*) del progetto *EATRIS: The European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine.*

Ha partecipato come membro del *Data and Safety Monitoring* Board al progetto "Antipsicotici e demenza di Alzheimer: una sperimentazione clinica multicentrica a lungo termine" (ISS), dal 2007.

Ha fatto parte del gruppo di lavoro per la standardizzazione del consenso informato per i campioni destinati alle banche biologiche nell'ambito del Gruppo Misto CNB-CNBBSV (Comitato Nazionale per la Bioetica – Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita).

Ha partecipato come membro alla Commissione Nazionale per il Programma di Trapianto di rene incrociato e al Gruppo di lavoro sul trapianto di rene da donatore vivente del Centro Nazionale Trapianti.

Ha partecipato, come membro, al Gruppo Interdipartimentale di Oncologia dell'ISS.

Ha fornito, su mandato del Presidente, pareri ufficiali al Consiglio Superiore di Sanità, al Centro Nazionale Sangue, al Centro Nazionale Trapianti, all'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali.

Ha partecipato al Comitato Scientifico dell'*International Conference "Ethical, legal and social implications of first medical response in disasters", NMFRDisaster project, European Commission.*

L'Unità di Bioetica ha svolto attività didattica presso l'ISS e altre istituzioni, e con incarichi universitari.

DIREZIONE GENERALE

Il Direttore Generale ha svolto nel corso dell'anno 2008 le funzioni proprie della sua carica sancite dal DPR 70/2001, ovvero ha dato attuazione ai numerosi provvedimenti deliberati dal Consiglio di Amministrazione dell'Ente per garantire il regolare funzionamento della struttura.

Parallelamente allo svolgimento delle funzioni amministrative ordinarie, la Direzione Generale ha programmato una strategia gestionale volta ad affrontare tematiche di rilevanza, con la finalità di favorire il benessere organizzativo dei lavoratori e nel contempo incrementare e agevolare l'attività scientifica propria dell'istituzione.

Il principale progetto di intervento è rappresentato dalla gestione della sicurezza sul lavoro e la tutela della salute dei lavoratori.

I problemi della tutela della sicurezza e della salute dei lavoratori sono stati lo scorso anno nel nostro Paese al centro di un forte interesse sia a livello politico che sociale, anche a seguito di alcuni gravi incidenti sul lavoro che hanno coinvolto emozionalmente la pubblica opinione e hanno affrettato l'emanazione di un apposito decreto (il D.Lvo 81/2009), che ha accorpato in un unico testo quasi tutte le norme precedenti in materia, e nel contempo hanno introdotto nuovi obblighi e aumentato le sanzioni penali a carico dei datori di lavoro e dei dirigenti delle aziende.

Nell'ambito dell'Istituto, l'anno trascorso, oltre alla continuazione delle attività di routine in materia, ha visto l'avvio di una specifica iniziativa, denominata Progetto SSLISS (Sicurezza e Salute per i Lavoratori dell'ISS) con l'obiettivo di "procedere ad un miglioramento dell'organizzazione interna preposta alle attività di prevenzione e protezione dei lavoratori – anche sulla base di quanto richiesto dal D.Lvo 9 aprile 2008 n. 81 e altre norme correlate – in vista dell'approntamento e implementazione di un proprio modello di organizzazione e di gestione della salute e sicurezza sul lavoro."

La prima fase del Progetto SSLISS ha coinvolto soprattutto le Unità organizzative della Direzione Generale più direttamente interessate alla gestione dei temi di cui trattasi, in particolare:

- Ufficio Tecnico;
- Servizio di Prevenzione e Protezione;
- Ufficio III e Uffico del Consegnatario della Direzione Centrale delle Risorse Umane e Affari Generali;
- Ufficio IV (Contratti) della Direzione Centrale Affari Amministrative e Risorse Economiche;
- Medico competente ed Esperto qualificato per le radiazioni ionizzanti.

In un secondo tempo sono stati interessati al Progetto in questione anche alcuni Dipartimenti.

L'importanza dell'attività che viene svolta nell'ambito di qualsiasi ente od organizzazione da una funzione tecnica per mantenere efficienza e continuità degli apparati tecnici e assicurare nel contempo le dovute condizioni ergonomiche e di sicurezza per coloro che vi lavorano è ormai generalmente riconosciuta.

Questa esigenza si avverte a maggior ragione nel nostro Istituto che negli ultimi anni ha registrato un forte incremento nelle attività di ricerca e nelle altre attività istituzionali pur mantenendo pressoché invariate le dotazioni strutturali e tecniche di supporto; contraddizione che si evidenzia anche attraverso sovraffollamenti di alcune aree e relative disfunzionalità organizzative e ambientali.

A queste condizioni di tipo generale si aggiungono, nello specifico, importanti bisogni di razionalizzazione e miglioramenti organizzativi nelle attività della gestione tecnica svolte finora dall'Ufficio Tecnico.

Per questi motivi su questa unità si è soffermato fin dall'inizio il lavoro di analisi che ha permesso d'individuare importanti temi sui quali concentrare l'attenzione come: la realizzazione in sicurezza dei lavori in appalto con obbligo della stesura del Documento Unico di Valutazione dei Rischi d'Interferenza (DUVRI), la tenuta della documentazione obbligatoria in materia di impianti e attrezzature, le informazioni di base per la realizzazione delle valutazioni di rischio, le certificazioni in materia antincendio e il mantenimento in efficienza e sicurezza degli impianti, dei locali e delle attrezzature dell'Istituto.

Oltre ai temi ora ricordati, rispetto ai quali sono state avviate opportune attività di approfondimento o interventi correttivi specifici, è stato anche realizzato uno studio organizzativo che ha portato alla formulazione della proposta di riorganizzazione della funzione della Gestione Tecnica presentata e approvata dal Consiglio di Amministrazione dell'Istituto nella sua seduta del luglio 2008, proposta ormai arrivata in dirittura d'arrivo dopo le verifiche e le approvazioni di rito.

Siamo certi che la razionalizzazione della Gestione Tecnica dell'Istituto, alla quale si affianca quella altrettanto importante e già in corso del Servizio di Prevenzione e Protezione, porterà senza dubbio benefici miglioramenti in termini di condizioni ambientali e di sicurezza sul lavoro del nostro Istituto.

Un ulteriore aspetto che merita di essere affrontato riguarda il ruolo sempre più importante che le strutture operative dell'Istituto (Dipartimenti, Centri Nazionali e Servizi Tecnico-Scientifici) devono svolgere nella valutazione dei rischi e nell'individuazione di provvedimenti correttivi in materia di prevenzione e protezione.

Il loro ruolo sul tema della sicurezza è fondamentale sia per la specifica conoscenza dei processi messi in atto e dei prodotti e attrezzature dei prodotti impiegati, sia per la loro sempre più ampia autonomia nella scelta, acquisto e gestione di attrezzature e materiali.

Questa autonomia gestionale deve essere praticata anche per quanto concerne gli aspetti relativi alla sicurezza sia nei momenti di valutazione dei rischi e definizione dei provvedimenti correttivi che in quelli di pianificazione e attuazione delle attività di prevenzione. Un esempio per tutti potrebbe essere costituito dalla prevenzione degli episodi d'inquinamento da sostanze aerodisperse che interessano periodicamente alcune zone dell'Istituto, che possono e debbono cessare applicando opportuni interventi indirizzati sia agli aspetti tecnici che ai fattori umani attraverso apposite campagne d'informazione, formazione e controllo.

Appare quindi indispensabile creare e mantenere aperti tutti i possibili canali di collaborazione, supportati da un minimo comune denominatore culturale che faciliti gli scambi informativi e operativi in materia, tra il Servizio di prevenzione e protezione centrale, per il quale è in corso un rafforzamento qualitativo e quantitativo degli organici e i Dipartimenti, Centri e Servizi che a loro volta dovranno munirsi di propri addetti collegati funzionalmente con il Servizio centrale.

L'altra linea di intervento della Direzione Generale è rappresentata dalla promozione di un progetto di ricerca corrente con l'obiettivo di mettere in luce le criticità esistenti nei processi amministrativi dell'Ente al fine di elaborare spunti per l'ammodernamento dei meccanismi gestionali e organizzativi nell'ottica del miglioramento della competitività nazionale e anche internazionale dell'Istituto.

Il progetto "Analisi organizzativa dei processi amministrativi e gestionali dell'Istituto Superiore di Sanità", condotto in collaborazione con la LUISS Business School, ha rappresentato l'avvio di un lavoro orientato alla diagnosi dell'adeguatezza del sistema organizzativo dell'Istituto, rispetto alla sua missione istituzionale e alle indicazioni degli obiettivi assegnati dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Il progetto, nel suo stato d'avanzamento al novembre 2008, mostra una fotografia d'insieme dell'Ente con l'individuazione dei punti di forza e di debolezza, la mappatura dei processi con la rilevazione

delle problematicità più evidenti emerse sia attraverso una serie di interviste strutturate somministrate ai responsabili degli Uffici apicali, sia attraverso un'analisi e rivisitazione delle fonti documentali e degli atti regolativi che stanno alla base dell'attività dell'Ente al fine di verificarne l'adeguatezza rispetto ai mutamenti intervenuti.

Gli step successivi del progetto di ricerca, che si realizzeranno nel corso dell'anno 2009, porteranno alla definizione e all'analisi dei macroprocessi e dei processi interfunzionali con l'identificazione delle criticità che comportano i rallentamenti e le inefficienze degli stessi al fine di elaborare gli opportuni meccanismi che ne permettano il superamento in termini di efficienza ed efficacia dell'azione amministrativa.

Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali

Ufficio I. Affari legali

Ai sensi dell'art. 23, comma 2-I del DP 24 gennaio 2003 e s.m.e.i., l'Ufficio Affari Legali: "Fornisce consulenza giuridica in ordine alle diverse problematiche emergenti attinenti alla gestione dell'Istituto ed alla corretta interpretazione ed applicazione delle norme; provvede, su apposito mandato, a curare gli interessi dell'Istituto davanti alle magistrature ordinarie e amministrative-contabili".

Nell'ambito delle descritte competenze, l'Ufficio Affari Legali cura la predisposizione di memorie difensive per la difesa in giudizio di questa amministrazione nei diversi contenziosi, provvedendo a mantenere stretti contatti con l'avvocatura di stato quale organo patrocinante, e con tutte le strutture e i soggetti di volta in volta interessati.

L'attività difensiva e istruttoria ha per oggetto: pignoramenti presso terzi nei confronti di dipendenti dell'Istituto, ricorsi gerarchici, ricorsi straordinari al Capo dello Stato c/ISS, ricorsi al TAR ed al Consiglio di Stato, contenziosi innanzi alle magistrature contabili, procedure giurisdizionali per decreti ingiuntivi, ricorsi al Prefetto/Giudice di Pace per violazioni del codice della strada in relazione ad autoveicoli in dotazione all'ISS, sinistri riguardanti dipendenti di questo Istituto con contestuale richiesta di risarcimento danni ex L 990/1969 e s.m.e.i.

L'Ufficio I Affari Legali svolge, inoltre, una cospicua attività di consulenza, fornendo pareri tecnico-giuridici in ordine alle numerose questioni prospettate dalle varie strutture tecniche e amministrative di questo Istituto. A tal fine, considerata la complessità e la diversità delle quesioni sottopostegli è tenuto imprescindibilmente a svolgere una costante attività di studio e aggiornamento.

Ufficio II. Affari generali, relazioni sindacali e servizi interni – Ufficio del consegnatario

All'Ufficio II sono assegnate le seguenti attribuzioni:

- affari generali e riservati; affari non attribuiti ad altri uffici;
- relazioni con le organizzazioni sindacali; coordinamento, monitoraggio e verifica dell'applicazione dei contratti collettivi nazionali di lavoro (CCNL) e dei contratti integrativi da parte dei vari uffici;
- protocollo generale e archivio;
- ufficio postale;
- sorveglianza e portinerie;
- ufficio del Consegnatario.

– *Relazioni con le organizzazioni sindacali*
Nel 2008 si sono svolte complessivamente 43 sedute di incontri sindacali che hanno avuto come oggetto di discussione i seguenti argomenti:

Contrattazione integrativa su:

- Opportunità di sviluppo professionale del personale dei livelli IV-IX – Progressioni economiche nel livello (art. 53 CCNL 21/02/2002);
- Opportunità di sviluppo professionale del personale dei livelli IV-IX – Progressioni di livello nei profili (art. 54 CCNL 21/02/2002);
- Trattamento economico accessorio per gli anni 2008 e 2009;
- Stabilizzazioni, posizioni del personale a tempo determinato, collaborazioni continuate e continuative;
- Benefici assistenziali e sociali;
- Contrattazione integrativa per il personale della dirigenza amministrativa: i) Graduazione delle posizioni dirigenziali; determinazione fondi 2006 e 2007, formazione e aggiornamento, sostituzione del dirigente, incarichi aggiuntivi, buono pasto; ii) Valutazione delle prestazioni dei dirigenti; criteri di conferimento delle reggenze; conferma, mutamento e revoca degli incarichi.

Temi di natura non contrattuale:

- Informazione sull'organizzazione dipartimentale dell'ISS;
- Consultazione sulla pianta organica dell'ISS;
- Informazione in tema di sicurezza e prevenzione.

Sono stati sottoscritti i seguenti accordi integrativi:

- Accordo integrativo su: Opportunità di sviluppo professionale per il personale dal IV al IX livello. Progressioni economiche nel livello (art. 53 CCNL 21/02/2002) – criteri – (sottoscritto il 22/04/2008).
- Accordo integrativo su: Opportunità di sviluppo professionale per il personale dal IV al IX livello. Progressioni di livello nei profili (art. 54 CCNL 21/02/2002) – criteri – (sottoscritto il 15/07/2008).
- Contratto integrativo sul Trattamento economico accessorio per l'anno 2008 – (sottoscritto il 30/09/2008).
- Contratto integrativo in ordine a graduazione delle posizioni dirigenziali, determinazione fondi 2006 e 2007, formazione e aggiornamento, sostituzione del dirigente, incarichi aggiuntivi, buono pasto. Personale della dirigenza amministrativa dell'ISS – (sottoscritto il 30/09/2008).

Concertazione:

- Modalità di valutazione dell'attività dirigenziale ai fini della retribuzione di risultato e sui criteri di conferimento delle reggenze; conferimento, mutamento e revoca degli incarichi dirigenziali (verbale sottoscritto il 30/07/2008).

Sono state sottoscritte le ipotesi di accordo integrativo relative a:

- Opportunità di sviluppo professionale per il personale dal IV al IX livello. Progressioni economiche nel livello e progressioni di livello nel profilo (art. 53 e 54 CCNL 21/02/2002). Validità delle graduatorie delle selezioni – criteri – (ipotesi sottoscritta il 17/12/2008).
- Trattamento economico accessorio per l'anno 2009 – (ipotesi sottoscritta il 17/12/2008).

È stata costituita la seguente commissione:

- Commissione bilaterale per individuare i criteri per definire le situazioni di disagio, pericolo, danno, responsabilità e reperibilità – art. 9 del CCNI sul Trattamento accessorio sottoscritto in data 16/07/2007 (Decreto del Direttore Generale del 07/02/2008). Le ipotesi formulate dalla commissione sono oggetto di contrattazione integrativa.

– *Ufficio protocollo e archivio centrale*

L'Ufficio protocollo e archivio centrale svolge i seguenti compiti:

- ricezione e spedizione della corrispondenza da e verso l'esterno dell'Istituto. Nel 2008 sono stati protocollati 74.089 documenti;
- tenuta del Registro di protocollo informatico;
- gestione dell'Archivio centrale dell'Istituto, corrente e di deposito, consistente nella schedatura, associazione, deposito dei documenti e prelevamento degli stessi in base alle necessità dei Dipartimenti e Centri.

Nello specifico, le operazioni svolte dal personale dell'Ufficio riguardano:

- la ricezione dei documenti tramite l'ufficio postale o i corrieri;
- l'apertura e lo smistamento di tutta la corrispondenza, con diretta assegnazione ai vari Uffici e Dipartimenti della corrispondenza nominativa;
- la protocollazione della corrispondenza generica indirizzata all'Istituto mediante l'applicazione sul documento di un'etichetta con codice a barre, generata da apposito macchinario e riportante il numero di protocollo elettronico univoco, la data di creazione e la classifica;
- la successiva scansione dei documenti con apposito scanner, tramite lettura dell'etichetta apposta;
- la schedatura finale dei documenti, con l'indicazione di mittente, destinatario, oggetto e classifica;
- lo smistamento della corrispondenza in entrata per i Dipartimenti e Centri direttamente ai suddetti; l'invio in visione della corrispondenza in entrata e in uscita per gli Uffici amministrativi ai due Direttori Centrali, rispettivamente per quanto di loro competenza. Successivamente tale corrispondenza viene inviata agli appositi Uffici o all'Ufficio postale.

Parte estremamente rilevante della corrispondenza in entrata e in uscita riguarda il Ministero della Salute, che nel corso del 2008 ha raggiunto il numero di oltre 15.000 pratiche.

Oltre alle operazioni suddette, questo tipo di corrispondenza prevede l'archiviazione sia elettronica che manuale delle pratiche e l'accesso alle stesse qualora siano richieste.

Nell'ambito dell'ufficio è operativa la sezione "Ufficio campioni".

L'Ufficio campioni è addetto alla ricezione di plichi contenenti materiali biologici, pericolosi e non, recapitati all'Istituto per gli accertamenti/controlli previsti dalla legge. L'ufficio provvede al ritiro del campione, previo accertamento dell'integrità del confezionamento, nonché – dalla documentazione allegata – della presenza di un mittente e destinatario riconoscibile (non generico) e lo consegna al legittimo destinatario, responsabile dell'attività da svolgere sul materiale o per mezzo del materiale ricevuto.

Nel 2008 sono stati accettati 1.833 campioni (campioni, controlli, analisi di revisione) e 2.686 pacchi consegnati dai corrieri e dall'Ufficio postale indirizzati ai ricercatori e strettamente inerenti ai progetti di ricerca istituzionali.

Sezione "Fatture" – È dedicata esclusivamente alla protocollazione e all'assegnazione delle fatture in entrata, data la rilevante quantità di documenti contabili affluenti in Istituto (nel 2008 sono state protocollate 15.765 fatture).

– *Affissione all'Albo dell'ISS*
Nell'anno 2008 sono state effettuate complessivamente 84 affissioni all'Albo dell'ISS, di cui: 44 concernenti bandi per il conferimento di incarichi temporanei di collaborazione; nove concernenti delibere adottate dal Consiglio di Amministrazione dell'ISS; 17 concernenti bandi di gare di appalto; quattro concernenti bandi di selezioni pubbliche del personale; dieci di vario oggetto.

– *Ufficio postale*
L'Ufficio postale è addetto al ritiro di tutta la posta in entrata e all'invio di quella in uscita dall'ISS. In particolare, provvede allo smistamento della posta in entrata presso le strutture interne dell'Istituto. Gestisce la ricezione e la spedizione di pieghi. È dotato di un servizio di trasmissione di telegrammi in convenzione con Poste Italiane per l'invio di comunicazioni relative a concorsi, revisioni di analisi, ecc. Cura, infine, il servizio di fax ufficiale dell'ISS.
L'Ufficio II gestisce il Capitolo 128 "Spese postali e telegrafiche" del bilancio dell'ISS. Nell'anno 2008 su tale articolo sono stati stanziati € 250.000,00.

– *Ufficio del consegnatario*
L'Ufficio del consegnatario è responsabile della gestione di tutte le categorie di beni materiali e immateriali destinati ad essere utilizzati durevolmente all'interno dell'Istituto.
In particolare, l'attività svolta nel 2008 ha comportato:
- 301 autorizzazioni per uscita di materiale;
- 5.353 cespiti inventariati (di cui 1.848 libri e pubblicazioni);
- 2.478 cespiti alienati;
- 3.100 variazione cespiti;
- 1.607 schede inviate per inventario generale;
- 1.107 schede restituite per inventario generale.

Il Consegnatario provvede, inoltre, a coordinare le richieste di acquisto di materiali di consumo provenienti dai vari settori dell'ISS. Nel 2008 tali richieste hanno riguardato l'ordinativo dei seguenti materiali di magazzino:
- prodotti chimici;
- prodotti monouso e vetreria;
- prodotti tecnici;
- bombole, azoto liquido e ghiaccio secco;
- prodotti tecnici;
- cancelleria e stampati.

Dal Consegnatario dipende altresì il magazzino ricezione merci, che provvede alla ricezione, controllo e successiva distribuzione delle merci, a fronte degli ordinativi, per il funzionamento dei singoli Reparti dipartimentali, Settori dei servizi tecnici e Uffici delle Direzioni Centrali dell'Istituto. Per ogni categoria di merce vengono registrate le informazioni presenti nei relativi documenti di trasporto; nel 2008 si è registrato il seguente flusso: 4.920 documenti recanti ordini da parte dell'Istituto, 173 documenti di materiali radioattivi e 1.710 altre causali di trasporto.

Inventario generale dei beni
Ai sensi dell'art. 70, comma 6 del regolamento 24/01/2003 concernente la disciplina contabile amministrativa dell'ISS, nel 1998 si provveduto alla redazione dell'inventario generale.
Il precedente inventario generale, iniziato nel 1994, si concluse nel 1998.

L'attività ha riguardato la ricognizione e nuova rinumerazione di circa 80.000 beni mobili, dislocati su una superficie che, per il solo comprensorio principale dell'ISS, escluso il fabbricato di Via Giano della Bella e i nuovi locali del Centro Nazionale Sangue, occupa una superficie di 55.000 mq e comprende circa 2.000 locali tra laboratori, uffici, magazzini, stabulari e aule centrali.
Per la ricognizione si è ricorso alle strutture di segreteria dei Dipartimenti, Centri o Servizi e partendo dalle scritture già in possesso dell'Ufficio del consegnatario.
Si deve infatti ricordare che nel 2003 l'adozione del sistema contabile integrato (SCI) ha comportato la migrazione di tutti i dati in possesso del Consegnatario sul nuovo sistema contabile.
Tale operazione ha comportato una notevole attività di ricognizione e aggiornamento delle scritture.
Da tale data si sono operate con regolarità le prese in carico dei beni mobili di nuova acquisizione e le cancellazioni contabili dei beni dismessi.
Il consegnatario dispone quindi di un dato contabile patrimoniale relativo ai beni mobili che, basandosi sugli aggiornamenti di carico e scarico, rispecchia la situazione esistente.
Sulla base di tali elementi si sono stampate 1.600 schede per depositario di ciascun dipendente, contenente tutti i beni mobili "in carico" ad ognuno.
È stato assegnato ai Dipartimenti, Centri, Servizi e Uffici amministrativi un termine per la restituzione delle schede aggiornate con l'indicazione dell'avvenuto o del mancato riscontro dei beni indicati in ciascuna scheda; il riscontro materiale è stato coordinato da personale del consegnatario, sorvegliato dalle segreterie e convalidato dai Direttori di Dipartimento, Centro e Servizio, o dai Dirigenti amministrativi.
Nei casi di avvenuto riscontro è stato operato l'aggiornamento dei dati difformi segnalati (es. l'avvenuta variazione di localizzazione o di assegnazione individuale); in tal modo sono state operate circa 3.000 variazioni. Nei casi di mancato riscontro il consegnatario ha provveduto alla ricognizione materiale e a rintracciare, ove possibile, il bene, ovvero all'annotazione della mancata presenza del bene.
Si è inoltre provveduto alla ricognizione delle sole strutture non presenti nelle scritture inventariali (laboratori realizzati "chiavi in mano") con sopralluoghi effettuati dal personale del consegnatario.
Le operazioni di chiusura sono ancora in corso.
La rinumerazione dei beni riscontrati, imposta per legge, si realizzerà attraverso una migrazione informatica di tutti i vecchi numeri di inventario in nuovi numeri.
I beni rimarrebbero nel breve periodo contrassegnati fisicamente da un vecchio numero, cui corrisponde un nuovo numero per il Consegnatario e per l'ufficio contabilità; successivamente si provvederà ad applicare materialmente le targhette adesive che contengono il nuovo numero già assegnato.
Sono stati individuati circa 600 beni non riscontrati, per i quali, esperite le necessarie procedure volte all'accertamento di eventuali responsabilità, si procederà al discarico patrimoniale.
Il sistema attuato ha permesso un obiettivo economico che ha valorizzato l'adozione del sistema contabile integrato in uso e l'attività già correntemente realizzata dal Consegnatario senza la dotazione di nuovi sistemi informatici né l'esternalizzazione del servizio di ricognizione; efficiente perché il dato che deriva dalle scritture aggiornate è aderente alla realtà sotto il profilo contabile, e quindi in definitiva efficace rispetto al dato normativo.

Ufficio III. Trattamento giuridico del personale. Ufficio matricola. Gestione del contenzioso del lavoro e provvedimenti disciplinari

– *Ufficio trattamento giuridico del personale*

- sono stati istruiti e sono stati predisposti i provvedimenti di 11 comandi di personale dell'Istituto presso altre amministrazioni;
- sono stati istruiti 15 procedimenti di comando di personale di altre amministrazioni presso l'Istituto;
- è stato provveduto alla predisposizione dei decreti di cessazione del comando presso altre amministrazioni di quattro dipendenti;
- sei dipendenti di altre amministrazioni, già in comando presso l'Istituto sono cessati nel corso dell'anno 2008;
- è stato istruito ed è stato predisposto un provvedimento di fuori ruolo;
- è stato predisposto un provvedimento di distacco di un dipendente dell'Istituto presso organismi europei;
- sono stati istruiti e predisposti i provvedimenti di aspettativa senza assegni per periodi di prova presso altre amministrazioni di tre dipendenti dell'Istituto;
- ai fini dell'attuazione delle procedure selettive per l'attribuzione della prima e seconda progressione economica prevista dall'art. 53 del CCNL e delle procedure per la progressione di livello nei profili ai sensi dell'art. 54, in conformità anche agli specifici accordi intervenuti in materia con le organizzazioni sindacali (OO.SS.), è stata verificata la regolarità formale e sostanziale di circa 800 domande, di queste per circa 400 è stata effettuata da parte dell'Ufficio Matricola la ricerca dei titoli depositati da allegare; sono stati predisposti otto provvedimenti di nomina delle relative Commissioni di valutazione e due Commissioni di verifica; è stata predisposta tutta la documentazione per l'acquisizione della valutazione dell'attività professionale svolta da parte dei rispettivi responsabili. È stata verificata la regolarità formale degli atti di due delle Commissioni ex art. 53 e sono stati predisposti i relativi provvedimenti; sono state inoltrate le lettere di comunicazione sia a coloro che sono risultati "vincitori" di dette due procedure ex art. 53 nonché le lettere di comunicazione per coloro che non si sono classificati utilmente in dette procedure;
- sono stati istruiti e predisposti 50 provvedimenti di mobilità interna (trasferimenti da una struttura all'altra);
- sono stati istruiti e predisposti i provvedimenti di conferma in servizio di 190 dipendenti (dei quali 188 ex dipendenti a tempo determinato stabilizzati) a seguito del superamento del correlato periodo di prova ed è stato provveduto alla correlata individuazione della posizione cronologica nel ruolo;
- sono stati istruite e adottate 41 autorizzazioni alla fruizione dei permessi straordinari retribuiti nei limiti di 150 ore annue per il diritto allo studio;
- sono stati istruite e predisposte quattro concessioni di aspettativa per motivo di studio e ricerca dei Ricercatori e una concessione di aspettativa per dottorato di ricerca;
- sono stati istruiti e predisposti 24 provvedimenti relativi alla concessione, modifica o revoca del part-time;
- è stato provveduto all'istruttoria e alla predisposizione di 50 provvedimenti concernenti la concessione dei benefici previsti dalla Legge n. 104/1992 per dipendenti con familiari con handicap grave e 26 provvedimenti concernenti la concessione dei benefici previsti dalla Legge n. 104/1992 per dipendenti portatori di handicap grave;
- è stato provveduto alla rilevazione dei dati relativi alla partecipazione del personale ai diversi scioperi indetti dalle OO.SS. e ai relativi conteggi individuali, nonché ai

conteggi relativi alla partecipazione ad assemblee e manifestazioni sindacali, ai fini della verifica del non superamento del limite individuale annuo stabilito;

- è stato provveduto alla determinazione dei permessi, distacchi e aspettative per motivi sindacali spettanti ai sindacati firmatari del CCNL per l'anno 2008;
- è stato provveduto alla gestione dell'Anagrafe delle prestazioni svolte a favore di terzi di cui all'art. 53 del DL.vo 165/2001, che ha comportato i seguenti adempimenti:
  - comunicazioni ex art. 58 del CCNL 2002 (Ricercatori e Tecnologi) pervenute e immesse nell'Anagrafe delle prestazioni della Presidenza del Consiglio dei Ministri n. 440;
  - 43 autorizzazioni all'effettuazione di prestazioni a favore di terzi di personale dei livelli con relativa immissione dei dati nell'Anagrafe delle prestazioni;
  - inserimento nel sistema informatico dei dati relativi al conferimento di incarichi da parte di altre amministrazioni a 12 dipendenti dell'Istituto;
  - immissione nell'Anagrafe delle prestazioni dei dati relativi ai compensi liquidati da terzi a dipendenti dell'Istituto e di compensi erogati dall'Istituto a consulenti e collaboratori esterni per un numero complessivo di 330;
  - inserimento nell'Anagrafe delle prestazioni di 180 comunicazioni di affidamento di incarichi a consulenti e collaboratori esterni;
- istruttoria e predisposizione di 63 provvedimenti presidenziali di conferimento e rinnovo degli incarichi di Direttore di Dipartimento, Direttore dei Servizi Tecnico-Scientifici e Centri Nazionali e di Direttori di Reparto e di Settore;
- è stato provveduto all'istruttoria di oltre 100 passaggi di posizione stipendiale di Ricercatori e Tecnologi, con richiesta e acquisizione delle relative relazioni individuali sull'attività svolta, verifica formale delle stesse e trasmissione di tutta la documentazione acquisita al Comitato Scientifico ai fini delle competenti valutazioni;
- è stato provveduto alla rilevazione delle presenze e alla gestione delle assenze di 2.006 dipendenti (dei quali 1.534 di ruolo, 355 a tempo determinato e 17 in servizio presso il Centro Nazionale Trapianti). Ciò ha comportato l'intestazione di altrettante schede individuali con annotazione sulle stesse delle assenze comunque effettuate, dei periodi di malattia e controllo del rientro del dipendente allo scadere della prognosi, sul programma TVCLIENT. Tale attività di gestione delle assenze ha comportato la verifica dei periodi di: congedo di maternità e assimilati (adozioni, affidamenti e affidamenti pre adottivi internazionali), dei periodi di congedo parentale (astensione facoltativa per ogni bambino, nei primi otto anni di vita dello stesso), dei permessi giornalieri per allattamento, dei periodi di malattia del bambino, dei congedi per gravi motivi, dei permessi retribuiti per gravi infermità dei familiari, dei congedi retribuiti di due anni per i genitori di figli con grave handicap, delle aspettative per motivi personali e aspettative per raggiungimento del coniuge in servizio all'estero, del conteggio del periodo complessivo di malattia nel triennio ai fini del computo della riduzione del trattamento economico e della comunicazione del preavviso del periodo massimo di assenza per malattia cumulato nell'ultimo triennio, trasmissione della certificazione medica e della documentazione all'ente di appartenenza del personale comandato presso l'Istituto, computo dei periodi di ferie fruiti e delle festività soppresse, riduzione delle ferie nei casi previsti.

A seguito della stabilizzazione di 188 dipendenti a tempo determinato è stato provveduto al calcolo delle ferie maturate nel precedente rapporto di lavoro e dell'eventuale eccedenza o carenza di orario di servizio effettuato, ai fini dei relativi conguagli.

Dopo l'entrata in vigore del DL n. 112/2008 è stato provveduto alla decurtazione del trattamento accessorio per i primi dieci giorni degli episodi di malattia attestati dai dipendenti nel periodo 25 giugno - 31 ottobre 2008.
In totale nel corso dell'anno sono stati acquisiti e gestiti circa 10.000 certificati di malattia.
Sono stati disposti 1.242 controlli fiscali da parte delle ASL, dei quali 977 dopo l'entrata in vigore del DL n. 112/2008.
Sono stati adottati circa 15 provvedimenti di decurtazione economica correlati ai periodi di malattia fruiti e per congedi parentali.
Sono stati adottati 22 decreti di riconoscimento di congedo straordinario per matrimonio.
Sono stati adottati 48 decreti di astensione obbligatoria per maternità.
Sono stati adottati 57 decreti di riconoscimento di congedi parentali.
Sono stati adottati 14 decreti di aspettativa per motivi di famiglia.
Sono state effettuate 196 comunicazioni concernenti il calcolo delle ferie dei nuovi assunti.
Sono state effettuate circa 300 decurtazioni economiche per scioperi, ore non lavorate e part-time.
È stato provveduto all'inoltro al Dipartimento della Funzione Pubblica degli elenchi annuali delle aspettative, distacchi e permessi sindacali fruiti dagli aventi diritto.
Tutta la documentazione acquisita nel corso dell'anno è stata trasmessa all'Ufficio matricola per l'inserimento nei rispettivi fascicoli personali. A tutto ciò vanno aggiunte le richieste di chiarimenti e pareri in merito ai vari istituti contrattuali che quotidianamente pervengono a tale settore dell'Ufficio III e che sono quantificabili in una media di otto richieste giornaliere:

- sono stati inviati al MAE, per le pratiche di rinnovo e rilascio, complessivamente 35 passaporti di servizio. Sono state presentate allo stesso MAE 17 istanze di rilascio di Note Verbali, per l'apposizione del visto sui passaporti, richiesto per l'ingresso nei Paesi extraeuropei. È stato altresì provveduto ad istruire sei pratiche di restituzione al MAE dei passaporti di servizio scaduti o relativi al personale collocato a riposo;
- sono state istruite complessivamente 27 pratiche per infortuni, di cui 12 *in itinere*, con relative denuncie inoltrate all'Istituto Nazionale Infortuni sul Lavoro (INAIL) e ai Commissariati competenti. Dette pratiche sono state anche trasmesse per conoscenza al Servizio Prevenzione e Protezione. Per sei dei 12 infortuni *in itinere* e per uno dei 15 infortuni sul lavoro è stato accertato che gli stessi sono stati causati da terzi e conseguentemente sono state attivate le procedure per il risarcimento delle somme corrisposte ai dipendenti durante i periodi di assenza dal lavoro conseguenti all'infortunio. Parimenti sono stati individuati cinque casi di incidenti stradali occorsi ai dipendenti, non riconducibili ad infortuni *in itinere*, causati da terzi e per tali casi sono state attivate le procedure per il risarcimento delle somme corrisposte ai dipendenti durante i periodi di assenza dal lavoro conseguenti all'infortunio;
- sono state trasmesse all'Ufficio Legale nove pratiche di infortunio *in itinere* per parziale o mancato risarcimento delle somme corrisposte agli interessati per il corrispondente periodo di malattia;
- durante l'esercizio finanziario 2008 sono state recuperate somme per un importo complessivo di euro 24.684,50 per rimborso dei periodi di malattia dovuti ad infortuni *in itinere* causati da terzi;
- sono state predisposte quattro dichiarazioni per la rilevazione trimestrale dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) delle opere pubbliche e di pubblica utilità eseguite in ISS;
- sono state predisposte quattro dichiarazioni relative allo smaltimento dei rifiuti radioattivi.

– *Ufficio per i provvedimenti disciplinari*
Nel corso del 2008 è stato avviato e concluso un procedimento disciplinare.

– *Ufficio per la gestione del contenzioso del lavoro*
Nel corso del 2008 sono stati istruiti ai fini della trattazione in sede di tentativo di conciliazione 13 provvedimenti in materia di rapporto di lavoro.
Sono stati predisposte quattro relazioni per l'Avvocatura Generale dello Stato ai fini della costituzione in giudizio in altrettanti casi di ricorsi al Giudice del Lavoro.
Sono stati istruiti e predisposti due provvedimenti relativi a ricorsi straordinari al Capo dello Stato.
Si aggiunga che, come previsto dal Regolamento dell'Ufficio per la gestione del contenzioso del lavoro di cui al Decreto Presidenziale 16 settembre 2004, l'Ufficio ha fornito pareri per le vie brevi alle strutture richiedenti, in materia di rapporto di lavoro, in numerosissimi casi.
A seguito dell'entrata in vigore del DL 25 giugno 2008 n. 112, sono state impartite istruzioni a tutte le strutture, prima per le vie brevi e poi tramite circolare, in ordine alla nuova disciplina delle assenze per malattia e delle detrazioni del trattamento accessorio per i primi dieci giorni di assenza per malattia e per tutte le altre cause di assenza dal servizio. Su detta materia quotidianamente da parte dell'Ufficio sono state fornite indicazioni e precisazioni a singoli dipendenti, segreterie delle strutture e OO.SS. Sempre a tale riguardo sono stati stabiliti e sono ancora in corso continui contatti con l'Ufficio VI delle Risorse Economiche (Centro Elaborazione Dati, CED) ai fini della modifica dei codici di assenza interni e ai fini dell'acquisizione dei codici Service Personale Tesoro (SPT) da parte del Ministero del Tesoro per far luogo alle detrazioni previste.

– *Ufficio Matricola*
Nel corso del 2008 sono stati rilasciati circa 5.000 nuovi *badge*, comprensivi di quelli rilasciati al personale stabilizzato e ai nuovi tesserini temporanei rilasciati a borsisti, tesisti, ospiti e personale delle ditte esterne.
Sono stati eseguiti circa 4.000 accessi per la visione dei fascicoli personali da parte degli Uffici richiedenti o da parte dei singoli dipendenti (in ogni caso la visione dei fascicoli e l'estrazione di copie degli atti avviene alla presenza di un addetto all'Ufficio Matricola).
Sono state rilasciate oltre 1.000 copie degli stati matricolari, in relazione anche alle procedure selettive ex art. 53 e 54 del CCNL. Sono stati rilasciati circa 200 modelli AT e BT (tessere riconoscimento dipendenti e familiari). Sono stati rilasciati circa 2.000 attestati di servizio.
È stato provveduto all'aggiornamento e produzione, ai fini della stampa, del ruolo del personale.
Si è provveduto alla gestione dell'erogazione dei buoni pasto al personale avente diritto, e per il personale del Centro Nazionale Trapianti, con un ordinativo medio mensile di 24.000 buoni pasto.
Nel corso del 2008 sono stati predisposti due Decreti presidenziali di modifica del Decreto 24 gennaio 2003, comportanti l'istituzione o modifica di Dipartimenti e Centri Nazionali, con preventiva richiesta di autorizzazione ai Ministeri competenti, ai sensi dell'art. 13 del DPR 70/2001.
Per quanto concerne la programmazione delle attività per l'anno 2009, in aggiunta alla prosecuzione di tutti gli adempimenti sopra illustrati si dovrà provvedere a quelli connessi alle procedure selettive concernenti le progressioni di livello nei profili e le progressioni economiche dei livelli apicali, ai sensi degli art. 54 e 53 del CCNL 21 febbraio 2002, per il secondo biennio, dopo che siano intervenuti gli specifici accordi con le OO.SS.

Ufficio IV. Trattamento economico, di previdenza e quiescenza

Si riportano di seguito alcune delle attività svolte dall'Ufficio, in ciascuno dei settori in cui è articolato, complete di alcuni indici numerici rappresentativi dei carichi lavorativi e indicativi dell'incremento dei risultati operativi. Come risulterà evidente l'Ufficio ha svolto una quantità di adempimenti notevolissima, movimentando con accuratezza una ingente somma finanziaria, effettuando continue operazioni di revisione degli stipendi (come può verificarsi dall'indice di seguito riportato) e svolgendo compiti istituzionali primari con ampia soddisfazione dei destinatari.

- *Trattamento di previdenza e quiescenza*

  L'attività del settore trattamento di previdenza e quiescenza, nel corso dell'anno 2008, si è sviluppata nell'elaborazione dei percorsi previdenziali e pensionistici del personale dipendente, curando lo studio e il corretto adempimento delle numerose pratiche avviate d'ufficio o su istanza degli interessati, la predisposizione dei progetti di pensione e di trattamento di fine servizio (TFS) da inviare all'Istituto Nazionale di Previdenza per i Dipendenti dell'Amministrazione Pubblica (INPDAP), l'emanazione dei provvedimenti di cessazione dal servizio e di riconoscimento di benefici pensionistici previsti per legge, la predisposizione degli atti relativi ai riscatti e ricongiunzioni.

  A tutto ciò si è affiancata una costante attività di consulenza nei confronti del personale in merito ai sistemi di accesso e di calcolo delle prestazioni pensionistiche, con proiezioni e relativa simulazione di calcolo.

  I dati più significativi dell'attività dell'Ufficio sono rappresentati come segue:

Proiezioni pensione	Provvedimenti cessazione servizio	Progetti pensione	Progetti TFS	Pratiche cause servizio	Riscatti e ricongiunzione
108	50	36	40	31	139

  Una particolare attenzione è stata dedicata, inoltre, allo studio delle importanti modifiche introdotte dalle norme in materia pensionistica nel corso dell'anno trascorso.

  L'ufficio ha dovuto affrontare lo studio e l'applicazione della L 24/12/2007, n. 247 avente ad oggetto le nuove regole di attuazione del Protocollo sul welfare in materia di previdenza, nonché l'applicazione della riforma Maroni in vigore dal primo gennaio 2008; in particolare si è proceduto alla verifica dei nuovi requisiti richiesti per il diritto alla pensione di anzianità e alla verifica e applicazione dei nuovi requisiti di accesso (cosiddette finestre) introdotti per la pensione di vecchiaia.

  Nel corso del secondo semestre dell'anno ha richiesto una specifica applicazione lo studio dell'art. 72 del DL 112/2008, avente ad oggetto disposizioni relative "al personale dipendente prossimo al compimento dei limiti di età per il collocamento a riposo"; in particolare, in via preliminare, si è dovuto procedere alla ricognizione del personale che aveva inoltrato istanza di trattenimento in servizio oltre il limite di età con verifica della posizione di ciascuno in relazione alle diverse previsioni normative. Per tale categoria di dipendenti si è anche provveduto, tramite la consultazione dei fascicoli personali alla verifica dell'anzianità contributiva maturata da ciascuno al compimento del limite di età.

- *Trattamento economico fondamentale*

  Le risorse del settore sono state assorbite, oltre alla normale gestione dei pagamenti degli stipendi tramite il sistema informativo SPT del Ministero dell'Economia (MEF) e nella

determinazione delle spettanze economiche dei singoli dipendenti, nel continuo aggiornamento del trattamento stipendiale per le variazioni dovute a congedi, aspettative, attribuzione degli assegni familiari, tempo parziale, ecc. Si è provveduto anche a rivedere le detrazioni di imposta spettanti a ciascun dipendente, a seguito dell'entrata in vigore di nuove disposizioni, con lunghe operazioni di informazione, raccolta dati e inserimento nel sistema informativo.
Nell'anno è entrato in vigore il CCNL per il personale della dirigenza amministrativa, scaduto da ben sette anni, che ha richiesto apposito studio prima di poter procedere alla relativa applicazione, calcolo degli arretrati, emanazione dei provvedimenti di ricostruzione economica ed erogazione dei nuovi trattamenti economici.
Ulteriore e consistente impegno è stato richiesto dalle procedure per le stabilizzazioni e per le assunzioni del personale delle categorie protette, così come per l'emanazione dei 34 provvedimenti emessi per il riconoscimento dell'indennità di carica o di responsabilità professionale dei Ricercatori.
Una particolare attenzione, poi, è stata dedicata ai passaggi di fascia del personale dei primi tre livelli (123 unità) e alle analisi sulla spesa per il personale dipendente con le relative proiezioni di costo in funzione delle modifiche dell'organico.
Ha richiesto, viceversa, uno studio specifico il compimento di alcuni adempimenti fiscali quali la rateizzazione delle addizionali comunali e regionali, le elaborazioni relative all'emissione delle Certificazioni Uniche dei Redditi di lavoro dipendente (CUD) e l'elaborazione del conguaglio fiscale.
I dati più significativi sono rappresentati come segue:

Dipendenti gestiti	Mandati pagamento	Decreti emanati	Operazioni di revisione stipendi
1.898	157	1.365	10.056

N.B. I dati relativi al N. mandati e l'importo sono strutturati in modo differente dal precedente anno.

– *Trattamento economico accessorio*

La gestione dei trattamenti accessori, nell'anno appena trascorso, è stata caratterizzata dal solito ritardo con cui si è addivenuti alla sottoscrizione della contrattazione integrativa (avvenuta solo il 30/09/2008), fatto che ha comportato la gestione provvisoria delle indennità per gran parte dell'anno e l'insorgere di un diffuso malcontento nei destinatari.
Consistenti energie sono state assorbite dal trattamento accessorio dei dirigenti che, a seguito del rinnovo del CCNL, è stato innovato con l'approvazione di criteri di distribuzione più agili i quali hanno permesso l'erogazione di due annualità dell'indennità di risultato da tempo sospese.
Le stabilizzazioni hanno avuto un deciso effetto anche nel presente settore per la necessità di aggiornare le previsioni di spesa e per conguagliare il personale transitato da una tipologia di rapporto ad un'altra. Un altro non trascurabile aggravio delle attività è risultato poi conseguente alla legge n. 133/2008 che, comportando la sospensione di ogni trattamento accessorio ai dipendenti assenti per malattia o per altre cause, ha determinando lo studio delle modalità applicative, la modifica dei programmi di erogazione e l'inserimento dei dati.
Il principale sforzo del settore è stato indirizzato nel convogliare tutti i trattamenti accessori erogati al personale dipendente nel sistema SPT gestito dal MEF, con evidenti benefici in termini di accuratezza della risultanze economiche, previdenziali e fiscali. Le

fasi di studio, programmazione, accordo con SPT sperimentazione e messa in produzione, possono dirsi coronate da pieno successo che purtroppo esclude il personale a tempo determinato gravante su progetto/convenzione.
Infatti, anche in tale settore, l'attività necessaria a gestire il suddetto personale è risultata di una crescente gravosità, in conseguenza di una scarsa coerenza delle imputazioni contabili (con la necessità di emettere un numero spropositato di ordinativi di pagamento), congestionando il settore; deve al riguardo lamentarsi che la caoticità e la scarsa trasparenza degli *input* che riceve l'Ufficio permangono nonostante le ripetute richieste avanzate in tutte le sedi di rappresentare le relative gestioni in un capitolo di bilancio unico.
I dati più significativi dell'attività svolta sono rappresentati come segue:

Cap.	Descrizione	N. Mandati
106	Personale di ruolo IV-IX livello	50
109	Personale di ruolo I-III livello	25
118	Personale a tempo determinato	67
112	Equo premio	6
509	Incentivi per la progettazione L. 109/1994	2
vari	Personale assunto su progetto	260

– *Trattamento missioni e organismi ausiliari*

L'attività dell'anno 2008 è stata caratterizzata dalla necessità di ridistribuire le incombenze a seguito del pensionamento di una unità di personale e dall'ampliamento delle competenze con l'attribuzione all'Ufficio della gestione dei compensi per le visite di valutazione per i centri trapianto.
Nel corso dell'anno è pervenuto dal MEF – Dipartimento Ragioneria Generale dello Stato – il parere in data 14/03/2008 circa l'esclusione del Comitato Scientifico dagli organi destinatari delle misure di contenimento della spesa disposte con DL 04/07/2006, n. 223.
In conseguenza di ciò si è resa necessaria la revisione del trattamento provvisorio attribuito al suddetto organo, e, con l'emanazione del decreto del Presidente dell'ISS 02/10/2008, si sono potuti definire formalmente i compensi per tutti gli organi collegiali, allineando gli importi erogati alle misure previste.
È da registrarsi, inoltre, il crescente onere delle commissioni di concorso che, a seguito del moltiplicarsi delle selezioni, appesantisce le attività dell'Ufficio e determina la crescita della spesa complessiva.
I dati più significativi sono rappresentati come segue:

Capitolo	Descrizione	Mandati
104	Missioni per servizio	95
156	Compensi per ispezioni OVA	120
157	Compensi per ispezioni marchio CE	20
122	Organi collegiali istituzionali	65
153	Commissioni di concorso e Comitati	76
103	IRAP	36
110	Oneri previdenziali	43

– *Gestioni complementari*

In tale ambito il settore ha curato attività diversificate e complementari quali la gestione delle deleghe sindacali, con 209 accensioni/cessazioni, il versamento dei contributi all'Agenzia per la Rappresentanza Negoziale delle Pubbliche Amministrazioni (ARAN) e gli adempimenti relativi al computo delle deleghe per la rappresentatività dello OO.SS., nonché l'attuazione di procedure esecutive esperite nei confronti del personale dipendente, con le relative operazioni di ritenuta economica.

Devono anche annoverarsi gli adempimenti previsti dal Titolo V del DL.vo 165/2001, quali la compilazione degli allegati delle spese di personale al bilancio di previsione per l'anno 2008 secondo le indicazioni previste dal MEF, la redazione delle tabelle del Conto annuale 2008, relative al trattamento economico fisso e accessorio del personale dipendente, e il monitoraggio dei costi del personale assunto in forma flessibile che, per l'anno appena concluso, ha richiesto una ingente attività propedeutica alle procedure di stabilizzazione.

Una incombenza che ha assorbito notevoli risorse di tempo e di lavoro è rappresentata dalla gestione dei comandi che nell'anno 2008 ha visto coinvolte 36 unità tra personale in entrata e in uscita, movimentazione che ha richiesto accordi con le amministrazioni di appartenenza, verifica dei diritti economici degli interessati, calcolo e liquidazione delle spettanze.

L'Ufficio, oltre alla gestione contabile dei capitoli di propria competenza, ha costantemente monitorato ed elaborato tutti i dati finanziari con le proiezioni necessarie alla redazione del bilancio preventivo e del conto consuntivo, alle relative variazioni di bilancio e alla quantificazione dei residui.

In materia fiscale, sono stati aggregati e verificati i dati per l'elaborazione dei modelli CUD e dei certificati fiscali per il personale assunto con contratto a tempo indeterminato e a tempo determinato, per il personale del Centro Nazionale Trapianti e per i compensi erogati a terzi per la partecipazione agli organismi dell'Istituto.

Meritano una menzione, infine, il conteggio e versamento di alcuni oneri riflessi evidenziati nel seguente prospetto:

Tipo emolumenti	Mandati IRAP	Mandati oneri previdenziali
Fondamentali	44	99
Accessori	24	24

Un compito sempre più rilevante, in funzione della situazione economica generale, sia per quantità che per qualità del lavoro, attiene infine alle prestazioni creditizie che, oltre all'attività istruttoria con la raccolta della documentazione e, nel caso di erogazione del finanziamento, all'applicazione della trattenuta mensile in busta paga, ha visto gestire 12 convenzioni con società finanziarie per la concessione di prestiti con delega di pagamento.

I dati più significativi sono rappresentati come segue:

- Operazioni con finanziarie: 51
- Operazioni con INPDAP: 31

Una competenza aggiuntiva che ha ulteriormente coinvolto l'Ufficio è stata la liquidazione dei trattamenti fondamentali ed accessori del personale (dell'ISS ed esterno) del Centro Nazionale Trapianti e del Centro Nazionale Sangue, come riportato nel prospetto che segue:

Capitolo	Tipologia personale	Unità	Mandati pagamento
141	Co.Co.Co. e Autonomi	7	47

Da ultimo è opportuno segnalare che l'Ufficio ha tentato di introdurre il cedolino elettronico quale frutto dei trattamenti erogati mediante il service SPT ma, a fronte della richiesta avanzata nel 27 maggio 2007, al termine dell'anno il sistema informativo non era stato ancora predisposto per il necessario scambio dei dati.

Ufficio V. Formazione e sviluppo delle risorse umane

L'Ufficio V – RU ha soddisfatto esigenze di formazione specifica manifestate, nel corso dell'anno, da diverse strutture organizzative riuscendo, peraltro, ad ottimizzare le scarse risorse finanziarie disponibili.

Tale risultato è stato ottenuto, da un lato, indirizzando le richieste di corsi a catalogo verso quelle società o enti il cui servizio di formazione, sebbene di elevato livello qualitativo, veniva offerto ad un costo inferiore; dall'altro sperimentando, con eccellenti risultati, l'attuazione di una formazione specifica, su tematiche di interesse interdipartimentale, impiegando alcune delle numerose professionalità presenti in Istituto, esperte di docenza.

Peraltro, complessivamente, sono stati autorizzati 54 corsi di formazione specifica, nell'ambito delle aree tematiche previste dall'Accordo integrativo sottoscritto in data 11 dicembre 2006, cui hanno partecipato 138 dipendenti. I dati indicano che, seguendo i criteri sopra descritti, vi è stata, rispetto al precedente anno, un'ottimizzazione delle risorse che ha comportato, per ogni partecipante, una riduzione del costo unitario dei corsi senza missione.

Dei predetti 54 corsi, quattro sono stati previsti, di concerto con il Dipartimento Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare, il Dipartimento del Farmaco e il Centro nazionale ricerca e valutazione prodotti immunobiologici, utilizzando docenti interni, sui seguenti argomenti: "Farmaci biologici e procedure di registrazione nazionale ed europee", già espletato nel corso del 2008; "Conferma metrologica di apparecchiature: la norma ISO 10012:2004", "Scelta, uso ed interpretazione delle prove valutative" e "Statistica applicata alle analisi di certificazione sui prodotti immunobiologici" da espletare nel corso del 2009. Ai predetti corsi parteciperanno 65 dipendenti per una spesa presunta di € 5.800,00 (circa € 90,00 *pro capite*).

È stata, inoltre, avviata la banca dati della formazione che consente di ottenere un fascicolo formativo per ciascun dipendente, comprendente anche il numero di ore di formazione fruite annualmente, al fine di dare un rigoroso seguito al principio di pari opportunità di partecipazione dei dipendenti alle attività formative e di eliminare le eventuali sacche di personale che necessita ancora degli strumenti di supporto indispensabili allo svolgimento della propria attività professionale garantendo, altresì, il criterio di continuità della formazione.

Per ogni corso di formazione specifica autorizzato, si è provveduto ad acquisire, da parte di ciascun partecipante, la "valutazione di gradimento dei corsi", resa mediante la compilazione di un questionario strutturato, attraverso il quale è stato possibile rilevare il grado di soddisfazione dell'utente circa l'organizzazione, la docenza e i contenuti del corso, al fine di attuare il sistema di valutazione dell'efficienza della formazione nell'attività professionale, consentendo, mediante l'elaborazione dei dati cosi acquisiti, di apportare, ove necessario, quei correttivi utili per un'ottimizzazione del servizio reso.

Ufficio VI. Reclutamento del personale e borse di studio

Per quanto riguarda le procedure concernenti la stabilizzazione del personale a tempo determinato (Leggi finanziarie 2007-2008) e conclusione degli obiettivi assegnati per l'anno 2007, si rappresenta quanto segue.

La legge finanziaria 2007 ha previsto la possibilità, per le pubbliche amministrazioni, di procedere alla stabilizzazione del personale a tempo determinato.

In particolare, il comma 520 dell'articolo unico della legge medesima istituisce per le specifiche esigenze degli enti di ricerca, un apposito fondo, destinato alla stabilizzazione di ricercatori, tecnologi, tecnici e personale impiegato in attività di ricerca in possesso dei requisiti temporali e di selezione di cui al comma 519, nonché all'assunzione dei vincitori di concorso con uno stanziamento pari a 20 milioni di euro per l'anno 2007 e 30 milioni di euro, a decorrere dall'anno 2008. All'utilizzo del predetto si provvede con decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, da adottare, previa deliberazione del Consiglio dei Ministri, sentite le amministrazioni vigilanti, su proposta della Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento della Funzione Pubblica, di concerto con il Ministero dell'economia e delle finanze – Dipartimento della Ragioneria generale dello Stato.

In particolare il comma 519, articolo unico della legge medesima, prevede la stabilizzazione a domanda del personale non dirigenziale in servizio a tempo determinato da almeno tre anni, anche non continuativi, o che consegua tale requisito in virtù di contratti stipulati anteriormente alla data del 29 settembre 2006 o che sia stato in servizio per almeno tre anni, anche non continuativi, nel quinquennio anteriore alla data di entrata in vigore della legge medesima, che ne faccia istanza, purché sia stato assunto mediante procedure selettive di natura concorsuale o previste da norme di legge.

Il sopra citato comma 519 stabilisce, inoltre, che nelle more della conclusione delle suddette procedure di stabilizzazione le amministrazione continuano ad avvalersi del sopra citato personale e inoltre il comma 816 stabilisce che, ai fini del completamento delle attività di cui all'art. 92 comma 7 della legge 23/12/2000, n. 388 e all'art. 4, comma 170 della legge 24/12/2003, n. 350 è autorizzato lo stanziamento di otto milioni di euro per gli anni 2007, 2008 e 2009 a favore dell'ISS.

Pertanto, nel corso di questo primo semestre 2008, a seguito di delibera da parte del Consiglio di Amministrazione datata 20/12/2007, con decreto del Direttore Generale è stato disposto il proseguimento (fino al 31 dicembre 2008) dei contratti di lavoro del personale assunto a seguito di vincita di selezioni indette, nell'anno 2001, ai sensi dell'art. 92, comma 7, della legge n. 388/2000 e ai sensi dell'art. 23 del DPR n. 171/1991, come modificato dall'art. 5 della legge n. 401/2000, gravanti sul bilancio dell'Istituto (377 contratti per i profili di Ricercatore, CTER, Collaboratore di Amministrazione e Operatore tecnico).

A seguito di richiesta di autorizzazione, con DPCM 16/11/2007 l'Istituto è stato autorizzato, ai sensi dell'art. 1, comma 520 della legge 27/12/2006, alla stabilizzazione di personale in servizio a tempo determinato e all'assunzione di vincitori di concorso come di seguito specificato:

- 1 unità Primo ricercatore – II livello
- 75 unità Ricercatore – III livello
- 94 unità CTER – VI livello
- 25 unità Operatore tecnico – VIII livello.

Al riguardo si fa presente che l'art. 1, comma 6, del predetto DPCM prevede la possibilità di avviare assunzioni per unità di personale appartenenti a qualifiche diverse rispetto a quelle autorizzate con il DPCM medesimo, fermo restando il limite delle risorse finanziarie assegnate e previa autorizzazione da parte della Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento per la Funzione pubblica, Ufficio per il personale delle pubbliche amministrazioni e del Ministero

dell'Economia e delle Finanze – Dipartimento della Ragioneria Generale dello Stato, Ispettorato Generale per gli Ordinamenti del Personale e l'Analisi dei Costi del Lavoro Pubblico (IGOP).

Si è ritenuto di avvalersi della predetta facoltà, modificando la distribuzione dei posti tra i vari profili di cui sopra e destinando alcuni posti anche alla stabilizzazione di unità di personale con il profilo di collaboratore di amministrazione. Per questi ultimi sarà utilizzata, oltre ai fondi assegnati con il DPCM in questione, anche una quota riferita all'art. 1, comma 519, della legge n. 296.

Pertanto con delibera del 20 dicembre 2007 il Consiglio di Amministrazione ha approvato la richiesta di rimodulazione del DPCM 16/11/2007 come sotto indicato, salva la possibilità per l'Amministrazione di effettuare modifiche marginali, fermo restando l'importo complessivo di spesa e fermo restando che in base alla quota assegnata in base al comma 519, si potrà assumere il restante personale nei limiti del comma 643 Legge Finanziaria 2007.

- 1 unità Primo ricercatore – II livello(vincitore di concorso)
- 49 unità Ricercatore – II livello (di cui un vincitore di concorso)
- 65 unità CTER – VI livello
- 32 unità CAER – VII livello (di cui 12 riferite ai fondi di cui all'art.1 comma 519 – legge finanziaria 2007, da autorizzare con DPR)
- 37 unità Operatore tecnico – VIII livello (di cui sei vincitori di concorso).

Pertanto, è stata predisposta da parte di questo Ufficio la relativa richiesta di rimodulazione del DPCM 16/11/2007 da inviare alla Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento per la Funzione pubblica, Ufficio per il personale delle pubbliche amministrazioni e al Ministero dell'Economia e delle Finanze – Dipartimento della Ragioneria Generale dello Stato, IGOP.

Con le note DFP4520 -28/01/2008-1.2.3.4. della Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento della Funzione Pubblica e 13/02/2008, n. 192222 del Ministero dell'Economia e delle Finanze – Dipartimento della Ragioneria Generale dello Stato i predetti Dipartimenti hanno espresso parere favorevole alla predetta rimodulazione specificando che, per quanto concerne le 20 unità di Collaboratore di Amministrazione, le stesse potevano essere stabilizzate se effettivamente applicate ad attività di ricerca.

Inoltre con DPR 29/12/2007 questo Istituto è stato autorizzato, per l'anno 2007, alla stabilizzazione di personale non dirigenziale in servizio a tempo determinato, a norma dell'art. 1 comma 519 della legge n. 296/2006 di dieci unità di personale con il profilo di Collaboratore di Amministrazione portando così a 30 le unità di Collaboratore di Amministrazione da stabilizzare.

Con decreti del Direttore Generale, datati 12/05/2008, l'Istituto ha proceduto, secondo l'ordine decrescente delle anzianità calcolate in base ai criteri stabiliti dal Consiglio di Amministrazione nelle sedute del 20/12/2007 e 10/04/2008, alla formazione delle graduatorie finalizzate a determinare l'ordine di stabilizzazione del personale in servizio a tempo determinato presso l'Istituto stesso, con il profilo di Ricercatore, Tecnologo, Funzionario di Amministrazione, Collaboratore tecnico enti di ricerca, Collaboratore di Amministrazione e Operatore tecnico.

Successivamente, in base alle unità di personale da stabilizzare, autorizzate per l'anno 2007, con provvedimenti del Direttore Generale è stato individuato il personale da stabilizzare entro il 31 maggio 2008, in particolare 48 Ricercatori, 65 Collaboratori tecnici enti di ricerca, 30 Collaboratori di amministrazione e 31 Operatori tecnici.

Nei giorni 21 e 27 maggio 2008 sono stati stipulati i contratti individuali di lavoro e il predetto personale è stato assunto a tempo indeterminato ad eccezione di un Collaboratore tecnico enti di ricerca che non si è presentato.

Tutta questa procedura, in particolare l'ultima fase, data la mole di lavoro e i tempi stretti per essere espletata, ha comportato un notevole aggravio di lavoro che tutto il personale ha brillantemente portato a termine, ottenendo un riconoscimento da parte dei vertici dell'Istituto.

Quanto sopra è stato possibile anche grazie al supporto di personale messo a disposizione dalla Direzione Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali, nella fase finale.

Infine si fa presente che tra il restante personale da stabilizzare, inserito nelle suddette graduatorie, ci sono un Ricercatore, un Tecnologo, un Funzionario di Amministrazione e due Collaboratori di Amministrazione, che sono stati assunti con procedure diverse da quella selettiva.

Poiché la stabilizzazione è subordinata al superamento di una procedura selettiva, questo Ufficio ha provveduto ad indire dette procedure, una per ciascun profilo, provvedendo con decreti del Presidente e del Direttore Generale alla nomina delle relative commissioni esaminatrici.

Dette prove sono state espletate e i medesimi hanno superato le relative prove selettive.

Si illustra, infine, di seguito, l'attività svolta fino al 31/12/2008, concernente in parte la conclusione degli ultimi obiettivi del 2007 (conclusione di selezioni in espletamento iniziate negli ultimi mesi del 2007), l'avviamento di nuove procedure concorsuali previste per i contratti a tempo determinato (indette da gennaio 2008 ad oggi) nonché le assunzioni e le procedure per quelli a tempo indeterminato, comprensive delle assunzioni dei disabili e la gestione delle borse di studio nonché l'espletamento delle selezioni riservate previste dall'art. 15 del CCNL.

- *Personale a tempo indeterminato*

  In primo luogo si fa presente che con il citato DPCM 16/11/2007, l'Istituto è stato autorizzato ad assumere anche i vincitori di concorso a tempo indeterminato, in particolare un Primo ricercatore, un Ricercatore e sei Operatori tecnici e nei giorni 20, 21 e 27 maggio 2008 sono stati assunti in servizio.

  Per quanto concerne i concorsi banditi a seguito del DPCM 04/08/2005 con il quale questo Istituto è stato autorizzato a bandire concorsi per 62 unità di personale in particolare per tre Dirigenti di ricerca – I livello, cinque Primi ricercatori – II livello, 25 Ricercatori – III livello, un Dirigente tecnologo – I livello, un Primo tecnologo – II livello, 21 CTER – VI livello, tre Collaboratori di Amministrazione – VII livello e tre Operatori tecnici – VIII livello si indica quanto segue.

  In particolare si fa presente che i concorsi per i profili apicali (Dirigente di ricerca, Primo ricercatore, Dirigente tecnologo e Primo tecnologo) otto sono stati espletati, di cui sei sono state approvate, altresì le relative graduatorie di merito, mentre i restanti due concorsi sono in corso di espletamento.

  L'amministrazione ha stabilito di procedere all'assunzione dei relativi dieci vincitori utilizzando i fondi derivanti dalle cessazioni dal servizio intervenute nel 2006 e ha chiesto apposita autorizzazione in tal senso. L'assunzione dei predetti sarà condizionata da detta autorizzazione, ai sensi dell'art. 1 commi 645 e 646 della legge finanziaria 2007.

  Mentre per i profili di Ricercatore, Collaboratore tecnico enti di ricerca, Collaboratore di Amministrazione e Operatore tecnico, considerato prioritario il processo di stabilizzazione in atto, nella *Gazzetta Ufficiale* del 30/05/2008, a seguito di deliberazione da parte del Consiglio di Amministrazione, è stato pubblicato il provvedimento di revoca di tutti i concorsi in questione.

  Si è quindi proceduto ad avvisare tutti i componenti delle relative commissioni esaminatrici e per quanto concerne i concorsi per il profilo di Operatore tecnico è stata fatta singola raccomandata a tutti i candidati.

– *Personale a tempo determinato*

Per quanto concerne le assunzioni a tempo determinato questo Ufficio ha proceduto, a seguito di deliberazioni da parte del Consiglio di Amministrazione, a indire nel primo semestre 2008 le seguenti selezioni: 15 selezioni a Ricercatore, otto selezioni a CTER e un Tecnologo.

Nel corso del suddetto semestre questo Ufficio oltre a portare a termine alcune selezioni ha proceduto ad assunzioni, a tempo determinato che gravano sui progetti di ricerca:

- un Primo ricercatore (chiamata diretta)
- 15 Ricercatori
- 12 Collaboratori tecnici enti di ricerca.

Sono stati effettuati 27 rinnovi di contratti a termine gravanti su progetti di ricerca a Ricercatore, 17 rinnovi a Collaboratore tecnico enti di ricerca nonché due a Operatore tecnico.

Per quanto concerne il secondo semestre 2008, in particolare a seguito della deliberazione del Consiglio di Amministrazione del 23 luglio 2008, sono state bandite altre selezioni a tempo determinato gravanti su progetti di ricerca:

- 9 selezioni per il profilo di Ricercatore – III livello
- 12 selezioni per il Profilo di CTER – VI livello

Lo stesso Consiglio di Amministrazione ha altresì deliberato l'indizione di due selezioni per il profilo di Ricercatore (17 posti per la macroarea Biomedicina e 17 posti per la macroarea Sanità Pubblica), due selezioni per il profilo di Collaboratore tecnico enti di ricerca (26 posti per la macroarea Biomedicina e 27 posti per la macroarea Sanità Pubblica), una selezione per il profilo di Tecnologo, una selezione per il profilo di Funzionario di Amministrazione, una selezione per il profilo di Collaboratore di Amministrazione e una selezione per Operatore tecnico per un totale di 117 posti (art. 92 legge finanziaria 2001 e successive modificazioni e integrazioni).

Il bando delle suddette selezioni è stato pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 19/08/2008.

Sono pervenute complessivamente circa 1.400 domande che sono state inserite nella procedura informatica ed è stata fatta l'istruttoria delle medesime prima di essere trasmesse alle Commissioni esaminatrici.

Le Commissioni esaminatrici delle selezioni in questione, nominate nei mesi di settembre-ottobre 2008, hanno iniziato i lavori e molte di esse stanno procedendo alla convocazione dei candidati ammessi alla prova colloquio.

Nel corso del secondo semestre 2008 questo Ufficio, oltre a portare a termine alcune selezioni, ha proceduto ad altre assunzioni a tempo determinato che gravano su progetti di ricerca:

- Ricercatore: 26
- Tecnologo: 1
- Collaboratore tecnico enti di ricerca: 10 (di cui uno delle selezioni bandite ad agosto 2008)
- Collaboratore di Amministrazione: 3

Sono stati effettuati inoltre rinnovi di contratti a tempo determinato gravanti su progetti di ricerca di cui 16 a Ricercatore, dieci a CTER e uno a Operatore tecnico.

– *Assunzioni Legge n. 68/1999*

Per quanto concerne le assunzioni di cui alla L n. 68/1999 si fa presente che ai sensi dell'art. 3 della legge medesima, i datori di lavoro pubblici e privati sono tenuti ad avere

alle loro dipendenze lavoratori appartenenti alle categorie di cui all'art. 1 della legge medesima nella misura del 7% dei lavoratori occupati, se occupano più di 50 dipendenti.
Questa Amministrazione ad oggi per la copertura della suddetta aliquota del 7% dei posti da riservare ai disabili ha provveduto tramite la chiamata numerica tra gli iscritti nelle liste degli uffici di collocamento dei disabili, i cui nominativi vengono forniti dagli uffici medesimi per il profilo di Ausiliario tecnico e ha previsto posti riservati ai disabili nella misura del 50% (art. 7 comma 2 della L n. 68/1999) nei pubblici concorsi banditi da questo Istituto, per tutti gli altri profili.
Nella *Gazzetta Ufficiale* del 07/12/2006 è stato pubblicato il provvedimento datato 16/11/2006 della Conferenza unificata, concernente l'intesa in materia di diritto al lavoro dei disabili in attuazione dell'articolo 11 della legge 12 marzo 1999, n. 68 e dell'articolo 39 del DL.vo 30 marzo 2001, n. 165. Intesa ai sensi dell'art. 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131 (tra il Governo, le Province autonome e gli enti locali).
In particolare l'art. 7 del suddetto provvedimento stabilisce, in via transitoria, che "le amministrazioni pubbliche, nei limiti previsti dalla legge n. 68/1999 e dalle norme vigenti in materia di assunzione, possono procedere all'assunzione dei lavoratori disabili che, alla data di entrata in vigore della presente intesa, abbiano svolto presso le amministrazioni attività di tirocinio con esito positivo o, comunque, attività lavorativa per almeno due anni".
Da una prima ricognizione non effettuata da questo Ufficio era risultato che in Istituto erano presenti dodici unità in possesso dei predetti requisiti, pertanto, con delibera del 30/05/2007 il Consiglio di Amministrazione ha approvato di assumere oltre le dieci unità già approvate, ulteriori due unità, anticipandone l'assunzione stessa al 2007.
Successivamente, al fine di accertare il numero esatto del personale presente in Istituto in possesso dei requisiti previsti dal suddetto provvedimento del 16/11/2006 della Conferenza unificata, questo Ufficio ha proceduto ad emanare apposito avviso in data 22 ottobre 2007, invitando il personale dell'Istituto in possesso di detti requisiti a segnalare in forma scritta la propria posizione riguardo i requisiti richiesti.
Hanno segnalato la propria posizione 35 unità di cui si è procedendo all'accertamento del possesso dei requisiti.
Inoltre in data 29/01/2008, come ogni anno, sono stati trasmessi alla Provincia di Roma i prospetti di cui all'art. 9, comma 6 della L 12/03/1999, n. 68, relativi all'anno 2007, che sono stati successivamente pubblicati nell'Albo dell'Istituto come previsto dalla normativa in questione.
Alla luce della nuova definizione della situazione dei disabili presenti in Istituto e dopo l'aggiornamento dei posti da destinare ai medesimi, il Consiglio di Amministrazione nella seduta del 28 febbraio 2008 ha approvato un programma di assunzione di personale disabile in un tempo non inferiore a cinque anni, da attuare tramite convenzione tra l'Istituto e la Provincia di Roma, ai sensi dell'art. 11 della L n. 68/1999 e in particolare per quanto concerne l'anno 2008 di assumere 29 unità di personale, in possesso dei requisiti prescritti dalla sopra citata normativa ex art. 7 del provvedimento 16/11/2006 della Conferenza unificata.
In data 6 maggio 2008 è stata stipulata detta convenzione e a seguito dei nulla osta rilasciati dalla Provincia di Roma questo Istituto ha proceduto nei giorni 20 e 21 maggio 2008 all'assunzione di 25 unità di personale disabile, in particolare quattro Ricercatori, sei CTER, due Collaboratori di Amministrazione e 13 Operatori tecnici.
In data 18/11/2008 sono stati assunti altre due unità con il profilo di Ricercatore.

– *Adempimenti alle disposizioni di cui al vigente CCNL e a quelle definite in sede di contrattazione integrativa di competenza dell'Ufficio VI RU, con particolare riferimento alle procedure concernenti le selezioni riservate di cui all'art. 15*
L'art. 15 comma 5 del CCNL 07/04/2006 stabilisce che l'accesso al II livello del profilo di Ricercatore e Tecnologo avviene anche attraverso procedure selettive affidate ad apposite commissioni esaminatrici finalizzate all'accertamento del merito scientifico ovvero tecnologico, attivate con cadenza biennale all'interno dei profili di Ricercatore e Tecnologo, verificata la relativa copertura finanziaria.
Il comma 6 prevede l'attivazione di dette selezioni all'interno dei profili di Ricercatore e Tecnologo per l'accesso al primo livello del profilo professionale di Ricercatore e Tecnologo da parte del personale appartenente al livello immediatamente inferiore, con gli stessi criteri e modalità previsti dal comma 5, del medesimo art. 15.
Firmato l'accordo integrativo tra la parte pubblica e i sindacati, deliberate da parte del Consiglio di Amministrazione la ripartizione dei posti e le relative modalità di svolgimento dei concorsi riservati, questo Ufficio ha proceduto alla stesura dei relativi bandi dei sotto specificati concorsi riservati:
22 posti per il profilo di Dirigente di ricerca, 100 posti per il profilo di Primo ricercatore, due posti per il profilo di Dirigente tecnologo e sei posti per il profilo di Primo tecnologo.
Detti bandi sono stati pubblicati nella *Gazzetta Ufficiale* del 04/01/2008.
Con decreti del Presidente dell'Istituto 22/04/2008, sono state nominate le commissioni esaminatrici dei suddetti concorsi, le quali hanno iniziato i lavori e alla data odierna sono in corso di espletamento.

– *Procedure concernenti le stabilizzazioni del personale a tempo determinato (legge finanziaria 2008)e adempimenti alle disposizioni introdotte dalla legge finanziaria 2008 in materia di assunzioni di personale a tempo indeterminato e determinato*
Per quanto concerne la stabilizzazione per l'anno 2008, si illustra quanto segue.
L'art. 1, comma 643, stabilisce , per gli anni 2008 e 2009, che gli enti di ricerca pubblici possono procedere all'assunzione di personale con rapporto di lavoro a tempo indeterminato entro il limite dell'80% delle proprie entrate correnti complessive, come risultanti dal bilancio consuntivo dell'anno precedente, purché entro il limite delle risorse relative alla cessazione dei rapporti di lavoro a tempo indeterminato complessive intervenute nel precedente anno.
Alla luce di quanto sopra il Consiglio di Amministrazione di questo Istituto nella seduta del 16/06/2008 ha stabilito di poter assumere a tempo indeterminato, a seguito di stabilizzazione di cui all'art. 1, comma 519, della legge n.296/2006 e in virtù di quanto disposto dal comma 643 del medesimo art. 1, le seguenti unità di personale:
- 14 unità di Ricercatore
- 12 unità di CTER
- 12 unità di Collaboratore di Amministrazione
- 5 unità di Operatore tecnico.

Questo Ufficio ha provveduto alla stesura della richiesta di autorizzazione alla Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento della Funzione Pubblica alla data odierna non è ancora pervenuta detta autorizzazione.
La legge 24 dicembre 2007, n. 244 (legge finanziaria 2008), infatti all'art. 3 comma 90 stabilisce che "fermo restando che l'accesso ai ruoli della pubblica amministrazione è comunque subordinato all'espletamento di procedure selettive di natura concorsuale o previste da norme di legge e fatte salve le procedure di stabilizzazione di cui all'articolo 1, comma 519 della legge 27 dicembre 2006, n. 296, per gli anni 2008 e 2009: a) le

amministrazioni dello Stato, anche ad ordinamento autonomo, le agenzie, incluse le agenzie fiscali di cui agli articoli 62,63 e 64 del D.Lgs. 30 luglio 1999, n. 300, e successive modificazioni, gli enti pubblici non economici e gli enti pubblici di cui all'art. 70, comma 4, del D.Lgs 30.3.2001, n. 165, e successive modificazioni, possono ammettere alla procedura di stabilizzazione di cui all'articolo 1, comma 526, della legge 27 dicembre 2006, n. 296, anche il personale che consegua i requisiti di anzianità di servizio ivi previsti in virtù di contratti stipulati anteriormente alla data del 28 settembre 2007".

Alla luce di quanto stabilito dalla legge finanziaria 2008, hanno acquisito, per quanto di competenza di questo Ufficio, il diritto alla stabilizzazione le seguenti unità:

- 1 Primo ricercatore
- 11 Ricercatori
- 3 CTER.

Tra le novità normative è il caso di segnalare il DL 25/06/2008, n. 112 "Disposizioni urgenti per lo sviluppo economico, la semplificazione, la competitività, la stabilizzazione della finanza pubblica e la perequazione tributaria", convertito in legge con la L 06/08/2008, n. 133.

Per quanto concerne le competenze dell'Ufficio VI – RU sono da segnalare gli art. 49 e 66 del predetto decreto.

Con l'art. 49 – Lavoro flessibile nelle pubbliche amministrazioni – l'art. 36 del DL.vo n. 165/2001 è stato di nuovo modificato, in particolare è stato previsto al secondo comma che le pubbliche amministrazioni possono avvalersi delle forme contrattuali flessibili di assunzione nel rispetto delle procedure di reclutamento vigenti.

È previsto un rinvio della materia ai Contratti di Lavoro Nazionali che dovranno provvedere a disciplinare detta materia.

Il terzo comma dell'art. 49 stabilisce che: "Ai fini di evitare abusi nell'utilizzo del lavoro flessibile, le amministrazioni, nell'ambito delle rispettive procedure, rispettano principi di imparzialità e trasparenza e non possono ricorrere all'utilizzo del medesimo lavoratore con più tipologie contrattuali per periodi di servizio superiori al triennio nell'arco dell'ultimo quinquennio".

A tal riguardo questa Amministrazione ha chiesto un parere sull'interpretazione di detto comma e siamo in attesa di risposta da parte del Dipartimento della Funzione Pubblica.

Si sottolinea che il comma 11 dell'art. 36 del DL.vo 165/2001 come modificato dalla legge finanziaria 2008, il quale stabiliva che le Università e gli Enti di ricerca possono avvalersi di contratti di lavoro flessibile per lo svolgimento di progetti di ricerca i cui oneri non risultino a carico dei bilanci di finanziamento degli Enti, risulta abrogato.

Rimane, comunque, in vigore l'art. 1, comma 188, della legge 23/12/2005, n. 266 (legge finanziaria 2006) il quale stabilisce che per l'ISS sono fatte salve le assunzioni a tempo determinato per l'attuazione di progetti di ricerca e di innovazione tecnologica i cui oneri non risultino a carico del bilancio di funzionamento dell'Istituto medesimo.

L'art. 66 – *Turn over* – commi 3 e 5, stabiliscono che le pubbliche amministrazioni per l'anno 2009 possono procedere all'assunzione di personale a tempo indeterminato nel limite di un contingente di personale complessivamente corrispondente al una spesa pari al 10% di quella relativa alle cessazioni avvenute nell'anno precedente. In ogni caso il numero delle unità di personale da stabilizzare non può eccedere, per ciascuna amministrazione, il 10% delle unità cessate nell'anno precedente.

Il comma 5 per l'anno 2009 prevede la medesima disciplina per le stabilizzazioni (spesa pari al 10% relativa alle cessazioni dell'anno precedente e 10% delle unità cessate nell'anno precedente).

Per il 2008 il decreto legge in questione non stabilisce nulla di nuovo, pertanto, rimane valido per il predetto anno quanto previsto dalle leggi finanziarie 2007-2008 per le stabilizzazioni.

Il comma 14 del citato art. 66 prevede invece una specifica deroga per gli enti di ricerca che per il triennio 2010-2012, possono procedere, previo effettivo svolgimento delle procedure di mobilità, ad assunzioni di personale a tempo indeterminato nei limiti di cui all'art. 1, comma 643 di cui alla legge 27 dicembre 2006, n. 296. In ogni caso il numero delle unità di personale da assumere in ciascuno dei predetti anni non può eccedere le unità cessate nell'anno precedente.

Come accennato, la legge 06/08/2008 n. 133 ha convertito in legge il decreto legge in questione senza apportare sostanziali modifiche.

- *Borse di studio – Predisposizione di un piano particolareggiato concernente le modalità di erogazione delle borse di studio da bandire da parte dell'ISS*
  Nel corso del 2008, si è proceduto ad assegnare 34 borse di studio mentre non si è proceduto ad assegnare tre borse in quanto un concorso è stato dichiarato concluso con esito negativo, un concorso non è stato ancora bandito in quanto, per sopraggiunta assegnazione a diverso Dipartimento del responsabile scientifico, è stata richiesta una nuova indizione e per un concorso è stata manifestata la volontà di non procedere nell'attivazione della procedura.
  Si è proceduto a rinnovare 20 borse di studio, assegnate negli anni 2006-2007, essendo stata ravvisata l'esigenza di proseguire l'attività di ricerca intrapresa nel primo e secondo anno.

Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche

Nel corso del 2008, questa Direzione Centrale ha proseguito il proprio operato nella gestione amministrativo-contabile, coordinando le attività degli Uffici preposti, come di seguito riportato.

Ufficio I. Contabilità e bilancio

Nel corso dell'esercizio finanziario 2008, la gestione dell'Ufficio Cassa, soggetta per regolamento al controllo dell'Ufficio I – Contabilità e Bilancio, è stata oggetto delle verifiche effettuate dal Collegio dei Revisori (gennaio, aprile, luglio, ottobre). Nel corso di tali verifiche è stata riscontrata sia la correttezza delle procedure svolte, che la quadratura in contabilità generale dei conti utilizzati.

Nel corso delle verifiche effettuate dal Collegio dei Revisori sopra ricordate è stata, altresì, valutata positivamente sia la gestione dei sistemi di scrittura contabili previsti dalla normativa di riferimento, sia l'attuazione dei controlli formali svolti dall'Ufficio scrivente in merito ad atti di accertamento, impegno, riscossioni o pagamenti. È stata anche fornita costante rappresentazione delle risultanze contabili rilevate in contabilità generale, verificate con continuità dal Collegio dei Revisori.

Nel corso dello stesso esercizio finanziario è stato elaborato e redatto il Rendiconto Generale relativo all'anno 2007, approvato dal Consiglio di Amministrazione (CdA) con delibera n. 1°, verbale 83 del 12 maggio 2008. È stato predisposto il bilancio di previsione per l'anno 2009 comprensivo del budget articolato per centri di costo, approvato dal CdA con delibera n. 2, verbale 87 del 18 dicembre 2008. Sono state predisposte cinque variazioni di bilancio,

approvate dal CdA di questo Istituto nelle sedute del 28 febbraio, del 12 maggio, del 23 luglio, del 21 ottobre e del 18 dicembre 2008. Si è proceduto, infine, alla sempre più incisiva attuazione delle procedure di circolarizzazione dei crediti e dei debiti dell'Istituto, finalizzate alla corretta qualificazione e quantificazione della situazione creditoria e debitoria dell'Ente nei confronti di terzi.

Con pari puntualità e correttezza si sono svolte, nel corso del 2008, le procedure coordinate con l'Ispettorato Generale per la Finanza delle Pubbliche Amministrazioni (IGEPA) (Ministero Economia e Finanze) per la gestione dei flussi finanziari effettuati tramite la Tesoreria Centrale presso la Banca d'Italia.

Si segnala, inoltre, l'attività di formazione e supporto svolta da questo Ufficio nel corso del precedente esercizio finanziario a favore del personale dei diversi Centri di Responsabilità di questo Istituto.

Tale attività è risultata possibile in ragione della intensa collaborazione realizzata con l'Ufficio fiscale al fine di trattare congiuntamente i problemi di interesse comune.

Ufficio III. Affari fiscali

Si rappresenta che nel corso del 2008 l'Ufficio fiscale ha continuato a svolgere tutti gli adempimenti assegnati dal regolamento di struttura, e in particolare:

- il versamento all'Erario e agli enti previdenziali e assistenziali delle ritenute e dei contributi a carico dei dipendenti, dei collaboratori coordinati e continuativi, di borsisti e assegnisti e dei prestatori di lavoro autonomo;
- la gestione e quadratura, sia dal punto di vista finanziario che economico, delle partite di giro attraverso cui si procede, con cadenza mensile, al versamento delle trattenute suddette;
- l'effettuazione di tutte le operazioni connesse agli adempimenti dell'Imposta sul valore aggiunto (IVA) richiesti dal DPR n.633/1972 con particolare riferimento all'attività commerciale svolta dall'Ente, oltre a quelli relativi agli acquisti intracomunitari (DL n. 331/1993 convertito in L n. 427/1993) ed extracomunitari;
- la determinazione dell'imposta sul reddito derivante dalla predetta attività commerciale, verifiche e quadratura della contabilità economico-patrimoniale, versamento dell'Imposta sul reddito delle società (IRES);
- la predisposizione e invio delle dichiarazioni fiscali annuali (mod. 770S, UNICO enti non commerciali);
- l'assistenza fiscale ai dipendenti dell'Ente in sede di presentazione dei mod. 730 e invio degli stessi all'Agenzia delle Entrate tramite *Service* Personale Tesoro (SPT);
- la consulenza fiscale ai Dipartimenti, Centri e Uffici dell'Ente su tutte le tematiche di natura fiscale che ha portato alla redazione di circolari e linee guida, oltre al coordinamento di tutti gli adempimenti fiscali a competenza diffusa;
- formazione diretta del personale delle diverse UO dell'Istituto.

Ciò premesso, si sottolinea che nel 2008 sono stati, inoltre, redatti due interpelli rientranti tra quelli previsti dall'art. 11 della L n. 212/2000, rispettivamente in materia di riduzione dell'IRES e di trattamento fiscale dei rimborsi di spese da corrispondere a soggetti esterni all'Ente in assenza di compensi e/o retribuzioni. A tale proposito, si precisa che l'Agenzia delle Entrate ha riconosciuto che l'Istituto può avvalersi della riduzione a metà dell'IRES prevista dall'art. 6 del DPR n. 601/1973 per quanto concerne sia i redditi fondiari derivanti da immobili destinati all'espletamento di compiti istituzionali, sia quelli derivanti da attività commerciali diverse da quelle decommercializzate ai sensi dell'art. 74, comma 2 lett. a) del Nuovo Testo Unico delle imposte sui redditi (TUIR), fatto salvo il rispetto dei limiti fissati nella risposta resa

dall'Agenzia. Di conseguenza, è stato ottenuto un sensibile risparmio sotto il profilo degli oneri gravanti sull'Ente per IRES.

Si segnala, inoltre, che l'Ufficio ha coordinato, in stretta collaborazione con l'Ufficio di Ragioneria e Bilancio e con il Responsabile della conservazione documentale, le attività di studio e di analisi dei numerosi adempimenti connessi al passaggio alla fatturazione elettronica reso obbligatorio dall'art. 1, commi da 209 a 214 della Legge Finanziaria 2008.

Ufficio IV. Convenzioni, contratti e spese in economia

Si ritiene utile riassumere di seguito le varie sezioni dell'attività dell'Ufficio.

– *Accordi di collaborazione*

- Cooperazione allo sviluppo
  Stipula di accordi e correlata gestione contabile in ordine alla promozione della salute e per fronteggiare l'emergenza sanitaria nei Paesi in via di sviluppo. Completata l'azione coordinata di lotta alle pandemie in paesi come lo Sri Lanka, Uganda e Sudafrica, attività di notevole impegno e ricaduta sociale è stata indirizzata, mediante apposito accordo con la DGCS del Ministero degli Affari Esteri (finanziamento di 20 milioni di euro) per la realizzazione nell'ultimo Paese menzionato della sperimentazione clinica di fase II del vaccino TAT sviluppato dall'Istituto nella lotta all'HIV/AIDS, nonché al supporto *in loco* alla creazione di una rete di siti clinici per l'erogazione di assistenza sanitaria di base alla popolazione. Notevole importanza è stata inoltre attribuita all'assistenza tecnica e formazione delle risorse umane locali necessarie al Sudafrica per acquisire autonomia nella gestione della malattia infettiva in questione. Iniziative di valenza analoga sono state intraprese, sempre a seguito di accordo con la menzionata DGCS, per il sostegno in Camerun del Centro Internazionale di Referenza Chantal Biya (CIRCB) in tema di prevenzione e presa in carico dei pazienti affetti da AIDS con particolare riferimento, ancora una volta, alle tematiche dell'educazione e comunicazione sanitaria.
- FAR (Fondo Agevolazioni alla Ricerca)
  L'ISS interviene, unitamente a partner privati e pubblici (imprese industriali, università ed enti di ricerca), nel quadro del Programma Nazionale per la Ricerca (PNR), a sostegno della ricerca industriale, della connessa formazione e della diffusione delle tecnologie derivanti dalle medesime attività. Attualmente è in fase di sviluppo un importante progetto che si propone di individuare strategie finalizzate alla protezione delle cellule sane del comparto midollare dall'azione citotossica delle terapie antitumorali, mentre si avvia alla conclusione un altro programma di ricerca in tema di metodologie diagnostiche e tecnologiche per la qualità e la sicurezza dei prodotti alimentari nel Mezzogiorno d'Italia.
- FIRB (Fondo per gli Investimenti della Ricerca di Base) istituito presso il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca Scientifica
  Attraverso le risorse del FIRB, il MIUR interviene a sostegno di progetti di ricerca di base di alto contenuto scientifico o tecnologico, anche a valenza internazionale. Attraverso il FIRB, l'ISS riceve sovvenzioni, oltre per le spese di personale, di strumentazioni, attrezzature e prodotti software; spese per stage e missioni all'estero di ricercatori coinvolti nel progetto; costo dei servizi di consulenza e simili utilizzati per l'attività di ricerca; altri costi di esercizio direttamente imputabili all'attività di ricerca, anche contratti di collaborazione coordinata e continuativa e/o contratti di lavoro a progetto, stipulati, ai fini del migliore sviluppo delle attività, con giovani ricercatori

e/o con ricercatori di chiara fama internazionale per un costo complessivamente non inferiore al 10% del costo del progetto.

- FISR (Fondo Integrativo Speciale per la Ricerca)
  Il FISR finanzia progetti specifici di ricerca su tematiche considerate strategiche, in base a quanto indicato dal PNR. Attualmente l'attività dell'Istituto è indirizzata – in cooperazione con altri enti – alla valorizzazione del prodotto ittico nazionale.

- Ricerca corrente e finalizzata
  La ricerca corrente è quella "permanente" dell'Istituto svolta in base a specifiche tematiche di riconoscimento. È finanziata su base annuale (anno solare) e copre i costi generali e del personale dipendente. L'ammontare del finanziamento viene determinato in base ad indici di ordine scientifico (organico di ricerca, laboratori, produttività). In genere, essa è svolta nell'attuazione della programmazione triennale dei progetti istituzionali degli IRCCS (cfr. DL.vo. n. 229/1999, art. 12 bis comma 5).
  La ricerca finalizzata attua gli obiettivi prioritari, biomedici e sanitari, individuati dal Piano sanitario nazionale (cfr. DL.vo 502/1922 articolo 12 e successive modifiche). I progetti di ricerca sanitaria finalizzata sono approvati dal Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali di concerto con il Ministro dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, allo scopo di favorire il loro coordinamento. Le attività di ricerca finalizzata sono svolte dall'ISS, di concerto con l'ISPESL, le Agenzie per i Servizi Sanitari Regionali, gli IRCCS, pubblici e privati, e gli IZS. Tale ricerca è soggetta a bandi specifici emessi dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, cui l'Istituto concorre in qualità di ente partner con i vari enti summenzionati, in base alle proprie competenze. Per quanto attiene la relative attività, nell'anno 2008 sono state attivate numerose ricerche che hanno coinvolto l'Istituto non solo in relazione a progetti ordinari, ma anche quale titolare di progetti "capofila" di programmi strategici, caratterizzati quest'ultimi dal configurarsi quali aggregazioni di più progetti, presentati da destinatari istituzionali diversi e finalizzati al raggiungimento di coerenti obiettivi conoscitivi.

- Programma straordinario oncologico nazionale
  Il DM 21 luglio 2007 ha individuato l'Istituto, in coordinamento con l'associazione Alleanza Contro il Cancro, quale destinatario di fondi (trenta milioni di euro) per l'attivazione di interventi diretti a: ridurre le disparità di accesso dei pazienti ai mezzi terapeutici e alla terapie (attivazione di 23 accordi esterni); integrare le attività di ricerca con la creazione di reti di collaborazione interistituzionale (92 accordi esterni); trasferire le conoscenze (definite 11 convenzioni); attivare collaborazioni internazionali (un accordo).

- Progetti europei
  L'Istituto, ha, altresì, deliberato la partecipazione alla richiesta di finanziamenti nell'ambito dei bandi di ricerca scientifica e tecnologica – VII Programma Quadro – pubblicati dalla Commissione Europea. Anche tale partecipazione ha richiesto una maggiore attenzione nella gestione finanziaria dei finanziamenti accordati, soprattutto per quel che riguarda l'imputazione di tutte le spese sostenute. È da sottolineare che ormai il finanziamento della Commissione Europea – così come anche altre tipologie di finanziamento nazionale – riveste la caratteristica di un contributo alle spese totali che, per quanto attiene le azioni indirette costituite dai progetti di collaborazione (finalizzati allo sviluppo di nuove conoscenze e tecnologie) nonché dalle "reti di eccellenza" non supera il 75% di quest'ultime. Anche la relativa metodologia della rendicontazione delle spese sostenute si presenta di particolare complessità e

delicatezza, in particolare per la documentazione della specie di costi diretti data dal personale dipendente di ruolo, per cui si è reso necessario ricorrere ad un sistema di registrazione del tempo lavorato sullo specifico progetto al netto di ferie, malattia e altri permessi e depurato dal servizio impiegato per attività istituzionale o correlato ad altri progetti di ricerca.

- AIDS
  Si è proseguito nelle attività amministrative di erogazione dei ratei intermedi e saldi previsti, in uno con il controllo della correlata documentazione.
- Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM)
  Programmi di ricerca attivati a seguito dell'istituzione, con DM 1 luglio 2004, del CCM, e concernenti l'analisi dei rischi per la salute, la promozione dell'aggiornamento e della formazione e il coordinamento con le Regioni dei piani di sorveglianza e di prevenzione attiva. Nel 2008 sono state sottoscritte 14 convenzioni a tale scopo con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.
- Art. 56 della finanziaria 2003
  Gestione fondi di cui all'art. 56 della finanziaria 2003 e del correlato decreto attuativo 14 ottobre 2003 in relazione all'accordo di collaborazione tra l'ISS e gli NIH americani: le attività scientifiche sono prevalentemente indirizzate a tematiche quali neoplasie, salute della donna e neuroscienze, studio delle malattie rare, oncologia.
- Altri progetti
  Ulteriori tematiche di particolare interesse hanno riguardato la procreazione assistita, le malattie infettive a forte impatto sociale con eziogenesi correlata all'utilizzo di armi non convenzionali (bioterrorismo), il progetto oncotecnologico finalizzato a sviluppare terapie innovative a base molecolare di cui alla L n. 141/20003 nonché, nell'ambito della L n. 376/2000, programmi di ricerca su farmaci, sostanze e pratiche mediche utilizzabili ai fini di doping nelle attività sportive.

A fini puramente statistici e orientativi si ritiene utile fornire i seguenti dati riassuntivi:

- totale convenzioni attivate nell'anno 2008 = 312
- totale convenzioni gestite nel 2008 (anche se attivate in anni precedenti) = 707.

Si precisa che i suddetti dati numerici non permettono, ad ogni buon conto, di evidenziare una parte non irrilevante di lavoro svolto in relazione ad attività convenzionali in anni precedenti ma a tutt'oggi monitorate tramite analitico controllo per i seguenti aspetti gestionali:

- rendicontazione delle spese sostenute;
- variazioni dei budget di spesa a seguito della concessione di eventuali proroghe;
- emissione ordinativi di pagamento a titolo di saldo dell'importo verificato.

– *Personale a contratto*

Aspetto operativo anche per il 2008, connotato da particolare delicatezza, è stato quello della gestione del personale, il cui onere economico grava sugli accordi di collaborazione di cui all'art. 2 del DPR n. 70/2001.

Ancora una volta, il ricorso a risorse lavorative non altrimenti disponibili è avvenuto mediante l'utilizzo degli schemi contrattuali offerti dal conferimento di incarichi di collaborazione coordinata e continuativa nonché – in casi più sporadici – di prestazioni di lavoro autonomo occasionale o professionale. Per soddisfare esigenze correlate a specifici programmi di ricerca, si è fatto ricorso – ad oggi in circa 60 casi – all'attivazione di borse di studio nonché – e, come nel caso precedente, a seguito di pubblica selezione previa

delibera del CdA, e – ove previsto – del Comitato Scientifico – alla gestione contabile degli impegni di spesa destinati all'alimentazione degli oneri afferenti al personale a tempo determinato gravante su progetti di ricerca, ammontante a circa 170 unità.
La gestione sopra descritta sommariamente, ha dovuto fronteggiare – con la necessità di fornire adeguate "risposte" a fronte delle circa 350/400 buste paga mensilmente elaborate – il nuovo assetto fiscale e previdenziale previsto nella finanziaria del 2007, e segnatamente:

- trasformazione del previgente sistema di tassazione, basato sulla deduzione dall'imponibile (*no tax area* e *no tax family*), in altro e assai diverso meccanismo incentrato sulle detrazioni d'imposta, in uno con la riformulazione della curva dell'aliquota marginale Imposta sul Reddito delle Persone Fisiche (IRPEF);
- introduzione della assoluta novità costituita dall'acconto dell'addizionale comunale IRPEF, che ha comportato per tutti i sostituti d'imposta – e l'Istituto non ha costituito in tal senso una eccezione – un aggravio gestionale di non poco momento;
- innalzamento delle aliquote previdenziali all'Istituto Nazionale della Previdenza Sociale (INPS) – nel tentativo di assimilare sempre più il lavoro parasubordinato a quello dipendente – con gravosa rideterminazione dell'onere complessivo gravante sugli impegni contabili afferenti a questa tipologia di incarico.

In occasione della formalizzazione dell'aggiornamento degli incarichi di collaborazione al Centro per l'impiego territorialmente competente, è stata svolta una rilevante opera di informazione del personale, in tema di estensione ai parasubordinati degli istituti dell'indennità di malattia e di congedo parentale a carico dell'ente di previdenza.
È opportuno segnalare, con riguardo al settore previdenziale, che è stato esteso, come previsto dalla finanziaria 2007, alle collaborazioni coordinate e continuative, il divieto di adibire al lavoro l'incaricata nei due mesi precedenti e nei tre successivi al parto, con correlata sospensione del rapporto e della relativa retribuzione, salvo alla stessa garantire un periodo di rinnovo non inferiore a 180 giorni.
La disposizione è stata applicata, nel corso dell'anno 2008, in 17 casi.

– *Acquisti e forniture su progetti e in economia*
Per quanto riguarda l'attività contrattuale, nel corso dell'anno 2008, sono stati stipulati i seguenti contratti relativi all'affidamento di servizi/forniture/lavori:

- lavori di ristrutturazione Ed. 1 Piano A per realizzazione Banca Biologica Dipartimento MIPI;
- servizio gestione e monitoraggio studi clinici del vaccino proteina TAT;
- fornitura spettrometro di *imaging* e spettroscopio NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*, Risonanza Magnetica Nucleare) *in vivo* Varan/Sisco;
- servizio di manutenzione ordinaria e straordinaria delle apparecchiature frigorifere scientifiche da Laboratorio;
- fornitura gas metano;
- fornitura di materiale monouso;
- fornitura di prodotti chimici;
- fornitura di azoto liquido e di gas compressi;
- fornitura di animali da laboratorio;
- noleggio di contenitori per la raccolta di rifiuti su aree private;
- contratto di fornitura per l'energia elettrica;
- affidamento dell'incarico di Responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione;
- affidamento dell'incarico di Sorveglianza fisica in materia di radioprotezione;
- servizio di tesoreria e di sportello bancario interno;

- interventi di consolidamento delle strutture e dei terreni di fondazione dell'edificio principale dell'ISS;
- realizzazione laboratori GLP presso la sede di Via Giano della Bella, 34.

Da quanto emerge dalla lista dei contratti stipulati, gli affidamenti in questione hanno riguardato una serie di somministrazioni di prodotti impiegati nello svolgimento dell'attività di ricerca, nonché l'affidamento di servizi e l'esecuzione di lavori di interesse per l'Ente.

Si evidenzia, tra l'altro, come si sia fatto ricorso, tra le procedure contemplate dal Legislatore, nel più ampio contesto del codice degli appalti (DL.vo n. 163/2006 e successive modifiche e integrazioni) a procedure aperte, ristrette e negoziate.

Si è proceduto, altresì, all'adesione alle convenzioni stipulate dalla CONSIP S.p.A., nonché al ricorso al mercato elettronico della PA, conformemente a quanto disposto dal DPR n. 101/2002.

L'Amministrazione ha, infatti, continuato a dare un significativo impulso al cosiddetto "mercato elettronico" della PA, garantendo – attraverso l'utilizzo di tale innovativo strumento di approvvigionamento di beni e servizi – la fornitura di materiale di cancelleria, di carta per fotocopie e l'affidamento del servizio di disinfestazione e derattizzazione, nonché per l'approvvigionamento dei buoni carburante necessari per le esigenze dell'autorimessa, e per il gasolio da riscaldamento per la sede secondaria di Via Giano della Bella.

Analoga iniziativa è stata assunta in ordine all'acquisto di materiale informatico di varia natura (stampanti e fax, cartucce e toner per stampanti già in dotazione, Personal Computer, monitor, scanner, ecc.), rispetto al quale la relativa acquisizione tramite il mercato elettronico consente almeno due significativi vantaggi:

- il prezzo di vendita sicuramente più basso, rispetto al normale prezzo di mercato (soprattutto allorquando il richiedente decida di procedere con quella che tecnicamente viene definita "richiesta di offerta");
- uno snellimento delle procedure amministrative deputate all'acquisto di tali prodotti, che rinvengono, nello strumento informatico, un mezzo in grado di ridurre i tempi di attesa e le procedure volte alla esecuzione dell'ordine del prodotto richiesto.

L'adesione alle convenzioni stipulate dalla CONSIP S.p.A. ha permesso, altresì, di procedere al noleggio di fotocopiatori.

Risultano, inoltre, di prossima stipula i seguenti contratti, per i quali le relative fasi procedurali sono in uno stato avanzato di definizione:

- somministrazione di vetreria da laboratorio;
- affidamento del servizio di pulizie.

Si sta procedendo, anche, all'indizione della procedura di gara per l'affidamento del servizio di vigilanza, per la fornitura di gas metano, per la gestione dello Stabulario, e – da ultimo – per l'affidamento del servizio di manutenzione degli impianti elevatori.

Tenuto conto di quanto contemplato dal Legislatore in ordine agli affidamenti tramite procedure "in economia", con particolare riferimento al limite di importo (euro 206.000,00) per il ricorso a tale procedura, sono stati affidati, per citare i contratti più significativi, il servizio di manutenzione delle cappe chimiche, il servizio di manutenzione delle centrali termiche e caldaie autonome, il servizio di facchinaggio, l'acquisizione di prodotti per la rete dati dell'Istituto, nonché l'esecuzione di interventi presso la sede secondaria dell'Ente, e realizzati attraverso il programma di investimenti di cui all'art. 20 della legge n. 67/1988.

Si segnala,inoltre, che l'introduzione del DL.vo n. 81/2008, recante norme per l'"attuazione dell'art. 1 della legge 3 agosto 2007 n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro" ha riverberato i suoi effetti anche sullo svolgimento dell'attività contrattuale.

Da quanto stabilito dai commi 3 e 5 dell'art. 26 del citato Decreto, emerge l'obbligo di predisporre un Documento Unico di Valutazione dei Rischi da Interferenze (DUVRI) che indichi le misure adottate per l'eliminazione o la riduzione al minimo dei rischi da "interferenze", nonché l'obbligo di indicare specificamente, e a pena di nullità, i costi relativi alla sicurezza del lavoro con particolare riferimento a quelli propri connessi allo specifico appalto.

La documentazione tecnica da predisporre, pertanto, sulla base di quanto sopra premesso, e tale da consentire ai concorrenti la formulazione della propria offerta, deve essere integrata, oltre che dalle tradizionali informazioni circa l'importo da porre a base di appalto, corredato della relativa analisi dei costi, anche dalla individuazione dei costi "da interferenze" che, laddove siano presenti, vanno specificamente individuati.

La presenza di "interferenze" intese come "...contatto rischioso tra il personale del committente e quello dell'appaltatore o tra il personale di imprese diverse che operano nella stessa sede aziendale con contratti differenti..." (così la determinazione dell'Autorità di Vigilanza sui Contratti Pubblici n. 3 del 05/03/2008), comporta l'adozione delle misure tese ad eliminare ovvero a ridurre i rischi per i lavoratori operanti in Istituto.

In tale ottica, il Servizio Prevenzione e Protezione dell'Ente sta fornendo la necessaria collaborazione alle singole Strutture richiedenti, al fine di integrare la documentazione di gara, oltre ai consueti documenti contrattuali, anche con gli ulteriori atti tesi a rendere conforme la procedura concorsuale con gli adempimenti contemplati dal DL.vo n. 81/2008.

Nel contesto dello svolgimento della attività contrattuale, si fa, altresì, presente che gli adempimenti previsti per l'Amministrazione, con particolare riguardo agli obblighi informativi di cui all'art. 7, commi 8 e 9 del DL.vo 12 aprile 2006, n. 163 relativamente alla trasmissione dei dati relativi ai contratti pubblici di lavori, servizi e forniture nei settori ordinari e speciali di importo superiore ai 150.000,00 euro, e concretizzati nel cosiddetto sistema SIMOG (Sistema Informativo Monitoraggio Gare) hanno richiesto, oltre alla preliminare registrazione di un dipendente come "Responsabile SIMOG" per la Stazione Appaltante, anche l'ineludibile coinvolgimento dei singoli Responsabili del Procedimento, i quali, previa registrazione sul medesimo sito dell'Autorità di Vigilanza dei Contratti Pubblici, debbono provvedere alla compilazione delle "schede" relative all'appalto di interesse, fornendo le informazioni contemplate dal sistema.

Al riguardo si segnala che, potendo i singoli Dipartimenti e Centri in cui si articola l'Ente, e nella loro qualità di Centri di Responsabilità Amministrativa, indire procedure di gara fino alla soglia dei 206.000,00 euro, si è provveduto a comunicare, con specifica nota, la necessità che anche i Dipartimenti e Centri, nello svolgimento dell'attività contrattuale di propria pertinenza, procedano ad adempiere alle comunicazioni previste dalla normativa di riferimento.

Si segnala, da ultimo, che l'individuazione di un Responsabile del Procedimento, per ogni procedura di gara, risulta un adempimento non derogabile, attesa la portata cogente delle disposizioni che ne prevedono l'istituzione; tale adempimento prescinde dall'importo di gara, ed è contemplato anche nelle procedure di acquisizione di beni e servizi di minimo importo.

Al riguardo non può che ribadirsi la particolare rilevanza che tale figura riveste per il Legislatore, essendo il medesimo Responsabile Unico del Procedimento coinvolto sia nella verifica della conformità della documentazione di gara alle prescrizioni, tra l'altro, del DL.vo n. 81/2008, sia agli obblighi di comunicazione nei confronti della Autorità di Vigilanza dei Contratti Pubblici.

Ufficio VI. Centro elaborazione dati

Si rappresenta che nel corso del 2008 il Centro Elaborazione Dati (CED) ha svolto tutti gli adempimenti assegnati, così come di seguito riportato:

- *Gestione Sistema Contabile Integrato (SCI)*
  Il sistema contabile SCI, installato su server gestiti dal CED su data base oracle, e operante sia in modalità client server che in modalità web, distribuito a circa 300 utenti, è composto di diversi moduli applicativi – indipendenti ma integrati fra loro – che attendono alle seguenti gestioni: contabilità finanziaria, gestione dei programmi progetto, contabilità economico-patrimoniale e per centri di costo, acquisti, magazzino e inventario, contabilità cespiti, fatturazione attiva e missioni.
  Il CED ha svolto le funzioni di parametrizzazione, di personalizzazione e di controllo delle funzioni base degli applicativi in gestione e quotidianamente ha offerto supporto operativo e tecnico agli utenti sull'uso delle funzioni gestionali nelle varie aree tematiche.
  In collaborazione con gli Uffici amministrativi competenti, l'Ufficio si è occupato delle elaborazioni centralizzate, mensili o annuali, quali:
  - flusso telematico competenze corrisposte fuori sistema, verso SPT;
  - dal 2007 flusso telematico elenchi clienti e fornitori;
  - CUD;
  - elaborazione 770 e invio telematico;
  - chiusure annuali di tutte le contabilità, degli ordini e dei magazzini.

  Il CED ha mantenuto i contatti con la ditta fornitrice per le segnalazioni delle difformità ed esegue le installazioni e i test di tutti gli aggiornamenti dei software di gestione.
  Il CED ha provveduto alla definizione delle politiche di accesso e all'attribuzione delle utenze, previa analisi dei diritti di accesso ai dati, tramite il sistema di gestione delle autorizzazioni e dei profili, nel rispetto delle regole sulla sicurezza dei dati personali.

- *Gestione sistema delle presenze e del controllo accessi*
  Il CED ha atteso alla gestione del Sistema delle Presenze, e alla manutenzione di tutti i tornelli d'ingresso e relativi lettori. L'applicativo, installato presso il CED – in client server e web su data base oracle – si fa carico della gestione delle presenze e della gestione cartellini di tutto il personale presente a vario titolo in Istituto (dipendenti, contrattisti, borsisti, ospiti, ditte e altro), del controllo degli accessi pedonali e carrabili, con conteggio dei posti auto disponibili, dell'assegnazione dei cartellini sostitutivi. Gestisce orari, malattie, assenze, ferie, buoni pasto e pianta organica.
  Il CED ha gestito le richieste di assistenza tecnica e funzionale degli utenti (gli addetti dell'Ufficio III RU e gli utenti di tutte le segreterie) ed effettuato tutte le operazioni centralizzate: assegnazione nuove utenze, gestione delle tabelle dei codici orario ferie e giustificativi, chiusure mensili e annuali. Il caricamento delle rettifiche dei periodi chiusi è competenza esclusiva del CED, che ha raccolto tutte le richieste provenienti dalle segreterie. Mensilmente ha curato la procedura degli ordinativi dei buoni pasto (in coordinamento con l'Ufficio matricola), il calcolo dell'assenteismo e l'estrazione degli eventi di malattia e assenze ai sensi del DL.vo 112/2008.

L'applicazione gestione presenze è installata anche in versione web. Con tale soluzione, tutto il personale di ruolo, fornito di utenza e password rilasciata dal CED, ha potuto controllare, in modalità di sola consultazione, il proprio cartellino presenze, così come il capo Reparto ha potuto controllare le presenze proprie e di tutti i collaboratori.

- *Gestione Sistema Personale Integrato*
  Il Software applicativo del Sistema del Personale (SPI), integrato con il sistema contabile, è installato presso il CED in client server su data base oracle, ed è utilizzato per la gestione delle retribuzioni del personale non di ruolo, suddiviso in diverse categorie a seconda del diverso trattamento economico: Co.Co.Co. (ISS e CNT), Borsisti e Organi Collegiali.
  Il CED ha offerto assistenza tecnica e funzionale agli utenti (circa 30) ed effettuato le operazioni centralizzate: assegnazione nuove utenze, gestione tabelle dei codici, elaborazione e trasmissione telematica delle dichiarazioni mensili e annuali.
  Il CED ha sviluppato e mantenuto aggiornata una procedura, integrata con il sistema SPI per il controllo di cassa e per la rendicontazione dei programmi progetto.

- *Altre attività*
  Referente tecnico degli Uffici amministrativi per tutti gli adempimenti informatici legati alle dichiarazioni telematiche mensili e annuali, il CED si è fatto carico della manutenzione dei server degli applicativi e delle basi dati, nonché di tutte le operazioni di aggiornamento, di salvataggio e di sicurezza.
  Ha eseguito l'installazione di tutti i client gestionali e svolto funzione di supporto agli utenti sulle problematiche legate alla funzionalità e alla manutenzione delle apparecchiature informatiche, per le quali ha esercitato anche attività di assistenza tecnica diretta (nel 2008 sono state evase circa 500 chiamate di intervento e/o sostituzioni parti di ricambio su PC e stampanti).
  Sviluppate e curate la manutenzione delle procedure realizzate interamente in autonomia, e distribuite agli utenti interessati, ha offerto per queste il supporto applicativo funzionale: stampa dei cedolini in formato grafico, analisi e stampa dei prospetti di quadratura delle imposte e delle ritenute, procedura per il trasferimento telematico dei dati stipendiali alla Banca Marche, flusso telematico per la comunicazione dei buoni pasto al Sistema del Tesoro.
  In particolare, nel 2008 sono state realizzate ad esempio: la procedura di rilevazione, controllo e sostituzione dei riferimenti dell'*International Bank Account Number* (IBAN) di tutti i clienti fornitori e dipendenti degli anagrafici, nonché tutti gli aggiornamenti e le parametrizzazioni necessarie alla sostituzione della banca tesoriere.
  A cura del CED è stato attuato, sfruttando le potenzialità del sistema degli ordini, il sottosistema di controllo degli acquisti delle sostanze chimiche pericolose allo scopo di razionalizzare gli acquisti, monitorare l'utilizzo e la detenzione dei prodotti chimici, avere una precisa tracciabilità degli utilizzatori, e controllare il rispetto delle regole di smaltimento.

Ufficio VII. Affari amministrativi e relazioni con il pubblico

L'Ufficio, che si occupa ordinariamente delle questioni attinenti alla privacy, ha offerto supporto alle strutture per le informative e per la comunicazione di eventuali nuovi trattamenti, ha espletato le pratiche per le nuove nomine a Responsabili o Incaricati dei trattamenti dei dati personali, curato l'aggiornamento della sezione del sito web e ha mantenuto i contatti con

l'Autorità del Garante. Ha coordinato l'attività di aggiornamento e pubblicazione del Documento Programmatico sulla Sicurezza (da effettuarsi entro il 31 marzo di ogni anno) come previsto dal DL.vo 196/2003 per il trattamento con strumenti informatici di dati personali sensibili e giudiziari.

Nel 2008 ha fornito supporto per:

- l'analisi del flusso di dati sensibili previsto nel decreto di istituzione del Registro nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita;
- l'adeguamento normativo della sezione web del Registro nazionale degli Assuntori degli ormoni della crescita;
- la stesura delle informative e la definizione dei flussi di dati oggetto di comunicazione nell'ambito della istituzione della Rete nazionale per le malattie rare.

Sempre nel 2008 è iniziata l'attività (ancora in corso) di revisione del DM 9 maggio 1995, n. 331 "Regolamento di attuazione degli articoli 2 e 4 della legge n. 241/1990, riguardanti i termini di completamento ed i responsabili dei procedimenti imputati alla competenza degli organi dell'amministrazione dell'Istituto Superiore di Sanità". La revisione è resa necessaria in seguito al mutamento della struttura dell'ISS avvenuta del 2001.

L'Ufficio VII ha fornito supporto alle strutture anche in materia di trasparenza e accesso ai documenti amministrativi.

Con incarico affidato dal Direttore Generale, l'Ufficio ha ottemperato alla gestione diretta delle richieste di accesso ai documenti amministrativi relativi alle graduatorie di stabilizzazione dell'ISS pubblicate nel mese di maggio 2008.

PARTE 3
Progetti speciali

PAGINA BIANCA

Accordo di collaborazione Italia-USA

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica.

Gli Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti d'America (*National Institutes of Health*, NIH) e l'ISS della Repubblica italiana, desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel *Memorandum* di Intesa firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali.

Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fatto scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca.

Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- organizzazione e attuazione congiunta di workshop;
- identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i ricercatori provenienti da Paesi in via di sviluppo e da economie in transizione;
- scambio di ricercatori;
- scambio di informazioni;
- scambio di materiali;
- realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e clinica;
- conduzione di progetti di ricerca congiunti in Paesi terzi in via di sviluppo e in transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai Paesi in via di sviluppo e in transizione.

Malattie rare

L'accordo bilaterale fra l'ISS (Italia) e gli NIH (Stati Uniti), finalizzato a sviluppare e a potenziare attività di ricerca e sanità pubblica su selezionate malattie rare, ha consentito nel 2006 il finanziamento di 82 progetti di ricerca. I progetti sono stati sviluppati nell'ambito di tematiche relative a:

- modelli di studio per la prevenzione di malattie rare;
- caratterizzazione di entità nosologiche e condizioni morbose senza diagnosi certa (dal sospetto diagnostico, alla caratterizzazione fenotipica e management clinico);
- sviluppo di nuovi approcci (molecolari, biochimici, strumentali, ecc.) diagnostici e prognostici;
- modelli sperimentali per lo sviluppo di nuove terapie (fase pre-clinica) e per la valutazione della loro sicurezza ed efficacia;
- ricerche in ambito epidemiologico e clinico, con particolare riferimento a studi su: incidenza, prevalenza, fattori di rischio, ritardo diagnostico, percorsi e linee guida diagnostico-assistenziali, a partire da dati del Registro Nazionale Malattie Rare;
- validazione e ottimizzazione di modelli per la valutazione della qualità della vita dei cittadini affetti da malattie rare, anche in relazione alla qualità dei servizi erogati.

Resoconto attività 2008

I risultati preliminari dei progetti finanziati (raggiunti durante i primi sei mesi di attività), sono stati presentati durante il primo workshop che si è tenuto in occasione della Conferenza internazionale sulle malattie rare e i farmaci orfani (5-8 novembre 2007, ISS; in: Taruscio D, Salvatore M. ISTISAN Congressi 07/C8). A distanza di un anno i responsabili di ciascun progetto sono stati invitati a presentare il nuovo stato di avanzamento dei loro risultati in occasione del secondo workshop sui progetti svolti nell'ambito della collaborazione ISS-NIH tenutosi in occasione del Congresso internazionale "Malattie rare e farmaci orfani" (27-31 ottobre, 2008, ISS). I risultati raggiunti sono stati riassunti da ciascun responsabile di progetto in un *abstract* raccolto all'interno di uno speciale volume edito dall'ISS (Taruscio D, Salvatore M. ISTISAN Congressi 08/C10).

Le tematiche affrontate nei progetti hanno riguardato principalmente temi legati a patogenesi, diagnosi, trattamento e gestione clinica di varie malattie rare e, ad ognuna di esse, è stata dedicata un'apposita sezione durante i lavori del workshop.

In particolare, i progetti di ricerca relativi alla "patogenesi" di malattie rare erano rivolti sia alla comprensione delle basi molecolari, genetiche e funzionali che allo studio della regolazione dei meccanismi di espressione genica in alcune malattie e tumori rari.

I progetti di ricerca relativi alla "diagnosi" erano rivolti principalmente a: i) diagnosi genomica e classificazione attraverso tecnologie avanzate di alcune malattie rare caratterizzate, ad esempio, da ritardo mentale e difetti nello sviluppo neurale; ii) sviluppo di nuovi approcci diagnostici nello studio di alcune patologie caratterizzate da neuropatie e difetti cardiovascolari; iii) analisi di fattori genetici ed epigenetici sottesi ad ampie coorti di pazienti affetti da sindrome di Beckwith-Wiedemann, epidermolisi bullosa ereditaria, linfomi e tumori maligni rari; iv) diagnosi e possibili bersagli terapeutici di rare malattie metaboliche, cardiache e del sangue.

Infine, un gruppo di progetti era strettamente legato alla tematica del "trattamento e gestione clinica" e finalizzato pertanto allo sviluppo di nuove strategie e terapie innovative per alcune rare patologie neurodegenerative, muscolari, immunologiche e metaboliche.

Sebbene la maggior parte dei risultati presentati siano stati ottenuti da eccellenti gruppi di ricercatori italiani, è importante sottolineare che molti progetti sono stati sviluppati all'interno di più ampie collaborazioni a livello internazionale, attraverso lo sviluppo di specifici network di collaborazione con enti di ricerca e associazioni di pazienti di tutto il mondo. Tutto questo ad indicare il ruolo sempre più determinante dell'approccio interdisciplinare nella ricerca rivolta alla comprensione delle malattie rare.

Attività programmata 2009

Nel corso del 2009 verranno continuate e concluse le attività di ricerca sui progetti finanziati. I risultati definitivi verranno presentati nel corso del terzo workshop a questi dedicati che si svolgerà nel mese di novembre presso l'ISS.

Oncologia

- *La sieroproteomica per la diagnosi precoce delle neoplasie*
  Lo studio dell'insieme delle proteine e delle loro reciproche interazioni ("proteomica") ha acquistato in questi anni un ruolo fondamentale nella ricerca oncologica. L'analisi proteomica è oggi possibile mediante nuove metodiche di spettrometria di massa, messe a punto dal gruppo statunitense di L. Liotta ed E. Petricoin presso l'NIH e utilizzate con successo per valutare le modifiche del corredo proteico nel siero di pazienti affetti da neoplasie, specificamente nei tumori dell'ovaio. Questo corredo proteico, confrontato con

quello di soggetti sani, ha rivelato interessanti differenze che hanno aperto la strada all'identificazione di nuovi marcatori precoci di malignità oncologica ed eventualmente nuovi bersagli terapeutici. Le informazioni derivate dalla sieroproteomica applicata ai tumori umani può consentire di individuare dei *pattern* predittivi per la diagnosi precoce e il trattamento personalizzato dei tumori. Il programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche ad alcune neoplasie molto diffuse, mettendo in stretta collaborazione il gruppo statunitense di Liotta-Petricoin presso la *George Mason University* (GMU) e i principali IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS.

Il programma prevede la raccolta di circa 11.000 sieri corredati da schede anamnestiche e di informazioni emato-chimiche provenienti da pazienti affetti da tumori della mammella, colon, ovaio, polmone, prostata, fegato, leucemie, melanoma e da soggetti sani.

– *I microRNA: la nuova frontiera dell'oncologia*

I micro RNA (miR) sono dei piccoli RNA (21-25 nucleotidi) non codificanti capaci di inibire la sintesi di specifiche proteine attraverso una modulazione della stabilità e della efficienza traslazionale di specifici RNA messaggeri. I miR sono prodotti come trascritti-primari (*long* pri-miR) processati successivamente da complessi enzimatici nucleari (Drosha) e citoplasmatici (Dicer) fino a produrre i maturi miR. È stato dimostrato che l'espressione dei miR è specifica per tessuti e per stadi di sviluppo, sia in modelli animali che nell'uomo, ma i meccanismi di produzione/maturazione dei miR e soprattutto le loro funzioni e specificità di azione su specifici bersagli sono attualmente oggetto di approfondito studio e di grande interesse, soprattutto nel campo oncologico.

Resoconto attività 2008

– *La sieroproteomica per la diagnosi precoce delle neoplasie*

Nel corso del 2008 si è proceduto all'ulteriore raccolta di sieri e di schede da parte dei Centri, con relativo stoccaggio e spedizione dei sieri alla Biobanca dell'Ospedale Maggiore di Milano e immissione delle schede nel database da parte del Coordinamento. Alla fine del 2008 il numero di campioni di sieri raccolti ammonta a circa 5.000 per i "casi" e 3.000 per i "controlli". Oltre all'attività relativa alla raccolta di sieri, si è continuato ad effettuare le spedizioni dei campioni in USA per le analisi di spettrometria di massa presso la GMU e il *National Cancer Institute* (NCI) di Bethesda. In sintesi, nel corso dell'ultimo anno sono stati ottenuti considerevoli risultati con l'invenzione di nuove piattaforme tecnologiche che sono state applicate all'analisi dei tessuti e del sangue. Queste includono: i) nuove nanotecnologie per la selezione di marcatori biologici, ii) miglioramento nelle tecniche di microdissezione con cattura laser, di preparazione del campione sia per la spettrometria di massa che per i *microarray* di proteine, iii) la scoperta di nuovi marcatori ematici e tissutali per la diagnosi e la terapia, e iv) nuovi accorgimenti per preservare la struttura chimica dei biomarcatori. Questi studi sono stati condotti anche grazie all'attività dei borsisti del Programma Italia-USA, che nel corso del 2008 sono aumentati di sette unità, alle quali si aggiungono tre ricercatrici italiane alle quali è stata assegnata una integrazione per poter svolgere la loro attività presso la GMU. Il bilancio dell'attività svolta finora è più che positivo, grazie anche all'implementazione di tre piattaforme tecnologiche che hanno consentito il trasferimento di tecnologie innovative in campo proteomico dagli Stati Uniti all'Italia: i) la piattaforma per l'analisi *Reverse Phase Protein Microarray* presso l'Università di Padova, ii) la piattaforma tecnologica per la spettrometria di massa per analisi di sieroproteomica presso l'ISS, e iii) la piattaforma bioinformatica presso il Consiglio Nazionale delle Ricerche di Avellino.

- *I microRNA: la nuova frontiera dell'oncologia*
  Mediante metodologia di *microarray*, è stata valutata l'espressione dei miR in una larga serie di tessuti umani normali e neoplastici. Uno studio approfondito è stato effettuato sulla espressione dei miR nei singoli *lineage* ematopoietici, generati in colture di progenitori CD34+ indotti a differenziazione unilinea. In questi studi l'espressione dei miR è risultata linea e stadio-specifica, come evidenziato dall'analisi del *clustering*. Inoltre, è stata studiata l'espressione dei miR in una varietà di tipi cellulari comprese cellule mesenchimali primitive e cellule differenziate da esse generate, cellule neurali primitive normali e di glioblastoma, nonché in cellule staminali tumorali isolate da una varietà di tumori solidi.
  Un importante risultato è stato ottenuto nel carcinoma prostatico, grazie all'identificazione di una delezione del *cluster* miR-15a/miR-16-1, particolarmente frequente nelle forme avanzate. Lo studio ha dimostrato che questo *cluster* agisce da soppressore tumorale, attraverso il controllo di molteplici geni target. Queste indagini possono costituire la base per future terapia molecolari nel carcinoma della prostata.
  Inoltre, sono stati approfonditi gli studi sul ruolo dei miR 155, 221, 222 nel controllo della megacariopoiesi, che hanno confermato il coinvolgimento dei due fattori di trascrizione Ets1 e Meis1. È stato anche analizzato il ruolo del miR-221/-222 nella progressione del melanoma, dimostrando anche su modelli animali che il silenziamento di questi miR è associato ad una riduzione della crescita e della disseminazione metastatica del tumore.

Attività programmata 2009

In considerazione dei successi ottenuti dal Programma e del ruolo che lo stesso esercita nello scenario della ricerca italiana, grazie in primo luogo al trasferimento tecnologico e di *know how* dagli Stati Uniti al nostro Paese, è di fondamentale importanza che le attività scientifiche intraprese proseguano senza interruzioni. Per tale motivo sarà avanzata richiesta di rinnovo del Programma.

Malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica

Al contrario di pochi anni fa, quando un atto di bioterrorismo era ritenuto piuttosto remoto, gli eventi recenti e la situazione internazionale complessiva inducono oggi a ritenere che un attacco bioterroristico anche su larga scala sia di fatto possibile. In questo contesto, tutte le istituzioni di ricerca internazionali sono impegnate da un lato nella validazione puntuale degli strumenti di lotta ai vari agenti di classe A ora esistenti, e contemporaneamente alla individuazione delle deficienze e alla programmazione di ricerche atte a colmare queste deficienze il più rapidamente possibile. Strumento da tutti ritenuto comunque essenziale per la riuscita di questa strategia è una forte collaborazione internazionale che integri e sinergizzi le forze in campo, come anche riconosciute da tutte le istituzioni finanziatrici di grandi progetti internazionali nel settore (NIH, Programmi Quadro europei, ecc.).

Brillante esempio di questo approccio è stato il successo goduto dai laboratori del network WHO per la lotta alla SARS, certamente non un attacco bioterroristico ma con in più tutte le caratteristiche di un nuovo e inaspettato evento epidemico su scala globale.

Fra tutti i possibili agenti di attacco bioterroristico, *Bacillus anthracis*, e precisamente le sue forme sporali, è unanimemente riconosciuto come uno dei più probabili per un attacco su larga

scala in futuro per quasi tutte le caratteristiche che un buon agente bioterroristico "deve" avere e cioè:

- indurre una patologia grave a basso dosaggio per via inalatoria
- avere caratteristiche di elevata resistenza ambientale
- non essere prevenibile da un efficace e sicuro vaccino esistente
- poter essere preparato in grandi quantità
- poter essere conservato e disseminato con facilità
- avere un corto periodo di incubazione (nella forma inalatoria)

Inoltre, è da considerare che un attacco bioterroristico con antrace è già avvenuto con successo (lettere all'antrace negli Stati Uniti) sia pure non nelle forme e negli scenari catastrofici più comunemente immaginati.

Quantunque molte siano le conoscenze già possedute sull'agente della malattia e sulla malattia stessa, esistono molti gap di conoscenze che è necessario affrontare organicamente per poter disporre di strumenti efficaci e sicuri di prevenzione e controllo di un eventuale attacco bioterroristico.

Oltre a nuove ricerche di base, è soprattutto necessario traslare l'ampia mole di ricerche già in corso in utili strumenti di lotta, attraverso progetti di ricerca applicata e operazionale, in particolare mirati a generare:

- test diagnostici sicuri e affidabili sul campo e in laboratorio;
- farmaci innovativi;
- preparazione laboratoristica ad un eventuale attacco.

La sinergia fra i migliori gruppi di ricerca italiana e americana impegnati nel settore o reclutati *ex novo* potrà costituire il valore aggiunto per la rapida generazione di nuovi strumenti. La collaborazione pubblico-privato con meccanismi di cofinanziamento è anche da ritenersi fondamentale, con l'individuazione e la generazione di piattaforme e reti integrate di validazione diagnostica e *high-throughput screening* di nuovi prodotti terapeutici nonché per la generazione di vaccini e anticorpi terapeutici.

Resoconto attività 2008

L'attività del 2008 ha terminato e aggiornato il completamento delle collaborazioni di ricerca nel settore fra i vari componenti delle UO. Tutte le UO hanno collaborato attivamente nel raggiungere gli obiettivi proposti con un largo numero di pubblicazioni internazionali. Una riunione finale del gruppo di collaborazione è prevista per fine 2009.

Attività programmata 2009

L'attività del 2009 concluderà il progetto attraverso una riunione finale annuale.

Progetti tra Istituto Superiore di Sanità e *National Institutes of Health*

L'accordo con gli NIH rappresenta un importante traguardo per l'ISS per la straordinarietà e la peculiarità del rapporto di collaborazione tra i due gemelli NIH americani e ISS poiché si tratta di un accordo che per la prima volta viene coperto finanziariamente da entrambi i Paesi. Una nuova intesa che promuove progetti di ricerca su numerosi e importanti settori della biomedicina quali: le neoplasie, le malattie cardiovascolari, le malattie respiratorie, la salute della donna, le neuroscienze (che includono le malattie neurodegenerative), la ricerca sulla riabilitazione in campo medico, le malattie infettive (tra cui l'infezione da HIV/AIDS) e il tabagismo. L'accordo riserva, inoltre, una parte delle risorse per la creazione di *partnership* in Paesi terzi finalizzate a

ridurre le disuguaglianze nella salute a livello globale. Attraverso questa azione, poi, oltre a valorizzare le eccellenze, si creano sinergie in modo nuovo con la mobilità dei ricercatori e lo scambio delle competenze, che sono parte essenziale di quest'accordo, formano una nuova importante rete per l'avanzamento della conoscenza e costituiscono un investimento importante e sistematico sui nuovi talenti in base a una visione comune della politica della ricerca.

Nell'ambito di tale collaborazione è stato individuato, valutato e deliberato, da parte del Comitato Scientifico dell'ISS, il finanziamento di circa 70 progetti che verranno portati avanti nelle varie strutture dipartimentali dell'ISS insieme agli Istituti degli NIH di seguito elencati: *National Cancer Institute*; *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*; *National Institute of Environmental Health Sciences*; *National Institute for Alcohol abuse and Alcoholism*; *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*; *National Institute on Drug Abuse*; *National Institute of Mental Health*; *National Institute of Child Health and Human Development*; *Department of Transfusion Medicine*; *National Heart, Lung and Blood Institute*; *National Eye Institute*; *National Human Genoma Research Institute*; *National Institute of Aging*; *National Center for Complementary and Alternative Medicine*; *National Center for Medical Rehabilitation Research*.

Altri progetti sono stati avviati tra l'ISS e istituzioni americane finanziate dagli NIH quali: *John Hopkins University*; *Public Health Research Institute*; *Washington University School of Medicine*; *Rockefeller University*; *University of Illinois at Chicago*; *University School of Medicine Boston*; *Vanderbilt University Medical Center*; *George Mason University*.

Nel corso del 2006 si è tenuto in ISS un convegno dal titolo *ISS/NIH Collaboration Programme. 2006 Meeting* durante il quale sono stati comunicati i risultati conseguiti nell'ambito della collaborazione Italia/USA e più in particolare tra l'ISS e gli NIH. Tale convegno ha visto la partecipazione anche dei partner americani e ha riscosso grande successo, per questo motivo sono state raccolte le sintesi degli interventi dei relatori che sono state pubblicate a cura dell'ISS (*ISS/NIH Collaborative Programme. 2006 Progress Report Meeting*, Rapporti ISTISAN 06/50).

Nel 2007 i progetti esistenti hanno ricevuto ulteriori finanziamenti per continuare a svolgere le ricerche in programma e per proseguire la proficua collaborazione messa in atto anche grazie all'attività svolta in USA da giovani ricercatori provenienti da varie istituzioni nazionali che hanno usufruito di una borsa di studio.

A fine 2008 sono in scadenza i Progetti ISS-NIH, che hanno prodotto straordinari risultati nel campo della biomedicina. Risultati che sono testimoniati non solo dalla produzione di alcuni brevetti ma anche dal numero rilevante di articoli pubblicati su riviste internazionali con elevato *Impact Factor*. Le relazioni finali di tali progetti, con il dettaglio degli esiti raggiunti, dei brevetti e delle pubblicazioni, saranno contenute in un volume della serie Rapporti Istisan in corso di stampa.

Ad aprile 2009 l'ISS ospiterà un convegno internazionale nel quale saranno descritti tutti i Progetti ISS-NIH e i risultati raggiunti.

Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS

Nel 2002 è stato ratificato tra l'ISS e Novartis (*ex Chiron Corporation*) un accordo scientifico finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione contro l'HIV/AIDS comprendenti Tat in associazione ad altri antigeni di HIV. Obiettivo dell'accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da Novartis, è la creazione di una *task force* accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche

innovative nel campo dei vaccini contro l'AIDS. L'accordo è fondato su risultati ottenuti indipendentemente da Novartis e ISS con i rispettivi vaccini. Il contributo di ISS è basato sull'esperienza pluriennale nel vaccino basato sulla proteina Tat, di cui si è recentemente conclusa con successo la fase I di sperimentazione clinica preventiva e terapeutica di fase I in Italia, per valutarne l'innocuità e l'immunogenicità. Novartis sta concludendo la fase I della sperimentazione clinica di un vaccino preventivo basato sulla molecola trimerica ΔV2 Env, un immunogeno di nuova concezione in grado di indurre anticorpi neutralizzanti *cross-clade* grazie ad una migliorata esposizione del dominio responsabile del riconoscimento dei co-recettori per HIV (Env V3 *loop*).

L'accordo prevede studi preclinici, condotti in primati non-umani, volti a valutare l'efficacia della combinazione degli approcci vaccinali ISS e Novartis. Il programma di ricerca e sperimentazione è organizzato in sei fasi distinte e consecutive: i) produzione di antigeni e di sistemi di *delivery*; ii) sfruttamento di Tat come adiuvante per Env e identificazione delle formulazioni appropriate per gli antigeni combinati; iii) studi vaccinali preclinici parenterali e mucosali nel modello murino; iv) trial preclinici di efficacia mucosali e sistemici nei primati non umani; v) produzione in condizioni GLP del candidato vaccinale selezionato per i trial clinici di fase I; vi) studi di tollerabilità e immunogenicità del candidato vaccinale prodotto in condizioni GLP per il futuro sviluppo GMP e per l'approvazione dell'uso nell'uomo.

Parte di questi obiettivi è già stata raggiunta. In particolare, nel biennio 2003-2005 l'ISS ha prodotto e validato la proteina Tat di HIV-l (biologicamente attiva) e un mutante di Tat (Tatcys22), privo di attività transattivante. Novartis ha prodotto antigeni strutturali virali, tra cui la proteina Gag di HIV-l e il DNA di HIV-1 esprimente Gag, il DNA e la proteina ΔV2 Env, peptidi di HIV-1 Env, la proteina Gag di SIV mac239, e adiuvanti mucosali (MF59, LT-K63). Grazie all'accordo, sono stati compiuti nel Centro Nazionale AIDS esperimenti di immunizzazione combinando Tat di HIV-1 e Gag di SIV o Tat e ΔV2-Env, nel topo e nella scimmia. Gli studi vaccinali condotti nel topo hanno evidenziato che l'associazione Tat/Env è superiore alla combinazione di Tat con Gag o di Tat con Env e Gag nell'indurre risposte immuni umorali e cellulari specifiche. Questi studi hanno indicato che la proteina Tat ha la capacità di polarizzare in senso Th1 la risposta immune cellulare, confermando dati recenti emersi dalle ricerche del Centro Nazionale AIDS.

Resoconto attività 2008

Obiettivo dell'accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da Novartis (ex Chiron), è la creazione di una *task force* accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche innovative nel campo dei vaccini contro l'AIDS. Il candidato in fase più avanzati di sviluppo è un vaccino basato sulla combinazione della proteina Tat con il prodotto di geni strutturali di HIV (Env, Gag).

In questo contesto, sono stati prodotti nuovi lotti della proteina Tat e di un suo mutante privo di attività transattivante (Tatcys22), nuovi lotti della proteina ΔV2 Env e della proteina Gag, del DNA di HIV-1 esprimente Gag, del DNA di ΔV2 Env, peptidi di HIV-1 Env, la proteina Gag di SIV mac239, e adiuvanti mucosali (MF59, LT-K63). Sono stati inoltre prodotti vettori basati sugli *alphavirus* per l'espressione di Tat e di un Env modificato deleto della regione V2 (ΔV2 Env).

Studi pre-clinici nel modello murino hanno dimostrato l'innocuità e l'immunogenicità delle componenti usate singolarmente o in combinazione (Caputo *et al. Vaccine* 2008;26:1214-27; Brave *et al. Vaccine* 2007;25:6882-90; Gavioli *et al. Vaccine* 2008;26:727-37).

È in fase di conclusione la sperimentazione della combinazione Tat/ΔV2 Env realativa al secondo protocollo di vaccinazione sistemica e mucosale con *challenge* intrarettale con SHIV R5-tropico nelle scimmie *Macaca fascicularis*. Il follow-up clinico e virologico (viremia

plasmatica, DNA provirale, conta dei linfociti CD4+) attualmente in corso servirà a determinare se la vaccinazione conferisca un migliore controllo dell'infezione durante la fase cronica.

Sono stati inoltre prodotti i sottotipi B e C delle proteine di Env (ΔV2 Env) in condizioni di GMP, che sono disponibili per test pre-clinici e clinici insieme con il candidato vaccinale Tat prodotto in condizioni di GMP. Attualmente è in corso la valutazione della stabilità a lungo termine del sottotipo C di ΔV2 Env. Analogamente, è stata realizzata la produzione di Tat GMP e sono stati compiuti gli studi di stabilità a lungo termine del prodotto.

È iniziato lo scambio di informazioni fra ISS e Novartis necessario per la preparazione dei documenti regolatori richiesti per la conduzione in Italia e in Africa dei trial clinici con il candidato vaccinale basato sulla combinazione di Tat e ΔV2 Env. In particolare, è stata finalizzata l'importazione della proteina ΔV2 Env necessaria alla conduzione degli studi clinici e alla preparazione della documentazione per richiedere l'autorizzazione alla sperimentazione di fase I.

Sono stati, infine, condotti studi nei topi per accertare l'innocuità e l'immunogenicità della proteine GMP Tat del sottotipo B e ΔV2 Env del sottotipo C, dopo inoculo singolo o ripetuto delle due proteine somministrate sia singolarmente che in associazione. I risultati ottenuti dopo singola o multipla somministrazione del vaccino combinato Tat/Env indicano che questo è sicuro e immunogenico, e che la risposta immune indotta è superiore a quella ottenuta tramite inoculazione delle singole proteine.

Attività programmata 2009

Sono in corso di preparazione nuovi esperimenti di tossicità e immunogenicità *in vivo* (topo, coniglio e/o ratto), utilizzando lo stesso schema di immunizzazione che verrà utilizzato nei trial clinici, da eseguirsi in ambiente certificato GLP, come richiesto dalle attuali norme italiane ed europee.

È stata finalizzata una bozza per il rinnovo dell'accordo fra ISS e Novartis che prevede la prosecuzione degli studi oggetto del precedente accordo.

AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP)

Vaccini basati su prodotti di geni strutturali (Env/Gag/Pol), da soli o in combinazione, non sono stati capaci di prevenire l'infezione con SIV/HIV nel modello preclinico, mentre vaccini basati sui geni regolatori (Tat/Rev/Nef) sono stati capaci di contenere la replicazione virale e di bloccare la progressione clinica dell'infezione. Un vaccino basato sulla combinazione sia di geni strutturali che regolatori, potrebbe avere una efficacia superiore poiché indurrebbe risposte immuni contro antigeni virali sia precoci che tardivi. La missione del progetto AVIP è quella di sviluppare nuovi vaccini preventivi e terapeutici da utilizzare in trial clinici di fase I in Europa nell'arco dei cinque anni di durata del progetto. A questo scopo sono stati selezionati quattro candidati vaccinali sulla base di due presupposti: i) combinazione di geni regolatori di HIV (Tat, e/o Rev, e/o Nef) con geni strutturali (Env, e/o Gag/Pol) e ii) lo stadio di avanzamento dei singoli candidati vaccinali con l'inclusione di studi di efficacia in modelli preclinici. Il razionale e l'obiettivo di questi vaccini è l'induzione di risposte immuni antivirali che, modificando sin dall'inizio l'interazione virus-ospite, assicurino il controllo della replicazione virale e, conseguentemente, la progressione clinica dell'infezione e, a causa della ridotta carica virale, anche la trasmissione di HIV ad individui sani. Questa strategia sarà utilizzata sia in approcci preventivi che terapeutici che prevedono la combinazione di geni e prodotti genici sia regolatori che strutturali. A questo proposito, i partecipanti a questo Consorzio hanno introdotto

modificazioni nel gene Env di HIV (delezione nella regione V2 di Env) che permettono la esposizione di epitopi immunogenici che sono conservati tra i diversi sottotipi virali. Questo dovrebbe impedire la selezione o la comparsa di mutanti virali non più controllabili dal sistema immune.

In particolare, la formulazione dei candidati vaccinali selezionati dall'AVIP si basa su due strategie fondamentali. In un primo approccio il vaccino è costituito da una proteina regolatoria (Tat o Nef) e una proteina strutturale (Env V2 deleto – deltaV2 Env).

- Tat ± deltaV2 Env (*prime* e *boost* con proteina)
- Nef ± deltaV2 Env (*prime* e *boost* con vettori virali e proteina).
  Lo scopo di questa combinazione è quello di valutare il contributo del singolo gene regolatore nell'indurre immunità protettiva sia di tipo cellulare che umorale (anticorpi neutralizzanti).
  Un secondo approccio che vuole mimare il vaccino basato sul virus vivo attenuato, considera invece la combinazione di molteplici proteine sia strutturali che regolatorie.
- Multi-HIV antigeni/epitopi [geni rev, tat, nef, gag (p17, p24), e più di 20 epitopi T delle proteine Pol, Proteasi ed Env di *clade* virali diverse (A,B,C, FGH).
- HIV vaccino basato su una combinazione multigenica (nef, rev, tat, gag, rt, env).

L'efficacia dei diversi antigeni che compongono i candidati vaccinali di AVIP, è stata dimostrata in modelli preclinici. Inoltre, per alcuni di questi antigeni (HIV Tat *clade* B, MVA-HIV Nef *clade* B, Multi-HIV antigeni/epitopi *clade* B, HIV multigene *clade* B) trial clinici sono stati già completati, o sono in corso (HIV deltaV2 Env *clade* B, Multi-HIV antigeni/epitopi *multiclade*, HIV multigene *clade* A,B,C), mentre per altri (HIV Tat + deltaV2 Env e HIV Nef + deltaV2 Env) i trial clinici inizieranno a breve.

L'analisi comparativa dei trial preclinici e clinici di fase I di questi candidati vaccinali permetterà la selezione di candidati vaccinali da valutare in trial clinici di fase II/III nell'ambito di una *partnership* tra Europa e Paesi in via di sviluppo (EDCTP).

Le attività del progetto AVIP sono le seguenti::

- Studi preclinici (topi, scimmie) per la selezione della migliore formulazione e protocollo vaccinale dei candidati da testare in trial clinici di fase I.
- Produzione in GMP degli antigeni vaccinali, valutazione della tossicità, preparazione del dossier per l'approvazione del uso sull'uomo.
- Esecuzione di trial clinici preventivi di fase I e follow-up.
- Esecuzione di trial clinici terapeutici di fase I e follow-up.
- Studi immunologici focalizzati al riconoscimento *cross-clade* dei candidati vaccinali di AVIP preparatori a futuri trial clinici di fase II/III da condurre nei Paesi in via di sviluppo.
- Utilizzo di *European Vaccine against AIDS (EVA) Programme – Centralised Facility for AIDS Reagents* (NIBSC, UK) come banca centralizzata che, attraverso la distribuzione di reagenti standardizzati, supporta tutte le attività di ricerca, sviluppo e dimostrazione di AVIP.

Tra gli scopi generali del progetto vi sono anche le attività di formazione e trasferimento tecnologico considerate come preparatorie per studi clinici di fase avanzata da condurre nel prossimo futuro in Europa e nei Paesi in via di sviluppo. Il Consorzio AVIP è costituito da 20 centri di ricerca di provata esperienza e professionalità appartenenti a diversi Paesi europei (Italia, Germania, Francia, Finlandia, Svezia, Regno Unito) e al Sudafrica.

Il progetto AVIP è coordinato dal CNAIDS, e finanziato dalla Comunità Europea (FP6).

Il Consorzio è governato da una *Steering Committee* che, a sua volta, si avvale di un *Advisory Board* e *Monitoring Committee*, i cui membri sono esperti internazionali. Inoltre,

l'AVIP pone particolare enfasi in programmi di educazione e ha creato l'"*AVIP International School*" a cui concorrono centri europei e sudafricani il cui compito principale è quello di educare giovani ricercatori e di armonizzare e standardizzare procedure e altri aspetti associati allo sviluppo di vaccini e alla conduzione di trial clinici.

L'AVIP sinergizza con le proprie risorse economiche e scientifiche con altri progetti nazionali e internazionali già esistenti quali: i) Azione concertata italiana per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS (ICAV), ii) Agenzia svedese per lo sviluppo e cooperazione (SAREC)/SIDA), iii) Programmi bilaterali con Paesi in via di sviluppo (Italia-Sudafrica, Italia-Uganda, Italia-Swaziland, Svezia-Tanzania, Regno Unito-Uganda), iv) Progetti e Network europei (HIVIS, VIAV, MUVAPRED, EAPN).

Resoconto attività 2008

Il progetto AVIP è continuato nel 200, come da programma, raggiungendo tutti gli obiettivi che si era prefissato (valutazione di immunogenicità ed efficacia di quattro diversi approcci vaccinali, sviluppo delle capacità cliniche e di laboratorio di siti in Sudafrica e in Swaziland per la conduzione di trial clinici con vaccini contro l'HIV/AIDS). In particolare, per alcune combinazioni vaccinali (HIV Tat *clade* B, MVA-HIV Nef *clade* B, Multi-HIV antigeni/epitopi *clade* B, HIV multigene *clade* B) trial clinici preventivi o terapeutici di fase I sono stati completati, (HIV ΔV2 Env *clade* B e C, Multi-HIV antigeni/epitopi *multiclade*, HIV multigene *clade* A,B,C).

Le seguenti attività del progetto AVIP sono state continuate o iniziate nel corso del 2008:

- Studi di immunogenicità ed efficacia in scimmie con proteine Tat e ΔV2 Env (*clade* B) infettate rettalemte con SHIV R5-tropico dopo vaccinazione. I risultati dello studio, volto ad individuare la migliore modalità e via di somministrazione del vaccino, sono in fase di valutazione.
- Standardizzazione di test, scambio di *Standard Operating Procedure* (SOP), al fine di migliorare il rilevamento delle risposte immuni, training inter-laborartorio di personale, trasferimento tecnologico.
- Produzione in GMP degli antigeni vaccinali, valutazione della tossicità, preparazione del dossier per l'approvazione dell'uso sull'uomo. È stato acquisito ΔV2 Env *clade* C *research grade* e GMP.
- Interazione di scimmie *cynomolgus* con SHIV-1157ipd3N4 di *clade* C al fine di sviluppare SHIV patogeni di *clade* C da utilizzare come virus *challenge*.
- Conduzione di studi virologici per l'identificazione di sottotipi di HIV immunologici focalizzati al riconoscimento *cross-clade* dei candidati vaccinali di AVIP ed epidemiologici, preparatori a futuri trial clinici di fase II/III da condurre nei Paesi in via di sviluppo (Sudafrica e Swaziland).
- Utilizzo della "*European Vaccine against AIDS (EVA) Programme – Centralised Facility for AIDS Reagents* (NIBSC, UK)" quale banca centralizzata di reagenti standardizzati.
- Inserimento delle attività AVIP nell'ambito del progetto EUROPRISE mirante alla creazione di un network europeo per lo sviluppo di vaccini contro HIV/AIDS.

L'insieme delle attività condotte tra il 2005-2008 nel contesto del progetto AVIP e del progetto MUVAPRED (in cui il CNAIDS partecipa quale partner) indica che la vaccinazione di scimmie *Cynomolgus* con le proteine Tat e ΔV2-Env di HIV-1 da sole e in combinazione, somministrate per via sistemica o mucosale, protegge dall'infezione con uno SHIV CCR5-tropico somministrato per via intrarettale. Sulla base di questi risultati, nel 2008 è stato presentato alla Commissione Europea il progetto AVIP-TEV, mirante alla conduzione di trial

terapeutici di fase I in Sudafrica con un vaccino basato sulla combinazione di Tat e ΔV2Env (*clade* C) di HIV-1.

Nel 2008, nell'ambito del progetto AVIP sono stati organizzati i seguenti congressi/workshop:

- *Report of the forth year of activity and planning for the next 18 months of the AVIP Program*, Urbino 13 e 14 marzo 2008.
- *5th AVIP Workshop on "Data specification spreadsheets, statistical analysis and presentations"*, Tampere (UK) 12 e 13 giugno 2008.
- *Advisory Board and Monitoring Committee meeting Franschhoek*, Cape Town (Sudafrica) 17 e 18 ottobre 2008.
- *AVIP Scientific meeting*, 18 e 19 ottobre 2008.

Attività programmata 2009

In considerazione dei risultati ottenuti, la Commissione Europea ha esteso il progetto fino al gennaio 2010. Le attività previste per il 2009 sono:

- Produzione GMP di Tat (*clade* B) e ΔV2 Env (*clade* C).
- Completamento della documentazione per l'approvazione del vaccino combinato per l'uso nell'uomo da parte delle Agenzie regolatorie.
- Completamento del follow-up dei trial clinici di fase I condotti con i singoli antigeni (Tat; ΔV2 Env; Nef).
- Follow-up delle scimmie inoculate con lo SHIV di *clade* C per la valutazione della sua patogenicità e preparazione degli stock virali per il *challenge* delle scimmie vaccinate con Tat *clade* B e DV2-Env *clade* C.
- Implementazione delle attività nei Paesi in via di sviluppo; quali gli studi volti a valutare la *cross*-reattività delle risposte immuni indotte dal vaccino Tat/ΔV2 Env verso i sottotipi virali presenti in questi Paesi.
- Deposito, circolazione e *testing* centralizzato dei reagenti sviluppati in AVIP, nello *European Vaccine against AIDS (EVA) Programme – Centralised Facility for AIDS Reagents* (NIBSC, UK).
- Implementazione delle SOP per la standardizzazione dei saggi e delle procedure per la conduzione dei trial e delle analisi di laboratorio, trasferimento di tecnologie, *training* e interscambio di personale tra i centri clinici e i laboratori centrali nei siti dei vari paesi coinvolti per garantire l'armonizzazione e gli standard di qualità GCP/cGLP (Buona Pratica Clinica, *Good Clinical Practice/current Good Laboratory Practice*) intra- e inter-centro.
- Implementazione delle attività relative alla sviluppo di vaccini efficaci contro HIV/AIDS nel quadro del network EUROPRISE.

Archivi sostanze e preparati pericolosi

Presso il CSC, viene svolta un'intensa attività nel campo delle sostanze e dei preparati chimici pericolosi. Nell'ambito di tali attività sono stati creati, e vengono regolarmente aggiornati, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Centro, che possono essere resi accessibili o a utenti selezionati (es. i Centri Antiveleni nazionali per l'Archivio Preparati), o a tutti i cittadini, quale contributo ad una migliore conoscenza sui prodotti chimici utilizzati sia in ambiente professionale che domestico, e in un'ottica di sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili e non confidenziali. L'Archivio Preparati Pericolosi è una banca dati informatizzata sui

preparati pericolosi in base a quanto stabilito dall'art. 10 del DL.vo n. 285 del luglio 1998 riguardante la classificazione, l'imballaggio e l'etichettatura dei preparati pericolosi; riporta le composizioni chimiche complete dei preparati pericolosi presenti sul mercato nazionale; poiché contiene informazioni confidenziali è accessibile solo ai Centri Antiveleni accreditati dal Ministero della Salute. Le aziende produttrici che immettono sul mercato nazionale preparati classificati come pericolosi devono produrre alcune informazioni rilevanti, compresa la composizioni chimica, all'Archivio Preparati che le registra. Queste informazioni sono molto utili per poter adottare le varie misure preventive o curative in caso di emergenza.

L'art. 9 della Legge del 23 dicembre 1978, n. 833 ha affidato all'ISS il compito di approntare e aggiornare periodicamente l'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC), corredato dalle caratteristiche chimiche, fisiche e tossicologiche necessarie per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nell'ambiente. Questa banca dati relazionale rappresenta per l'Amministrazione pubblica il punto di riferimento nazionale per la raccolta delle informazioni disponibili sulle sostanze chimiche di maggior rilievo.

L'Elenco delle Sostanze Classificate riporta la classificazione aggiornata di cui all'allegato I della Direttiva 67/548/CEE.

Il DL.vo 66/2000 stabilisce le norme per la protezione dei lavoratori da agenti cancerogeni. La norma fa riferimento non solo alle sostanze classificate come cancerogene dall'UE, in applicazione della direttiva 67/548/CEE, ma anche alle sostanze che, pur non essendo classificate ufficialmente, rientrano nei criteri di classificazione. Tale disposizione responsabilizza enormemente il datore di lavoro, affidandogli il compito di individuare se all'interno della propria azienda si realizzino le condizioni per l'applicazione del Titolo VII del DL.vo 626/1994. Il database, Banca Dati Cancerogeni, realizzato dall'ISS, rappresenta uno strumento utile a supporto di tale fase decisionale, riportando le varie classificazioni di cancerogenesi effettuate da organismi internazionali e nazionali, quali l'UE, lo IARC, il *Report on Carcinogens*, l'*US Environmental Protection Agency* e la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale.

La Banca Dati Bonifiche, realizzata in collaborazione con il Reparto "Suolo e Rifiuti" del Dipartimento Ambiente e con il Settore I – Informatica del SIDBAE, e di libero accesso sul sito dell'ISS, contiene i valori di riferimento proposti dall'ISS per sostanze di interesse nelle procedure di bonifica di siti contaminati (DL.vo 152/2006).

La Banca Dati Sensibilizzanti, realizzata in collaborazione con il CRIVIB e con il Settore I – Informatica del SIDBAE e di libero accesso sul sito dell'ISS, contiene informazioni su sostanze sensibilizzanti o potenzialmente tali.

Le sostanze chimiche o le miscele di più sostanze (preparati) devono essere classificate ed etichettate in base alla valutazione del pericolo connesso al loro uso secondo quanto stabilito dall'UE e recepito dalla normativa italiana in continuo aggiornamento. Il risultato è l'etichetta che deve essere apposta sui contenitori e le schede informative di sicurezza che devono essere fornite agli operatori specializzati.

Resoconto attività 2008

L'attività del 2008 della Banca Dati sui Preparati Pericolosi si può sintetizzare in tre punti:

- Attività di segretariato con la validazione di 194 nuove società registrate e consulenze, a mezzo e-mail, per un totale di 104 e 53 a mezzo fax 52. Non calcolabili sono le risposte telefoniche che giornalmente pervengono.
- Attività tecnico-informatica: è stata supportata con 242 risposte a mezzo e-mail. Innumerevole e non calcolata l'assistenza telefonica alle ditte.
- La consulenza specifica su problematiche prettamente di tipo chimico è stata supportata con 200 e-mail, oltre alla giornaliera assistenza telefonica.

Il lavoro di aggiornamento della Banca Dati Bonifiche ha portato all'inserimento di oltre 270 nuove entrate.

Il lavoro di aggiornamento della Banca Dati Cancerogeni ha portato all'inserimento di oltre 500 nuove entrate.

Il lavoro di aggiornamento della Banca Dati Sensibilizzanti ha portato all'inserimento di oltre 70 nuove entrate.

Attività programmata 2009

Per l'anno 2009 si prevede un notevole incremento delle attività in seguito alla pubblicazione del DPR 6 febbraio 2009, n. 21 relativo ai detergenti. Questo comporterà, da parte delle ditte, la dichiarazione anche di prodotti detergenti classificati come non pericolosi nonché la revisione di quelli già in commercio, secondo le modalità stabilite dal DPR. La banca dati è già aggiornata per accettare questo nuovo format di dichiarazione.

Proseguirà l'aggiornamento della Banca Dati Cancerogeni, della Banca Dati Sensibilizzanti e della Banca Dati Bonifiche anche in considerazione della pubblicazione del Regolamento 1272/2008 e dell'entrata in vigore, a decorrere dal primo giugno 2009 dell'Allegato XVII del Regolamento 1907/2006.

Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale

In questi ultimi anni, gli sviluppi delle ricerche nel campo dell'immunologia e delle biotecnologie hanno aperto nuovi orizzonti nel trattamento di pazienti oncologici mediante strategie innovative di vaccinazione antitumorale e di immunoterapia cellulare. L'importanza di promuovere l'immunoterapia clinica sperimentale come disciplina specifica è stata recentemente sottolineata in editoriali su prestigiose riviste internazionali, che ne hanno evidenziato le potenzialità di ricaduta sanitaria, suggerendo strategie e iniziative idonee a superare i limiti che attualmente ne ostacolano il pieno sviluppo. In Italia, nonostante i livelli di eccellenza della ricerca di base nel settore dell'immunologia e immunoterapia dei tumori, si registra un notevole ritardo nel trasferimento dei risultati della ricerca alla sperimentazione clinica. L'attivazione e la prosecuzione di un progetto speciale dell'ISS appaiono particolarmente opportune, non solo per colmare un vuoto di iniziative e coordinamento ispirati a finalità di promozione in questo importante settore della ricerca biomedica, ma anche sulla base dell'esperienza pregressa e delle prospettive della ricerca del gruppo proponente. Infatti, il gruppo possiede una lunga esperienza di ricerca sull'interferone (IFN) e altre citochine, che hanno negli anni portato all'avvio di studi clinici originali basati sul nuovo razionale di uso di IFN-alfa come adiuvante di vaccini. Il gruppo ha contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. Recentemente, partendo dalla valutazione dell'importanza di creare un centro pubblico di riferimento in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il gruppo ha portato avanti il progetto di costruzione e attivazione dell'"officina farmaceutica" FaBioCell, finalizzata alla preparazione di farmaci cellulari per sperimentazione clinica. Un'attività importante di questo progetto speciale consisterà nella preparazione in condizioni GMP di cellule e reagenti per sperimentazioni cliniche innovative soprattutto nel settore dell'immunoterapia dei tumori in

collaborazione con centri clinici. Altra attività del Centro sarà quella di sviluppare e coordinare ricerche tese: i) all'implementazione delle metodologie correnti per il monitoraggio immunologico dei pazienti nel contesto di studi clinici di immunoterapia; ii) allo sviluppo di nuove tecnologie basate sull'uso dei *microarray* finalizzate a monitorare e, possibilmente, predire la risposta clinica. Infine, un'altra importante attività di questo progetto speciale riguarderà l'attuazione di iniziative di promozione e implementazione del trasferimento della ricerca pre-clinica in sperimentazioni cliniche nel settore delle bioterapie nell'ambito di attività sia a livello nazionale (azioni di coordinamento relative ai programmi 2 e 3 del progetto "ISS per ACC" previsti dall'art. 3 del DM 21 luglio 2006) che internazionale (partecipazione alle fasi preparatorie per la costruzione delle infrastrutture europee di ricerca nel settore della biomedicina, con particolare riferimento a EATRIS e a ECRIN).

Resoconto attività 2008

- *Attività relative a FaBioCell*
  Attività propedeutiche all'autorizzazione del laboratorio GMP FaBioCell alla produzione di farmaci cellulari:
  - Sviluppo del Sistema di Qualità necessario alla gestione delle attività di produzione e controllo qualità.
  - Convalida dell'impianto di trattamento aria e della strumentazione.
  - Convalida del personale allo svolgimento di attività definite.
  - Sviluppo e convalida dei principali metodi di controllo qualità.
  - Sviluppo e convalida di metodi per la produzione di cellule da utilizzare in protocolli di immunoterapia (v. attività programmata 2009).

  Sono state completate le attività propedeutiche alla richiesta di ispezione all'autorità regolatoria competente (AIFA) per l'ottenimento dell'autorizzazione alla produzione di farmaci cellulari presso il laboratorio GMP FaBioCell.
  In particolare, è stata completata la convalida della struttura e delle apparecchiature, sono state sviluppate le procedure per la produzione su larga scala di cellule dendritiche (DC) differenziate in presenza di IFN alfa. La procedura è stata simulata per tre volte, come richiesto dalle GMP, utilizzando terreno per microrganismi (*Media Fill*) allo scopo di accertare eventuali punti critici del processo di produzione sterile. Sono state poi effettuate tre produzioni di DC a partire da prodotti di aferesi ottenuti da donatori sani. Le popolazioni cellulari ottenute al termine delle produzioni sono risultate conformi ai parametri prestabiliti in termini di purezza (>80%) e caratteristiche fenotipiche (CD83 > 10%, CD86 > 50%, CD80 > 80%, HLA-DR e HLA-ABC > 90%). Le cellule prodotte sono state inoltre controllate per la sterilità, assenza di micoplasmi e contenuto di endotossina. Tutti i test hanno dato risultati conformi alle specifiche prestabilite. I risultati delle convalide sono stati raccolti nel dossier da sottoporre all'autorità regolatoria (AIFA) per la valutazione dell'idoneità della struttura alla produzione di farmaci cellulari. Tale valutazione potrà essere rilasciata a seguito della visita ispettiva dell'AIFA. È stato inoltre sviluppato il protocollo per la separazione di cellule CD34+ da sangue periferico di donatori per l'utilizzo nei trapianti aploidentici e sono stati effettuati i *Media Fill* per la verifica della sterilità della procedura. La convalida del metodo sarà effettuata con modalità concomitante non essendo possibile utilizzare cellule di donatori sani per questo tipo di procedura.

- *Attività di ricerca clinica in studi coordinati dall'ISS nel settore dell'immunoterapia*
  Studio di fase I-II di trattamento combinato con dacarbazina e un vaccino peptidico con IFN-alfa in pazienti con melanoma in stadio II/IV (ISS – IFO Istituto Regina Elena –

Università di Roma "Tor Vergata"). Risultati: induzione di risposte immuni CD8+ melanoma-specifiche significativamente più elevate e di risposte cliniche nel gruppo dacarbazina + vaccino rispetto al gruppo vaccino da solo.

- *Attività di promozione e coordinamento a livello nazionale e internazionale*
  Progetto "Rete nazionale per studi clinici e di strutture GMP per le bioterapie dei tumori" (art. 3 DM 21 luglio 2006 – Programma Straordinario di Ricerca Oncologica 2006; Programma 2 "Integrazione delle attività di ricerca attraverso la costruzione di strutture e reti di collaborazione interistituzionali"). Iniziative di promozione di workshop su temi specifici e di coordinamento nel settore delle bioterapie antitumorali sono state intraprese nel 2008 anche nell'ambito della partecipazione dell'ISS alle attività del Network Italiano per le Bioterapie Antitumorali (NIBIT). Il Dipartimento BCN ha organizzato in ISS nei giorni 1-3 ottobre 2008 una importante conferenza internazionale sulla medicina traslazionale (*Needs and Challenges in Traslational Medicine: Filling the Gap between Basic Research and Clinical Applications*).

Attività programmata 2009

- *Attività relative a FaBioCell e a studi clinici collegati*
  Verrà completato lo sviluppo delle procedure per l'espansione su larga scala di cellule NK e di cellule T regolatorie. La convalida verrà effettuata mediante l'utilizzo di raccolte aferetiche ottenute da donatori sani. Scopo di queste procedure è l'ottenimento di prodotti cellulari compatibili con l'uso clinico da utilizzarsi in protocolli sperimentali per il controllo della malattia residua minima in pazienti con leucemia mieloide acuta (AML) o leucemia linfoide acuta (ALL). Tali studi, condotti in collaborazione con il Prof. R. Foà (Università Sapienza di Roma) sono in parte finanziati nell'ambito del Progetto Integrato Oncologia coordinato dall'ISS (PIO-ISS).
  Verranno eseguite purificazioni di cellule CD34+ da sangue periferico di donatori per l'espletamento di trapianti aploidentici. Tale modalità terapeutica è attualmente disponibile nell'area romana solo presso l'Ospedale Bambino Gesù e i pazienti vengono indirizzati a strutture di altre regioni in convenzione con la Regione Lazio. Questa attività può essere svolta anche prima del riconoscimento dell'idoneità da parte dell'AIFA in quanto non presenta caratteristiche di terapia cellulare. È stata a questo scopo iniziata l'attività di adeguamento della documentazione allo standard *Jacie*. L'accreditamento *Jacie*, come laboratorio di manipolazione, è indispensabile per la collaborazione con centri trapianti ospedalieri che sono i fruitori dell'attività stessa.
  È inoltre previsto l'avvio del primo studio clinico basato sull'inoculo intralesionale di IFN-DC dopo trattamento chemioterapico in pazienti oncologici mediante l'uso del prodotto cellulare già sviluppato durante il 2008 nella struttura FaBioCell. Il razionale alla base di tale approccio prevede che gli antigeni tumorali liberati a seguito dell'azione citotossica dell'agente chemioterapico vengano catturati dalle IFN-DC inoculate nella lesione, con conseguente induzione di risposta immune antitumorale (vaccinazione *in situ*). L'attuale fase di disegno dello studio clinico di fase I considera l'arruolamento di pazienti affetti dalle seguenti neoplasie: i) melanoma metastatico cutaneo (inoculo di IFN-DC nelle lesioni cutanee); ii) melanoma stadio III con metastasi nel linfonodo regionale in assenza di metastasi diffuse (inoculo di IFN-DC nel linfonodo); iii) carcinoma dell'ano recidivante; iv) carcinoma della cervice uterina (inoculo di IFN-DC nelle lesioni tumorali residuali dopo chirurgia); v) metastasi locali dei tumori della testa e del collo.

- *Attività di studi clinici coordinati dall'ISS nel settore dell'immunoterapia*
  È in fase di finalizzazione un protocollo clinico basato sull'uso di IFN-DC in pazienti con tumori metastatici che presentano metastasi epatiche, che saranno trattati con chemioterapia e vaccinazione intratumorale con IFN-DC stessa prodotte secondo la procedura sopra indicata nella struttura FaBioCell a partire da monociti.

- *Attività di promozione e coordinamento a livello nazionale (ISS per ACC) e internazionale*
  Si svilupperanno ulteriormente le attività relative al Progetto"Rete nazionale per studi clinici e di strutture GMP per le bioterapie dei tumori, attraverso organizzazione di workshop, corsi e meeting e mediante studi di convalida su aspetti specifici di produzione e controllo di prodotti medicinali per bioterapie, in collaborazione con gli IRCCS e altri istituti e centri a livello nazionale, anche in collaborazione con il NIBIT. Il Dipartimento BCN, anche attraverso il ruolo attivo di referenti dell'ISS appartenenti al Gruppo Interdipartimentale di Oncologia (GIO), coordinerà peraltro la gestione complessiva di altri programmi nel contesto del progetto "ISS per ACC" (art. 3 DM 21 luglio 2006), con particolare riferimento ai programmi 2 ("reti inter-instituzionali"), 3 ricerca traslazionale e trial clinici di fase I) e programma 4 (progetti internazionali con particolare riferimento a quelli europei).

- *Partecipazione ai progetti di fase preparatoria delle infrastrutture europee*
  - EATRIS (*European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*), *leadership* del WP8: *Regulatory issues relevant for a joint EATRIS infrastructure.*
  - ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*), *leadership* del WP4: *GMP facilities for biotherapy.*

- *Attività di ricerca principale nel settore dell'immunoterapia sperimentale*
  Saranno continuati diversi studi pre-clinici finalizzati allo sviluppo di nuove strategie di immunoterapia dei tumori.

Attività ispettiva ad officine farmaceutiche per la verifica delle Buone Pratiche di Fabbricazione delle specialità medicinali, delle materie prime e degli eccipienti ad uso farmaceutico

Come ripetutamente sottolineato nelle relazioni relative agli anni precedenti, la valutazione dei medicinali si effettua esaminando la qualità, la sicurezza d'uso e l'efficacia, tutti parametri che forniscono una indicazione globale sul medicinale stesso. In tale processo di valutazione sono coinvolti ovviamente l'AIFA e per numerosi aspetti l'ISS che, agendo in sinergia, assicurano sempre che i medicinali utilizzati siano sempre del massimo livello possibile. La valutazione avviene attraverso l'esame dettagliato della documentazione, compilata dal proponente secondo il formato attualmente in vigore che prevede cinque moduli distinti (di cui i moduli uno e due sono dedicati ad aspetti amministrativi e al sommario della documentazione, mentre i moduli tre, quattro e cinque sono dedicati alla parte di qualità, non clinica e clinica, rispettivamente). Tuttavia, non meno importante per una corretta valutazione del medicinale è l'analisi delle condizioni in cui il medicinale stesso è prodotto, condizioni che devono corrispondere a quanto stabilito in una serie di normative che definiscono le GMP. Il rispetto di

tali condizioni è valutabile esclusivamente attraverso visite ispettive o ispezioni alle Officine Farmaceutiche produttrici, effettuato da personale adeguatamente addestrato per lo specifico settore. In tale ambito ispettivo, un aspetto fondamentale è rappresentato dalla armonizzazione delle attività dei vari Ispettori nei vari Paesi europei e non, e per questo motivo all'inizio del 2000 si è concretizzato sempre più nei dettagli un processo di armonizzazione in ambito europeo e tra Europa e Canada, Europa e Giappone, Europa e *Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) e Italia e WHO, anche secondo quanto stabilito dalle Procedura di Mutuo Riconoscimento delle Attività Ispettive definita in sede internazionale. Come già detto nei precedenti anni, in questa Procedura di Mutuo Riconoscimento è stato ovviamente coinvolta sia l'AIFA sia una parte dell'Istituto come struttura che ha fornito e fornisce supporto analitico all'AIFA stessa ma anche per il fatto di fornire personale attivamente coinvolto nella effettuazione delle ispezioni stesse. L'insieme delle strutture di AIFA, Istituto e anche dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (entrambi questi ultimi legati all'AIFA da specifici accordi di collaborazione) svolge attività ispettiva sotto il coordinamento e la responsabilità dell'AIFA, al fine di valutare la conformità alle GMP. L'accordo di collaborazione instaurato tra Istituto e l'allora Ministero della Sanità è stato quindi rinnovato con l'AIFA e focalizzato sempre meglio nel tempo, oltre che sulla effettuazione di un certo numero di ispezioni, anche su alcuni altri aspetti fondamentali quali quello legato all'ulteriore sviluppo di un Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ), in grado di gestire tutte le attività dell'Ispettorato, che inizialmente a carico dell'Istituto è poi stato integrato nel Sistema di Qualità dell'AIFA. Tra i vari compiti che ora sono da sottolineare e che costituiscono un aspetto importante dell'accordo di collaborazione, anche di recente rinnovato, occorre segnalare la effettuazione di Audit Interni all'Ufficio Ispezioni GMP dell'AIFA, svolti da personale dell'ISS, in particolare successivamente al 2006, da quando l'AIFA si è dotata di un proprio Sistema di Assicurazione della Qualità. Inoltre, scopo dell'accordo di collaborazione sin dall'inizio era anche quello di reclutare nuovi Ispettori attingendo alle risorse di personale dell'Istituto e di continuare a formare gli Ispettori già arruolati e qualificati per questa attività. L'area inizialmente coperta dalle attività relative all'accordo di collaborazione era quella delle ispezioni ad Officine farmaceutiche produttrici di medicinali, ma successivamente sono state incluse nelle attività anche le visite ispettive ad Officine produttrici di Materie Prime Farmacologicamente Attive (API), con ulteriore reclutamento di un certo numero di Ispettori da personale interno all'Istituto e loro formazione tecnica mediante corsi di vario livello interni ed esterni all'Istituto.

Resoconto attività 2008

L'attività relativa alla valutazione della qualità, sicurezza d'uso e l'efficacia dei medicinali viene condotta dall'AIFA e dall'ISS che operano integrando competenze e responsabilità. Nell'ambito delle varie possibilità disponibili per valutare i medicinali, di grande importanza è l'analisi delle condizioni di produzione del farmaco stesso, che devono essere rispondenti a quanto prescritto dalle GMP. Le ispezioni sono condotte da Ispettori dell'AIFA o/e dell'Istituto, opportunamente addestrati e coadiuvati da esperti a seconda delle varie tipologie del farmaco stesso.

Come riportato nella precedente relazione relativa all'anno 2007, il Progetto trae origine dalle attività che si sono rese necessarie nell'ambito del processo definito di "Mutuo riconoscimento delle attività ispettive" tra Unione Europea e vari altri Paesi, processo in cui è stato coinvolto sia il Ministero della Salute, responsabile delle attività ispettive, che l'ISS. L'impegno dell'Istituto è stato già determinante nel 2002, anno in cui è di fatto avvenuto il riconoscimento formale delle attività ispettive e di supporto analitico. Tale riconoscimento è stato in parte legato allo sviluppo per il Ministero, da parte dell'Istituto, di un Sistema di

Assicurazione della Qualità che ha consentito di dare valenza formale a tutti quei processi di fatto già soddisfacenti da un punto di vista sostanziale. L'istituzione di una struttura di SAQ per l'Ispettorato nell'ambito dell'Istituto, con Manuale della Qualità e procedure valide, ha consentito di fatto il conseguimento di una completa equivalenza con i requisiti imposti dall'Unione Europea e dal Canada nell'ambito del processo allora in atto.

L'impegno dell'Istituto a supporto delle attività ispettive si è focalizzato nel 2003 sulla messa a regime di tutte le attività, processo che è stato già descritto nelle precedenti relazioni relative appunto al 2004, 2005, 2006 e 2007. Nell'ambito del 2008, il Progetto prevedeva il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo stesso e avviate/sviluppate con successo negli anni precedenti. In particolare, è stata mantenuta una costante capacità di condurre ispezioni con gli esperti e gli ispettori a tempo parziale dell'Istituto. In totale, per il 2008 sono state effettuate 28 ispezioni ad Officine che producono Specialità Medicinali e dieci ispezioni ad Officine produttrici di API, per un totale di 38 ispezioni, ciascuna di durata da due (per le ispezioni di follow-up) a cinque giorni (per le ispezioni di revisione generale), con una media di circa quattro giorni. Il numero di ispezioni non è stato più elevato in particolare per problemi legati ad un flusso non continuo dei fondi in alcuni periodi dell'anno, con conseguente perdita di programmazione nel corso dell'anno stesso.

Nel 2008 è stato, inoltre, ulteriormente definito il passaggio di consegne dall'Istituto all'AIFA del coordinamento del Sistema di Assicurazione della Qualità. Tale passaggio di consegne, previsto sin dal primo accordo di collaborazione, contempla che il Responsabile dell'Assicurazione della Qualità dell'Istituto per tale attività rimanga responsabile solamente della effettuazione degli Audit dell'intero Sistema Ispettivo relativo alle specialità medicinali, affiancando il Responsabile dell'intero Sistema di Assicurazione della Qualità dell'AIFA.

È stato inoltre sostanzialmente rispettato per il 2008 il programma di Audit interni, a continuazione di quello definito e svolto negli anni precedenti, anche al fine di continuare ad identificare specifici punti che possano richiedere revisione e ottimizzazione.

Attività programmata 2009

Nell'ambito del 2009 l'accordo, già siglato nel novembre 2008, prevede il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo di collaborazione stesso e avviate/sviluppate con successo nel 2003, 2004, 2005, 2006 e 2007. In particolare, ci si propone di mantenere una costante capacità di condurre ispezioni ad Officine che producono Specialità Medicinali o API con gli esperti e gli ispettori a tempo parziale dell'Istituto,che nel corso del 2008 sono leggermente aumentati di numero.

Verrà continuata la programmazione della formazione degli ispettori senior, junior e degli osservatori, utilizzando prevalentemente corsi monotematici ad alta specializzazione offerti da varie strutture esterne qualificate. Anche l'Associazione Farmaceutica Italiana (AFI) verrà nuovamente coinvolta nel processo di formazione degli ispettori in un contesto di grande collaborazione e di grande maturità. In particolare continuerà la formazione attraverso workshop, giornate di formazione e momenti di scambio culturale sempre più con l'obiettivo finale di armonizzare al massimo livello possibile il comportamento dei vari ispettori, aspetto che richiede un continuo e costante lavoro per mantenere i risultati conseguiti e cercare di elevare sempre di più le capacità gestionali dell'ispettore stesso.

È inoltre ovviamente previsto anche per il 2009 un programma di Audit interni a continuazione di quello definito e svolto nel 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 e 2008, in base a quanto stabilito dal SAQ in vigore e in accordo con il Responsabile dell'Assicurazione della Qualità dell'AIFA. Da sottolineare che per il 2009 il nuovo accordo di collaborazione posto in vigore, a far data dal novembre 2008 per la durata di un anno, prevede per il 2009

l'effettuazione di 80 ispezioni, 40 di Officine che producono Medicinali e 40 che producono API. Si ritiene che tal obiettivo sia raggiungibile nei tempi previsti.

Da sottolineare che con la creazione del CRIVIB nel corso del 2008, l'ultimo accordo di collaborazione ha incluso specificamente una sezione dedicata all'attività differente dal coordinamento ispettivo che il CRIVIB stesso svolge per l'AIFA. In particolare, tranne l'attività analitica di *batch release* che il Centro svolge e per il quale le ditte sono soggette a versamento di una tariffa all'Istituto, tutte le rimanenti attività svolte per l'AIFA, quali ad esempio quelle di valutazione di dossier e di sorveglianza post marketing dei medicinali, prevedono ora un finanziamento da parte dell'AIFA ben definito per tali scopi. Tale parte di attività, quantizzata anche in termini di numero e tipologia, costituirà un impegno comunque non nuovo visto che il CRIVIB ora, e il Gruppo di Lavoro sugli Immunobiologici (IBL) – MIPI prima, ha da sempre svolto tale attività a livello elevato ma solo ora riconosciuto anche per quanto riguarda l'aspetto formale in un accordo anche di natura finanziaria. Questa parte del progetto costituirà un finanziamento importante per il 2009 che consentirà un consolidamento di molte attività del CRIVIB con particolare riguardo a quelle relative alla collaborazione con l'AIFA.

Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

La sperimentazione clinica di fase I è volta a stabilire il profilo di tollerabilità e quello farmacocinetico/metabolico di un prodotto medicinale e talvolta, nei casi di impiego sui malati, anche alcuni parametri di efficacia. Al fine di eseguire tale sperimentazione in condizioni di sicurezza per i soggetti da arruolare è necessaria una corretta interpretazione dei risultati della sperimentazione preclinica.

La valutazione di questi risultati, ai fini della definizione degli effetti tossici e farmacodinamici sull'uomo, è un'attività di "eccellenza" in campo regolatorio, per la quale è necessario coinvolgere esperti con elevata competenza in particolari settori (qualità, farmacologia e tossicologia previsionale) e consolidata esperienza nella valutazione dei farmaci ai fini regolatori.

Così la normativa italiana, sin dal 1973 (Legge 519/1973), ha previsto la formulazione di un parere dell'ISS prima di avviare la sperimentazione clinica di fase I in Italia.

Il DL.vo n. 211 del 24 giugno 2003 ha poi rafforzato tale concetto, stabilendo che l'Istituto è l'autorità competente per l'autorizzazione della sperimentazione clinica con farmaci di nuova istituzione (cioè che vengono utilizzati per la prima volta nell'uomo). L'Istituto, che si avvale per questa attività di un'apposita Commissione (Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I), diventa così l'organismo che autorizza la sperimentazione clinica.

Nel corso del 2008, l'attività della Commissione è stata resa molto più gravosa dall'entrata in vigore di due nuove norme. Il DL.vo n. 200 del 6 novembre 2007 ha stabilito che l'ISS rappresenta l'autorità competente per tutte le sperimentazioni cliniche di fase I, e non più solo per quelle riguardanti i prodotti farmaceutici di nuova istituzione come previsto dalla precedente normativa. Anche l'entrata in vigore del DM 21 dicembre 2007 ha introdotto delle novità molto importanti in termini di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche. Tale decreto, in particolare, ha stabilito delle nuove modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'autorità competente, introducendo l'obbligatorietà dell'inserimento delle domande nell'osservatorio della sperimentazione clinica attivo presso l'AIFA. Questo nuovo decreto ha comportato nuovi obblighi e nuove responsabilità anche per la segreteria della Commissione per la fase I.

Negli ultimi anni, con la selezione di farmaci prodotti con le nuove tecnologie, il processo di valutazione delle domande è divenuto più complesso. Così, per facilitare i potenziali utenti nella preparazione del dossier, l'Istituto ha avviato un programma di audizioni *pre-submission* con i loro esperti, per una discussione preliminare della qualità e della validità dei risultati ottenuti negli studi preclinici.

Con queste iniziative e altre similari, l'Istituto svolgerà un ruolo che avrà importanti ricadute sullo sviluppo della ricerca clinica in Italia e, più indirettamente, sulla cultura del farmaco nella classe medica.

Resoconto attività 2008

Nell'aprile 2008 il mandato della Commissione 2005-2008 è scaduto, e nel successivo mese di luglio è stata nominata una nuova Commissione, che nel corso del 2008 si è riunita nove volte, e si sono svolte altre due riunioni tramite audioconferenza.

Nell'arco dell'anno sono state ricevute 46 domande di autorizzazione. Il notevole aumento del carico di lavoro ha comportato la necessità di potenziare la segreteria tecnico-scientifica, che attualmente si avvale del supporto (a tempo parziale) di cinque esperti. Negli ultimi mesi dell'anno è stata inoltre acquisita la collaborazione di un'ulteriore unità di personale nelle segreteria amministrativa. Tutto il suddetto personale appartiene al dipartimento del Farmaco.

Il tempo medio effettivo di valutazione delle domande è stato di 38 giorni. Questo dato, che conferma il trend positivo già notato negli ultimi due anni, dimostra che i tempi di istruttoria previsti dalla normativa (30, 60 o 90 giorni a seconda della tipologia dei prodotti e/o delle indicazioni terapeutiche proposte) sono attualmente rispettati.

Come già osservato nell'anno precedente, nella maggior parte dei casi le domande di autorizzazione erano di provenienza industriale.

Le richieste provenienti da istituzioni di ricerca hanno riguardato, come negli anni passati, studi pilota monocentrici per la verifica di ipotesi terapeutiche innovative messe a punto dai ricercatori. Rispetto agli anni precedenti, tali richieste hanno subito un notevole calo, probabilmente anche a causa del sistematico richiamo, da parte della Commissione, all'osservanza delle norme di buona fabbricazione.

Il programma di *Scientific Advice* continua a richiamare un notevole interesse fra i ricercatori delle istituzioni pubbliche e private. Tale programma dovrebbe essere ulteriormente potenziato, prevedendo anche l'utilizzo di teleconferenze con proponenti sia italiani che stranieri.

Attività programmata 2009

Oltre alla normale routine di valutazione delle domande di sperimentazione clinica di fase I in Italia, si proseguirà con il programma di approfondimento di temi specifici di natura tecnica che via via saranno identificati (è già programmato l'incontro per approfondire la sicurezza degli anticorpi monoclonali approvati dalla Commissione).

Dato il notevole aumento del carico di lavoro, nel corso del 2009 si prevede di mettere in atto un programma di formazione per reclutare nuovi esperti.

L'attività relativa alla gestione della banca dati di terapia genica e cellulare somatica dovrà essere inoltre completamente riorganizzata.

Inoltre, la Commissione continuerà le consultazioni con le parti interessate, al fine di approntare un progetto condiviso con il mondo della ricerca e quello industriale che consenta di potenziare la sperimentazione di fase I nel nostro Paese, anche attraverso la messa in atto di attività formative e l'individuazione di opportuni incentivi. Laddove si riterrà opportuno, saranno avviate iniziative per stimolare l'interesse dei ricercatori e dell'industria (migliorare la comunicazione), facilitare i proponenti nella presentazione delle domande (miglioramento del

sito web di consultazione, programma di audizioni *pre-submission*) e per rendere più efficiente l'attività istruttoria senza modificare il contenuto scientifico.

È inoltre in corso di attuazione l'arricchimento del sito, con l'inserimento di sezioni anche in lingua inglese.

Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia

La natura dell'agente trasmissibile delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) non è stata ancora definita con chiarezza, è invece riconosciuta l'esistenza di differenti ceppi infettanti distinguibili per le diverse caratteristiche cliniche, neuropatologiche e biochimiche della malattia nell'ospite.

La descrizione della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), causata dall'agente responsabile della BSE ha reso fondamentale (per la ricerca come per la sorveglianza) la caratterizzazione dei ceppi di EST circolanti nei Paesi dell'UE. La necessità di condurre tali studi, è rafforzata dal timore che la BSE possa essersi diffusa, anche alla popolazione ovi-caprina venendo a rappresentare un'ulteriore fonte di rischio per l'uomo (*Opinion on "pre-emptive risk assessment should BSE in small ruminants be found under domestic conditions", Scientific Steering Committee (SSC)*, 8-9 febbraio 2001). La caratterizzazione dei ceppi umani permetterebbe di identificare quali tra le forme umane, originano come zoonosi. L'UE ha sottolineato la necessità di condurre studi di caratterizzazione dei ceppi di EST in numerosi documenti ufficiali (*Opinion on "The criteria for diagnosis of clinical and pre-clinical TSE disease in sheep and for differential biochemical diagnosis of TSE agent strains"*, SSC (Regolamento CE n.999/2001; SSC), 13-14 aprile 2000; *Opinion on "The use of non-human primate models for human TSEs"*, SSC, 6-7 settembre 2001). È stata inoltre da poco descritta nel nostro Paese una forma clinicopatologica sinora ignota di encefalopatia spongiforme bovina chiamata BASE, probabilmente causata da un ceppo differente da quello della BSE il cui spettro d'ospite è ancora da verificare.

Considerando il ruolo di primo piano svolto dall'ISS nell'ambito della sorveglianza e della ricerca sulle EST, si ritiene opportuno che presso l'ISS venga attivato un idoneo programma di caratterizzazione dei ceppi di EST umane e animali circolanti sul territorio nazionale. Tale programma si avvarrà della collaborazione delle strutture dell'SSN (IZS, Centro di referenza per le Encefalopatie Animali dell'IZS di Torino) coinvolte nella sorveglianza su questo gruppo di malattie.

A causa della natura incerta di questi agenti, i protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su differenti linee murine in seguito all'inoculazione di omogenato cerebrale ottenuto da casi di EST. Il protocollo di caratterizzazione su topo, per quanto lungo e laborioso, è l'unico che abbia un riconoscimento univoco da parte della comunità scientifica. Accanto a questo metodo, si prevede di utilizzare un secondo sistema più rapido, ma non ancora validato, basato sulla identificazione del *pattern* di mobilità elettroforetica della proteina prionica patologica e sullo studio del rapporto quantitativo tra le tre forme di glicosilazione della proteina (di-, mono-, de-glicosilata).

Lo studio si svolgerà in due parti. Verrà innanzitutto approfondita la caratterizzazione di inoculi umani e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi nello stesso ceppo ospite. Questo consentirà di stabilizzare i ceppi adattati e di creare dei modelli di riferimento delle EST più diffuse in Italia.

Nella seconda fase del progetto si prevede l'inoculazione in topi di materiale cerebrale infetto proveniente da soggetti affetti da diverse forme di malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) (passaggio primario) con presentazione clinica (età all'esordio, durata della malattia, segni clinici), neuropatologica (distribuzione e tipologia delle lesioni spongiotiche e tipologia degli accumuli di amiloide) e/o biochimica (pattern elettroforetico) atipica rispetto alle forme più comuni. Queste forme atipiche di MCJ potrebbero derivare da forme di EST animali e presentare un ignoto potenziale di trasmissibilità e inattese caratteristiche biologiche che sarebbe estremamente importante poter identificare. L'inoculazione in parallelo di forme umani e animali di EST atipiche può aiutare a comprendere l'esistenza di similitudini tra i ceppi ed eventualmente a stabilire relazione causali tra essi.

Questo studio consentirà pertanto di valutare l'eventuale circolazione di ceppi potenzialmente dotati di maggiore rischio di trasmissibilità inter-umana, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi di queste malattie e, di conseguenza, la loro classificazione. L'integrazione dei dati ottenuti dalla caratterizzazione dei ceppi di EST in ambito umano e veterinario garantirebbe un importante valore aggiunto all'attività svolta dall'ISS in questo campo. Nel campo delle EST animali, l'acquisizione di adeguate conoscenze sui ceppi circolanti nel patrimonio zootecnico nazionale consentirà di verificare se l'agente della BSE si stia diffondendo nel patrimonio ovi-caprino italiano e di porre le basi per future strategie di controllo ed eradicazione. Tale attività avrà inoltre importanti implicazioni di ordine economico, considerando che dalla qualifica sanitaria di ogni Paese dell'UE (ma anche di molti Paesi terzi), rispetto alle EST animali, dipende il futuro degli scambi commerciali dei prodotti di origine animale (Regolamento CE 999/2001).

Resoconto attività 2008

Nel 2008 sono proseguiti gli studi di trasmissione e caratterizzazione delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane con lo scopo di valutare la variabilità delle EST umane e di confrontarla con i ceppi animali circolanti.

Tutti gli animali inoculati nel 2006 con i passaggi primari e secondari sono stati sacrificati quando non erano più in grado di bere e nutrirsi autonomamente.

L'analisi statistica ANOVA dei tempi intercorsi tra inoculazione e sacrificio non ha mostrato differenze tra i gruppi inoculati con il terzo passaggio, mentre ha prodotto risultati statisticamente significativi tra il gruppo inoculato con il primo passaggio MM2 e i gruppi inoculati con il primo passaggio MV2 e VV2.

L'intervallo inoculazione-sacrificio di tutti questi gruppi è risultato più corto nei confronti del passaggio precedente e suggerisce un adattamento del ceppo al topo. Resta da determinare se questa accelerazione indichi una maggiore velocità di replicazione o una maggiore patogenicità del ceppo.

La ricerca della proteina patologica PrPres mediante *Western blot* e l'esame neuropatologico sono stati eseguiti solo in alcuni campioni. Sono risultati positivi uno su due animali inoculati con la CJD genetica E200K e sette animali inoculati con il caso MM2.

Questi dati indicano che il ceppo MM2 è distinto dagli altri ceppi umani, osservazione che è in accordo con i dati pubblicati dal nostro gruppo sulla trasmissione dei ceppi umani alle arvicole rossastre (Nonno *et al.* Efficient transmission and characterization of Creutzfeldt-Jakob disease strains in bank voles. *PloS Pathog* 2006;2(2):e12).

Oltre a produrre questi risultati abbiamo effettuato nei topi C3H la trasmissione terziaria di un caso di malattia di Creutzfelt-Jakob sporadica associata al glicotipo molecolari VV1/2.

Abbiamo inoltre inoculato alcuni casi umani atipici e casi di EST bovina (BSE e BASE) in topi transgenici portatori dei geni umani della PrP al posto dei geni murini endogeni della PrP.

Attività programmata 2009

Durante questo anno, oltre a concludere le analisi biochimiche e istologiche sugli animali sacrificati, sarà necessario seguire l'evoluzione clinica nei topi CH3 del tipo VV1/2 e di tutta una serie di inoculazioni di casi umani atipici e di casi di EST animali in topi transgenici portatori dei geni umani della PrP al posto dei geni murini endogeni della PrP.

L'attività programmata per questo anno, inoltre, sarà rappresentata dall'inoculazione primaria nei topi trasgenici del ceppo umano di GSS legato alla mutazione P102L e dal confronto dei profili istolesivi ottenuti per tutti i ceppi già trasmessi sia tra di loro che con quelli già riportati in letteratura.

Controllo dei dispositivi medici

I dispositivi medici, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono ad una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse dipendenti dall'utilizzo sul paziente e dalla destinazione d'uso data dal fabbricante. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita, quindi, di un'attenta attività di controllo sia per valutarne preventivamente la sicurezza e l'efficacia, sia per evitare o valutare possibili effetti avversi durante l'utilizzo dopo l'immissione sul mercato.

L'ISS, nell'ambito del Dipartimento TES svolge costantemente un'impegnativa attività di controllo, sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici, che comporta la preparazione e la gestione di esperti per la valutazione sia dei siti di produzione ai fini della garanzia di qualità sia dei prodotti ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee.

Resoconto attività 2008

L'attività svolta, che ha come oggetto i dispositivi medici e in particolare i dispostivi medici impiantabili critici ha riguardato:

- Prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di dispositivi medici.
  Nel corso del 2008 sono stati emessi 100 certificati di tipo e 79 certificati dei sistemi di assicurazione di qualità che attestano la rispondenza dei prodotti ai requisiti essenziali previsti dall'allegato I delle direttive Europee 90/385/CEE e 93/42/CEE.
- Valutazione dei rischi connessi con l'uso dei dispositivi medici.
  Tale attività è stata essenzialmente di consulenza (pareri, risposte a interrogazioni parlamentari, ecc.) verso il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, il Consiglio Superiore di Sanità (CSS), le Regioni e in generale tutti gli organismi dell'SSN. Nel corso del 2008 sono stati emessi sei pareri.
- Controllo sui dispositivi medici prelevati dai Nuclei Antisofisticazioni e Sanità dell'Arma dei Carabinieri (NAS) sul territorio nazionale.
  Su richiesta del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, viene svolta attività di verifica della rispondenza alle norme e/o ai requisiti essenziali di dispositivi medici prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi *ad hoc*. Nel corso del 2008 sono state evase dieci pratiche NAS.
- Attività di supporto al rilascio del marchio CE sui dispositivi medici.
  Questa attività prevede ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte produttrici di *Medical Device* e attività di elaborazione di normative in ambito comunitario. Sono state eseguite nel corso del 2008 sette ispezioni mediamente di tre giorni, un incontro

presso il Comitato Elettrotecnico Italiano (CEI) di Milano della durata di un giorno e due incontri presso il *Comité Européen de Normalisation Electrotechnique* (CENELEC), uno a Roma, e uno a Stoccarda della durata di tre giorni ciascuno.

Attività programmata 2009

Nel corso del 2009 continuerà l'attività di certificazione dei dispositivi medici che al solito prevede sia prove tecniche di laboratorio sui prodotti, che ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalla ditte costruttrici. Inoltre verrà incrementata la valutazione dei rischi connessi con l'utilizzo dei dispositivi medici. Tale valutazione riguarderà: l'esame di protocolli di sperimentazione clinica di dispositivi medici innovativi, l'esame di report di incidenti o quasi incidenti sui dispositivi medici; l'esame di pratiche riguardanti problematiche sui dispostivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS alla Commissione Unica sui Dispositivi medici e al CSS, e infine la consulenza in termini di pareri alle Regioni e in generale a tutti gli organi dell'SSN.

Proseguirà l'attività di partecipazione a commissioni tecniche e gruppi di lavoro sia in ambito nazionale che internazionale al fine di seguire direttamente l'elaborazione di normative e norme in ambito comunitario relative ai dispositivi medici che dovranno successivamente essere controllati.

Elaborazione di un modello per l'istituzione del Registro Nazionale degli interventi di protesi d'anca

Come più volte sottolineato da esponenti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, esiste la necessità di istituire un Registro Nazionale degli impianti protesici ortopedici considerando che ogni anno vengono effettuati circa 140.000 interventi, 87.000 dei quali relativi all'anca. Tale esigenza, testimoniata anche a livello internazionale, emerge a fronte delle richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing, al *technology assessment*, alla valutazione costo-efficacia.

L'ISS dal 2002 è stato coinvolto in progetti inerenti questa tematica nei suoi vari aspetti: Realizzazione del Registro, Valutazione dell'esito, Valutazione costo-efficacia

Dal 2006 il Ministero della Salute (DG Farmaco e Dispositivi Medici) ha supportato questa attività attivando tre accordi di collaborazione:

- Studio preliminare ed elaborazione di un modello di Registro nazionale degli interventi di sostituzione protesica dell'anca. Accordo di collaborazione Ministero della Salute / ISS (DG Farmaco e Dispositivi medici) 2006-2007.
- Studio per l'avvio delle attività preliminari alla realizzazione del Registro nazionale degli impianti di protesi di anca. Accordo di collaborazione Ministero della Salute / ISS (DG Farmaco e Dispositivi medici) 2007-2009.
- Proseguimento delle attività inerenti l'implementazione del flusso informativo in tema di protesi di anca. Arruolamento di ulteriori cinque Regioni. Accordo di collaborazione Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali / ISS (DG Farmaco e Dispositivi medici) 2008-2010.

In assenza di un Registro nazionale degli impianti protesici ortopedici e di iniziative di enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato stimolato ad assumere questa responsabilità da parte di rappresentanti regionali che lo ritengono più idoneo di enti privati ad assumere questo ruolo.

Il presente progetto, inserito nel piano triennale 2009-2011, scaturisce e costituisce il naturale proseguimento delle attività svolte nei progetti in cui l'ISS è stato coinvolto negli

ultimi anni. È stata evidenziata la presenza di un forte interesse per l'iniziativa da parte di tutte le Regioni e Province autonome italiane, che sono favorevoli alla realizzazione di un Registro nazionale visto come coordinamento di Registri regionali in cui l'ISS, per il suo ruolo di *super partes* e per l'esperienza maturata nel settore negli ultimi anni, assuma il coordinamento dell'iniziativa.

Tutte le Società scientifiche coinvolte hanno dichiarato di fornire il proprio supporto all'iniziativa. È stato stabilito un rapporto di collaborazione con la Commissione Unica sui Dispositivi medici.

Elementi fondamentali per lo studio sono l'accordo di tutte le Regioni ad avviare una raccolta dati sistematica basata sull'uso delle SDO integrate da alcune informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo per ovviare alla bassa *compliance* tra gli interventi registrati e quelli effettuati se la raccolta è volontaria e sono utilizzate schede cliniche dettagliate, la disponibilità delle Società scientifiche del settore a divulgare e sostenere l'iniziativa nella comunità degli ortopedici, il riconoscimento da parte del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (DG Farmaco e Dispositivi medici) della validità del Registro come strumento per il controllo dei dispositivi impiantati all'interno dell'SSN.

Sebbene il Registro permetta di rilevare i fallimenti degli impianti in quanto il paziente deve necessariamente subire un intervento di revisione, risulta comunque indispensabile mettere a punto anche metodiche che consentano di valutare l'esito a breve in quanto la vita media di un dispositivo *in vivo* è di circa dieci anni. In questo ambito vi è evidenza che la variabile di esito più sintetica e significativa sia la misura della qualità della vita.

Lo studio, che trae risorse da più linee di ricerca, si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di Registri regionali basato sull'utilizzo di flussi informativi correnti con il coordinamento dell'ISS e il coinvolgimento della Commissione Unica sui Dispositivi medici, società scientifiche e aziende. Si è partiti dall'inclusione delle tre Regioni che attualmente dispongono di un Registro (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia) sperimentando la raccolta dati basata sull'utilizzo di flussi informativi correnti integrati da informazioni aggiuntive e, successivamente e progressivamente, si arruoleranno le altre Regioni. Verranno inoltre studiate metodologie per effettuare una valutazione sistematica dell'esito dell'intervento a breve e medio termine basata su misure della qualità della vita.

Resoconto attività 2008

È stata completata l'analisi della mobilità interregionale. I risultati sono stati pubblicati sul Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia (*GIOT* 2008;34:129-34). In collaborazione con il SIDBAE sono state svolte le seguenti attività: completamento del confronto dei tracciati record disponibili nelle tre Regioni partecipanti; definizione di una prima versione del tracciato record minimo comune che è stato testato nel corso della prima fase di sperimentazione del flusso di raccolta dati. In collaborazione con l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR) del Friuli-Venezia Giulia, nel corso della prima fase è stato provato il *record linkage* tra i dati raccolti dalle Regioni e il database CIVAB e il Repertorio nazionale dei DM. È stato costituito il gruppo di lavoro a supporto delle attività del progetto. Il 28/05/2008 è stato istituito da parte del Presidente dell'ISS il Comitato Scientifico con funzioni di supervisione tecnico-scientifica. È continuata la collaborazione con l'EAR anche nell'ambito del progetto europeo EUPHORIC (*EUropean Public Health Outcome Research and Indicators Collection – Grant Agreement* 2003134. Membri del gruppo di lavoro hanno partecipato al gruppo PROmote nell'ambito delle analisi delle metodologie disponibili per effettuare valutazioni dell'esito basate sulla misura della qualità della vita (*Patient Reported Outcomes,* PRO). È stata avviata una collaborazione con l'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS). È stata avviata l'organizzazione del sito web del progetto che verrà incluso nella sezione "Registri nazionali" del sito dell'ISS.

Attività programmata 2009

In collaborazione con il SIDBAE, avvio della seconda fase di sperimentazione del flusso informativo nelle tre Regioni partecipanti. Arruolamento di altre cinque Regioni e avvio della sperimentazione del flusso informativo. In collaborazione con l'ASSR della Regione Friuli-Venezia Giulia, avvio della seconda fase di sperimentazione per il *record linkage* con il Repertorio Nazionale dei DM e utilizzo della classificazione nazionale dei DM (CND). Integrazione nei gruppi di lavoro e nel Comitato scientifico dei referenti delle nuove Regioni arruolate. Organizzazione di attività formative in collaborazione con le Regioni partecipanti allo studio. Collaborazione con l'EAR anche nell'ambito del progetto europeo EUPHORIC (*EUropean Public Health Outcome Research and Indicators Collection – Grant Agreement* 2003134 e con l'AGENAS. Studio delle metodologie disponibili per effettuare valutazioni dell'esito basate sulla misura della qualità della vita in alcune Regioni in collaborazione con il gruppo PROmote. Organizzazione di un Workshop di presentazione del flusso informativo. Realizzazione del sito web. Come indicato nel protocollo dello studio, nell'ottica di ampliare l'applicazione del flusso anche all'acquisizione di dati per altri DM ortopedici, visto il notevole incremento registrato negli ultimi anni nel numero di interventi di sostituzione protesica del ginocchio, si effettuerà un'analisi della mobilità interregionale per questo tipo di chirurgia protesica.

Establishment of quality assurance for detection of highly pathogenic bacteria of potential bioterrorism risk

Il gruppo di ricerca sulla preparazione agli attacchi bioterroristici del MIPI partecipa come Unità Operativa e gestionale ad un progetto europeo coordinato dal *Robert Koch Institute* di Berlino. Nel progetto la nostra UO sarà sottoposta a controlli di qualità sull'efficienza e rapidità della diagnosi di batteri potenziali agenti di bioterrorismo divclasse A e B, a partire da *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis* e *Francisella tularensis*. La diagnosi sarà effettuata su campioni ciechi e di controllo sia isolati che in matrici organiche e ambientali. Il primo esercizio è stato appena effettuato (inizi marzo 2009).

Resoconto attività 2008

Nuovo progetto appena iniziato.

Attività programmata 2009

Un esercizio diagnostico è stato già effettuato e un altro su batteri vivi e virulenti sarà svolto nell'ottobre 2009.

European AIDS Treatment Network (NEAT)

Nell'ambito del VI Programma Quadro di Ricerca Europeo (FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6, nell'area LSH-2005-2.3.0-1 "*HIV/AIDS Therapeutic Clinical trials network – NETWORK OF EXCELLENCE*") la Commissione Europea ha assegnato all'ISS il coordinamento di un esteso *Network of Excellence* sulla ricerca clinica HIV/AIDS in Europa.

Le attività del Network (*European AIDS Treatment Network*, NEAT) sono focalizzate sullo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche (dalle terapie antiretrovirali di combinazione alle terapie immuno-mediate al trattamento delle confezioni), sull'incentivazione delle attività di *networking*, sulla promozione della ricerca translazionale e sulla conduzione di sperimentazioni cliniche multicentriche internazionali di fase III e IV. NEAT interagisce inoltre con le autorità regolatorie nazionali ed europee per armonizzare la raccolta dei dati di efficacia e tossicità. NAET contribuisce infine a implementare le nuove direttive comunitarie sulla sperimentazione clinica, a ottimizzare risorse e infrastrutture, e a diffondere tecnologia e norme etiche.

Il Programma Comune delle Attività del NEAT strutturato in 14 *Work Package*, prevede tre principali aree di intervento:

- promozione dell'integrazione e armonizzazione della ricerca clinica a livello europeo;
- conduzione coordinata di attività di ricerca clinica;
- diffusione dell'eccellenza attraverso programmi di formazione.

Il Network coinvolge 40 istituzioni partner in 16 Paesi europei, con oltre 350 centri clinici affiliati. La missione di NEAT è quella di rafforzare la capacità europea di fare ricerca clinica nel settore HIV. Il Network clinico e di laboratorio realizzato costituisce una massa critica di risorse e competenze in grado di promuovere, guidare e accelerare le attività di ricerca clinica in questo delicato settore, complementando l'attività di ricerca condotta dalle industrie farmaceutiche.

Obiettivo secondario del NEAT è quello di tracciare la *roadmap* per una durevole revisione del modo di condurre la ricerca clinica nel settore HIV/AIDS in Europa al fine di giungere ad una progressiva e duratura integrazione tra gli Stati membri. Nel fare ciò, NEAT preparerà il terreno per la realizzazione di un organismo di coordinamento centrale capace di promuovere e condurre programmi di ricerca integrati, indipendenti e interdipendenti, rafforzando così il concetto di *European Research Area*.

Resoconto attività 2008

Durante il 2008 i partner di NEAT hanno portato avanti, sotto il coordinamento dell'ISS, numerose attività:

- Attività educazionale e di training (oltre 37 progetti realizzati o in corso).
- Attività di ricerca clinica integrata tra partner diversi (dieci *Integration Grant* in corso).
- Disegno e organizzazione preliminare di due grandi trial randomizzati, NEAT 001 e NEAT 002.

Attività programmata 2009

Oltre a continuare le attività di training focalizzate sulla ricerca clinica nel campo dell'HIV/AIDS e mirato soprattutto ai Paesi dell'Europa dell'est, e le attività di ricerca clinica integrata, NEAT si prefigge di iniziare i due grandi trial randomizzati il cui disegno e organizzazione sono stati realizzati nel 2008.

NEAT 001 si prefigge di comparare due strategie terapeutiche iniziali di trattamento antiretrovirale e NEAt 002 ha l'obiettivo di determinare la migliore modalità di trattamento dell'infezione acuta da HCV in pazienti portatori di infezione da HIV.

European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases (EDCTP)

HIV/AIDS, malaria, tubercolosi (*poverty related disease*) affliggono numerosi Paesi in via di sviluppo al punto di ostacolarne lo sviluppo economico e sociale. L'affrancamento dalla povertà in questi Paesi passa anche attraverso la lotta contro queste malattie. Ciò rappresenta un obiettivo fondamentale delle politiche comunitarie e una delle priorità del piano d'azione della Commissione Europea. Il Programma d'Azione "Azione accelerata di lotta contro l'HIV/AIDS, la malaria e la tubercolosi nel quadro della riduzione della povertà" concernente le malattie connesse alla povertà, approvato dal Consiglio nel 2000 e dal Parlamento Europeo nel 2001, ha previsto il rafforzamento dei finanziamenti pubblici e il coordinamento della ricerca a livello europeo per lo sviluppo di nuovi farmaci, vaccini o strategie terapeutiche per affrontare le tre malattie in questione.

Gli Stati membri dell'Unione Europea hanno pertanto riconosciuto la necessità di un impegno politico comune e di uno sforzo congiunto per valorizzare gli investimenti realizzati dall'Europa nella lotta contro le *poverty related disease*.

In questo contesto, la DG Ricerca della Commissione ha istituito un partenariato per gli studi clinici tra Europa e i Paesi in via di sviluppo con lo scopo di finanziare e coordinare ricerca e studi clinici per lo sviluppo di nuove strategie per la lotta ad HIV/AIDS, malaria e tubercolosi. Tale iniziativa è denominata *European and Developing Countries Clinical Trial Partnership* (EDCTP) – Partenariato Europa-Paesi in via di sviluppo per gli studi clinici.

La base politica dell'EDCTP è rappresentata dall'adozione dell'art. 169 del trattato dell'Unione, che prevede la realizzazione di un programma congiunto, e consente alla Comunità europea di partecipare a programmi di ricerca intrapresi collaborativamente da diversi Stati membri. L'articolo 169 è adottato mediante un processo di co-decisione tra il Parlamento europeo e il Consiglio. Attori politici del processo di adozione dell'articolo 169 sono gli Stati membri, mentre gli attori operativi sono i responsabili dei programmi nazionali.

L'EDCTP è il primo progetto comunitario ad aver percorso la via dell'articolo 169 e ha formalmente preso avvio il 26 giugno 2003. La struttura legale che l'assemblea degli Stati membri si è data per il governo dell'iniziativa è quella di un Gruppo Europeo di Interesse Economico (GEIE), o *European Economic Interest Grouping* (EEIG). Questo è composto dagli Enti governativi nazionali dei Paesi partecipanti identificati da ciascuno Stato membro. Il nostro Paese è rappresentato dall'ISS, su delega del MIUR.

L'EDCTP – EEIG si compone di tre organi:

- L'Assemblea. È il principale organo decisionale dell'EEIG. Essa delibera su aspetti legali, finanziari e di governo e fornisce l'approvazione finale dei piani strategici e operativi sviluppati dal *Partnership Board*.
- Il *Partnership Board*. È l'organismo tecnico-scientifico dell'EDCTP. Si compone di 15 esperti, di cui 12 votanti e tre osservatori (due nominati dalla Commissione e uno dalla WHO). Ha il compito di studiare e proporre all'Assemblea tutti gli interventi più appropriati, nell'ambito della ricerca clinica e di quanto ad essa propedeutico (*capacity building* e interventi strutturali), per la lotta alle tre malattie.
- Il Segretariato. Ha una sede a L'Aia e una sede distaccata in Sudafrica. È l'organismo esecutivo delle attività dell'EDCTP. Esso implementa le politiche e le strategie del programma stabilite dall'Assemblea.

Le risorse economiche messe in gioco in questo programma ammontano a 600 milioni di euro, per il periodo iniziale di sete anni, dei quali 200 milioni provengono dagli Stati membri, 200 milioni dalla Comunità europea e 200 milioni dall'industria o altri donatori.

Resoconto attività 2008

L'EDCTP coinvolge e abbraccia tutte le attività di ricerca e di sviluppo clinico svolte dagli Stati membri e dalla Commissione europea, e segue tre grandi obiettivi intrinsecamente legati alle politiche europee globali:

- *networking* dei programmi nazionali quale contributo alla strutturazione dello spazio europeo della ricerca;
- accelerazione dello sviluppo di nuovi interventi e trasferimento tecnologico dalla ricerca alle applicazioni cliniche;
- istituzione di un vero partenariato sostenibile nel lungo periodo tra Europa e Paesi in via di sviluppo nella lotta alle malattie legate alla povertà.

L'ISS ha apportato, fin dalle fasi iniziali di questa iniziativa, un significativo contributo al suo pieno successo, lavorando con grande impegno, partecipando attivamente alle attività di governo, coordinamento della ricerca e *networking* dell'EDCTP. In particolare l'ISS, in seno all'EDCTP, ha contribuito a promuovere numerose attività di *networking* (Nord-Nord, Sud-Sud e Nord-Sud), a lanciare bandi per attività di *capacity building* e ricerca clinica in Africa, a coadiuvare il Segretariato nelle sue funzioni e nelle sue attività. Inoltre l'ISS sollecita e promuove la partecipazione di altre istituzioni nazionali ai bandi lanciati dall'EDCTP su indicazione dell'Assemblea. Tutte le attività svolte e promosse dall'EDCTP, i bandi lanciati (aperti e chiusi), i meeting e i convegni promossi e quanto altro sono consultabili sul sito www.edctp.org.

Attività programmata 2009

Nel corso del 2009 l'ISS si propone di proseguire e intensificare le attività condotte nel 2008. In particolare continueranno ad essere seguiti i lavori dell'Assemblea, del Segretariato, le attività di *networking*, i programmi di *capacity building* e di ricerca clinica. Inoltre, proseguirà l'attività di promozione di altre istituzioni italiane nei diversi contesti in cui l'EDCTP opererà. Si lavorerà infine a migliorare la comunicazione e la collaborazione interna ed esterna al fine di "fare sistema" a livello istituzionale e a livello Paese per garantire la migliore performance possibile del "sistema Italia" in un contesto così rilevante e ricco (600 ml di Euro in sette anni) non solo per la salute e la prosperità dei popoli dell'Africa sub-sahariana, ma anche per il comparto della ricerca e della cooperazione nazionale. Il problema principale che riguarda la partecipazione italiana a questo importante progetto resta la scarsa disponibilità di fondi dedicati che dovrebbe contribuire il nostro Paese. In mancanza di questa copertura finanziaria, che ovviamente non è di pertinenza dell'ISS ma di altri organi istituzionali come il Ministero della Ricerca o il Ministero degli Esteri, può diventare remota la possibilità che l'Italia ottenga finanziamenti ai propri progetti di ricerca africani.

Incidenti in ambienti di civile abitazione

L'incidente in ambienti di civile abitazione è definito come un evento accidentale avvenuto in casa o nelle sue pertinenze (cortili, garage, giardini, scale, ecc.) che porta la vittima al Pronto Soccorso (PS). Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 ogni 100.000 residenti l'anno).

La Legge 3 dicembre 1999, n. 493, relativa alle "Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici" istituisce (e finanzia) un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).

L'art. 4 della stessa Legge attiva "presso l'ISS un sistema informativo per la raccolta... (*omissis*) dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali... (*omissis*)".

A tal proposito, l'ISS ha attivato il SINIACA, nominando un responsabile, fornendo stime affidabili su molti aspetti del fenomeno e individuando strategie praticabili per la prevenzione dello stesso.

Negli incontri con i rappresentanti regionali, avvenuti presso l'ISS nel corso del 2001, sono stati definiti i contenuti del Sistema: mortalità, accessi al PS, SDO, invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge 493/1999 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCOST e proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT.

Resoconto attività 2008

Sono state incluse nel SINIACA, ex art. 4 L. 493/1999, le attività della sorveglianza europea degli incidenti domestici e del tempo libero, riguardo alle quali, nel triennio 2009-11, l'ISS parteciperà in partenariato al progetto europeo INTEGRIS (*Improved methodology for data collection on accidents and disabilities Integration of European Injury Statistics*), quale centro di coordinamento italiano del sistema europeo di sorveglianza degli infortuni IDB (*Injury DataBase*), nell'ambito del VII programma quadro europeo di ricerca scientifica e tecnologica. Le attività di progetto prevedono la sperimentazione in tre ospedali pilota italiani del nuovo sistema europeo di codifica degli incidenti volto all'estensione della rilevazione dai soli incidenti domestici e del tempo libero a tutte le tipologie di incidenti e violenza, nonché il *data linkage* delle registrazioni di PS con quelle della SDO, in modo da poter seguire il paziente lungo tutto il decorso dell'episodio ospedaliero.

Parallelamente proseguirà su base volontaria la registrazione degli infortuni da incidente domestico registrati nei centri di PS di un campione di ospedali italiani, mediante scheda semplificata di rilevazione di PS. I dati ottenuti mediante questa attività di sorveglianza verranno incrociati, per l'analisi, con quelli ottenibili dalle rilevazioni correnti di mortalità e ricovero ospedaliero (certificati di morte e SDO).

Attività programmata 2009

Per il 2008 è prevista l'analisi dei dati di PS, ricovero ospedaliero e mortalità acquisiti dal sistema relativamente agli anni 2005-06, inclusi i dati di sorveglianza degli incidenti domestici e del tempo libero raccolti in uno specifico campione nazionale di centri di PS ospedaliero nell'ambito della rete europea di sorveglianza degli incidenti, progetto UE *Injury DataBase*, di cui l'ISS è coordinatore (*National Database Administrator*, NDA) per l'Italia.

A quest'ultimo proposito personale dell'ISS a marzo 2008 ha partecipato ai corsi di formazione per NDA organizzati in Austria dal *Kuratorium fur Verkehrssicherheit* (KfV), *main* partner del progetto IDB in collaborazione con la *European Association for Injury Prevention and Safety Promotion* (EuroSafe).

Nel 2009 i risultati delle analisi sopra descritte verranno presentati nell'ambito di apposito convegno nazionale sul controllo e la prevenzione degli incidenti domestici. La seconda metà del 2009 sarà dedicata alla redazione del secondo rapporto sul SINIACA.

Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

Il Dipartimento di SPVSA svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nel settore sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione. Grazie a queste attività e all'eccellenza scientifica raggiunta, il Dipartimento svolge nei seguenti settori il ruolo di laboratorio di riferimento, a livello nazionale o della Comunità Europea (CE):

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per le infezioni da* Escherichia coli *e* Community Reference Laboratory *(CRL)* for Escherichia Coli, including Verotoxigenic E. Coli *(VTEC)*
  Le infezioni da VTEC costituiscono un grave problema di sanità pubblica e sono incluse dalla UE nella lista ad elevata priorità delle zoonosi da sorvegliare e controllare (Direttiva 2003/99 CE sulla sorveglianza e il controllo delle zoonosi), e il Dipartimento SPVSA svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo sulle infezioni da VTEC, sia in campo veterinario che medico. Pur in assenza di una designazione "ufficiale", il Dipartimento ha svolto in questi anni un ruolo di riferimento tecnico-scientifico su questa tematica per le strutture dell'SSN (IZS, laboratori di microbiologia clinica, ARPA) e ha rappresentato l'Italia in numerose iniziative a livello europeo. Nel 2006, il Dipartimento è stato designato dal Ministero della Salute quale LNR per le infezioni da *E. coli* e dalla Commissione Europea quale CRL *for E. Coli, including Verotoxigenic E. Coli*. Le attività di ricerca in corso riguardano aspetti relativi alla virulenza e all'evoluzione dei principali cloni di VTEC, alla tipizzazione molecolare degli stipiti a fini epidemiologici, alla messa a punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la ricerca negli alimenti. Le attività di sorveglianza includono la partecipazione al sistema europeo di sorveglianza delle infezioni enteriche ENTER-NET, come laboratorio di riferimento italiano per le infezioni da VTEC. L'attività è basata principalmente sulla sorveglianza nazionale della sindrome emolitico-uremica (SEU) la complicanza più caratteristica e grave dell'infezione da VTEC. I risultati della sorveglianza sono disponibili per la consultazione attraverso il portale web dell'ISS. In ambito veterinario vengono condotti studi sulla prevalenza dei VTEC nelle popolazioni animali e nei prodotti di origine animale, insieme alla tipizzazione e caratterizzazione molecolare dei ceppi isolati. Tali studi forniscono le informazioni di base per tracciare le principali vie di trasmissione dell'infezione lungo la filiera di produzione degli alimenti.

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali*
  In seguito alla comparsa dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) e alla dimostrazione del suo potenziale zoonosico, le autorità sanitarie dell'Unione Europea hanno posto grande attenzione a tutte le malattie da prioni in specie animali produttrici di alimenti per l'uomo. La scrapie – EST propria dei piccoli ruminanti ampiamente diffusa in Italia –si è pertanto aggiunta alla BSE tra le malattie ritenute di interesse prioritario per l'UE (Reg. CE/999/2001). Quest'ultima si è progressivamente dotata di strategie di controllo e profilassi innovative. Accanto ai test rapidi, i nuovi criteri di sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Reg. CE/36/2005) prevedono la conduzione di approfondimenti analitici mirati alla caratterizzazione dei ceppi di prione e allo studio del gene della proteina prionica di tutti i casi di EST confermati. La sorveglianza sui ceppi ha come primo obiettivo quello di verificare la possibile circolazione della BSE nella popolazione ovi-caprina europea e ha portato all'identificazione in Francia del primo caso

di BSE in una capra. La normativa ha introdotto ulteriori elementi di forte novità individuando nella selezione per i caratteri di resistenza genetica alle malattie da prioni l'asse portante delle strategie di profilassi e controllo di tali patologie degli ovini. È nota infatti l'esistenza di particolari polimorfismi del gene della PrP in grado di modulare la suscettibilità/resistenza alle EST. Tale effetto è tuttavia in parte dipendente dal ceppo di agente in causa. La realizzazione dei piani di selezione genetica in tutti i Paesi europei (Decisione 2003/100/CE) rappresenta una strategia innovativa e di enormi proporzioni nella gestione di una malattia trasmissibile. Tuttavia, proprio in quanto ambiziosa e innovativa, tale strategia ha la necessità di accompagnare la sorveglianza ad una attenta attività di ricerca.

– *Laboratorio Nazionale di Riferimento per il controllo della contaminazione batteriologica e virale dei molluschi bivalvi*

I compiti relativi all'LNR per la contaminazione batteriologica e virale dei molluschi bivalvi sono previsti con la *Council Decision of 29 april 1999 on reference laboratories for monitoring bacteriological and viral contamination of bivalve molluscs* nella quale si invitavano tutti gli Stati membri a designare un LNR responsabile del coordinamento per il controllo della contaminazione batteriologica e virale dei molluschi nel proprio Paese. Nella stessa Decisione veniva individuato come LCR il *Centre for Environment, Fisheries and Aquaculture Science* (CEFAS) (Weymouth, United Kingdom). Compiti dell'LNR sono:

- coordinare le attività dei Laboratori Periferici che effettuano i controlli virologici e batteriologici dei molluschi bivalvi;
- assistere le competenti autorità dello Stato membro nell'organizzare un sistema di monitoraggio per le contaminazioni batteriche e virali dei molluschi bivalvi;
- organizzare saggi comparativi tra i vari Laboratori Periferici relativamente ai parametri microbiologici da controllare;
- disseminare le informazioni provenienti dall'LCR;
- collaborare con LCR.

– *Laboratorio Nazionale di Riferimento in materia di analisi e di prove sul latte e sui prodotti a base di latte*

I compiti relativi all'LNR in materia di analisi e di prove sul latte e sui prodotti a base di latte, sono previsti rispettivamente dal DPR del 14 gennaio 1997 n. 54 (pubblicato sulla GU 12 marzo 1997, n. 59 SO) e prevedono la collaborazione con i CRL *Agence française de sécurité sanitaire des aliments* (AFSSA) di Fougeres, Francia, per i residui di antibiotici e sulfamidici, AFSSA di Maison Alfort, Francia, per il latte e i prodotti del latte, il coordinamento delle strutture periferiche dell'SSN, l'organizzazione e la partecipazione a saggi interlaboratorio.

– *Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA)*

L'attività dell'LNR sugli IPA è incentrata sui seguenti compiti:

- assistere i laboratori nazionali per il controllo ufficiale degli alimenti con lo sviluppo e la validazione di metodi analitici per la determinazione degli IPA in matrici alimentari;
- organizzare circuiti inter-laboratorio;
- aiutare ad armonizzare il controllo ufficiale;
- aiutare a coordinare e promuovere campagne di monitoraggio per la determinazione negli alimenti.

Tale attività fa riferimento al Regolamento della Commissione Europea n. 1881/06/CE che fissa livelli massimi di benzo(a)pirene (BaP) in alcuni alimenti, al Regolamento della

Commissione Europea n. 333/07/CE che stabilisce i criteri per il campionamento e le analisi di BaP negli alimenti e alla Raccomandazione della Commissione Europea n. 108/05/CE che richiede ulteriori dati sui livelli di IPA in alcuni alimenti.

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per la partecipazione al Consorzio di laboratori nazionali di riferimento a supporto del* Community Reference Laboratory-Feeds Additives *(CRL-FA) in accordo con il Regolamento 378/2005*
  L'LNR per la partecipazione al consorzio di laboratori nazionali di riferimento a supporto del CRL-*Feeds Additives* (CRL-FA) in accordo con il regolamento 378/2005 svolge attività di sostegno del CRL in materia di valutazione e validazione dei metodi per gli additivi nei mangimi per fornire pareri per l'EFSA. Nell'ambito delle attività a sostegno del CRL per le autorizzazioni degli additivi negli alimenti per animali, previste dal Regolamento CE 1831/2003 e in accordo con il Regolamento 378/2005, che nomina ufficialmente il Dipartimento di SPVSA come Laboratorio nazionale di riferimento per la partecipazione al Consorzio di LNR europei, è stata effettuata dal 2005 ad oggi la valutazione critica dei fascicoli relativi alle sostanze e ai preparati per i quali è stata richiesta alla Commissione Europea l'autorizzazione quali additivi negli alimenti per animali. In particolare, sono stati valutati i dossier relativi ai principi attivi appartenenti alle categorie degli antiossidanti, dei promotori della crescita, dei coccidiostatici e istomonostatici.

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento sui residui negli alimenti di origine animale*
  L'LNR per i residui negli alimenti di origine animale è stato istituito con decisione della Commissione Europea n. 98/536/CE del 03/09/1998 (OJ L251/39 del 11/09/1998). Al Dipartimento SPVSA fanno capo le attività concernerti le sostanze ad effetto anabolizzante e sostanze non autorizzate (Cat. A), le sostanze antibatteriche (Cat. B1), altri prodotti medicinali veterinari (Cat. B2) e altre sostanze e agenti contaminanti per l'ambiente quali elementi chimici e micotossine (Cat. B3b e B3d) come elencate nell'allegato 1 del DL.vo 04/08/1999 n. 336 (GU n. 230 del 30/09/1999, recepimento della direttiva 96/23/CE del 29/04/1996). Fra i compiti assegnati all'LNR, che fanno parte integrante delle attività del DSPVSA, si citano:
  - cordinamento delle attività degli IZS per effettuare le analisi dei residui, per la messa a punto di procedure e la validazione di metodi di analisi;
  - messa a punto e validazione di metodi di screening, post-screening e conferma per l'analisi di farmaci ad attività antibatterica, di altri farmaci e di contaminanti in alimenti di origine animale;
  - assistenza al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali nella stesura annuale dei Piani Nazionali Residui di cui all'art. 13 del citato DL.vo n. 336;
  - organizzazione periodica di prove comparative per la verifica delle prestazioni analitiche degli IZS;
  - partecipazione periodica a prove comparative per la verifica delle prestazioni analitiche dell'LNR organizzate dai rispettivi CRL;
  - assistenza al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali circa l'osservanza da parte degli IZS dei compiti loro attribuiti;
  - garanzia circa la diffusione delle informazioni fornite dai CRL.

- *Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB)*
  L'attività del CNRB è stata formalizzata con lettera del luglio 1988 e successiva Circolare n. 9 del 01/07/1996 del Ministero della Sanità, "Misure di prevenzione e controllo delle intossicazioni da botulino" e può essere così sintetizzata:

- rapida diagnosi di laboratorio dei casi sospetti sia di origine alimentare che infettivo nell'uomo e negli animali con ricezione e analisi dei campioni 24 ore al giorno anche nei giorni festivi;
- isolamento, tipizzazione sierologica, sub tipizzazione molecolare e gestione dei ceppi di clostridi neurotossigeni isolati in occasione di casi di botulismo umano e animale;
- collaborazione con le strutture periferiche dell'SSN per l'individuazione del veicolo alimentare nei casi di botulismo alimentare mediante indagini epidemiologiche;
- collaborazione con il Sistema di Allerta del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali per la gestione delle emergenze alimentari in caso di coinvolgimento di conserve di origine industriali;
- raccolta ed elaborazione delle informazioni e dei clinici ed epidemiologici relativi alle notifiche di sospetto caso di botulismo umano e animale;
- formazione del personale che opera presso le strutture periferiche dell'SSN;
- sviluppo e coordinamento di attività di ricerca con partner nazionali e internazionali.

Resoconto attività 2008

Al Dipartimento di SPVSA, istituito nel dicembre 2007, afferiscono le competenze precedentemente ripartite tra il Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale (SAAN) e il Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e per i Rischi Alimentari (CNQARA). Nel corso del 2008, il sistema di Gestione per la qualità (SGQ) dell'ex CNQARA e dell'ex SAAN sono stati sottoposti a verifica di sorveglianza dall'Ente di accreditamento (SINAL) che in entrambi i casi ha avuto esito positivo. È stato inoltre definito un piano del cambiamento del SGQ a carattere dipartimentale, approvato dal SINAL, per il quale si prevede di realizzare l'unificazione dei due SGQ e dei relativi accreditamenti (SGQ del Dipartimento SAAN, accreditam. n. 0779, e SGQ del CNQARA, accreditam. n. 0665) entro aprile 2009.

– *Laboratorio Nazionale di Riferimento per le infezioni da* Escherichia coli *e* Community Reference Laboratory *(CRL)* for Escherichia Coli, including Verotoxigenic E. Coli *(VTEC)*

  Relativamente all'LNR per le infezioni da *E. coli* e CRL *for E. coli, including* VTEC, il laboratorio ha svolto attività diagnostica sia per le infezioni umane che su materiali derivanti da attività di sorveglianza e controllo su animali, alimenti e ambiente. Gli esami comprendono:

  - isolamento e identificazione di *E. coli* VTEC da campioni biologici di provenienza umana (pazienti con sospetto di infezione da VTEC) o animale e da alimenti;
  - identificazione fenotipica e molecolare come *E. coli* patogeni di ceppi di *E. coli* isolati da uomo, alimenti e animali.
  - tipizzazione sierologica dei ceppi isolati, limitata ai principali sierogruppi di *E. coli* patogeni (metodo siero-agglutinzione).
  - determinazione della verocitotossina nelle feci di pazienti con sospetto di infezione da VTEC mediante saggio di citotossicità su cellule Vero.
  - diagnosi sierologica in pazienti con sospetto di infezione da VTEC, mediante ricerca di anticorpi anti-lipopolisaccaride (LPS) specifici per i principali sieropruppi VTEC patogeni per l'uomo *E. coli* O157, O26, O103, O111, O145 (metodo ELISA).
  - ricerca specifica di *E. coli* O157 in alimenti mediante metodo di prova UNI EN ISO 16654.

  Il laboratorio ha organizzato il primo *ring trial* mirato all'identificazione e alla tipizzazione dei principali sierogruppi di *E. coli* produttori di verocitotossina associati ad infezioni umane gravi. Il test, destinato agli LNR dei Paesi UE e agli IZS, aveva lo scopo

di migliorare la capacità dei laboratori di identificare correttamente un ceppo di *E. coli* come un VTEC, in particolare per i sierogruppi VTEC considerati più pericolosi per l'uomo, ed è propedeutico all'attivazione di future attività di monitoraggio e controllo di questi agenti di zoonosi. Il *ring* test, a cui hanno partecipato LNR e IZS, è stato condotto su cinque stipiti di *E. coli* ed è stato articolato in tre fasi: i) l'identificazione dei ceppi come VTEC sulla base della dimostrazione: della loro capacità di produrre VT mediante saggi fenotipici (citotossicità su cellule Vero, kit immunologici); e/o della presenza di geni VT-codificanti mediante PCR; ii) l'identificazione dei principali geni di virulenza dei VTEC: i ceppi possiedevano almeno uno dei geni VT1, VT2, eae (intimina, fattore dell'adesione *attaching/effacing*); iii) la determinazione del sierogruppo (antigene O): i ceppi appartenevano ai sierogruppi maggiormente coinvolti nelle infezioni umane gravi.

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali*
  Per quanto concerne l'attività di ricerca dell'LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle EST degli animali attività di sorveglianza, il Dipartimento SPVSA partecipa a progetti di ricerca, nazionali e internazionali, nei seguenti settori: i) patogenesi delle malattie da prioni; ii) fattori genetici di esistenza/suscettibilità; iii) basi molecolari della "diversità di ceppo" e sviluppo di metodiche di caratterizzazione molecolare e biologica dei ceppi; iv) sviluppo di modelli animali suscettibili per gli studi di trasmissione; v) basi molecolari della "barriera di specie". In relazione alle funzioni specifiche di riferimento nazionale per la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di EST, l'attività ha interessato: i) analisi del gene della proteina prionica (PrP) in tutti i casi di EST ovina confermati in Italia, nonché in un campione rappresentativo della popolazione degli ovini regolarmente macellati; ii) caratterizzazione dei ceppi e discriminazione tra scrapie e BSE in tutti i casi di EST ovicaprina confermati in Italia; iii) supporto tecnico-scientifico al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e all'SSN per l'attuazione del Piano di selezione nazionale degli ovini per la resistenza alle EST; iv) sviluppo e trasferimento di metodiche di analisi genetica ai laboratori che effettuano le analisi; v) controanalisi genetiche su campioni oggetto di contenzioso; vi) armonizzazione di metodi di analisi impiegati dai laboratori riconosciuti e organizzazione di prove interlaboratorio; vii) addestramento tecnico ad operatori dell'SSN; viii) attività ispettiva e di verifica nei laboratori che eseguono analisi genetiche su richiesta del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali; ix) assolvimento dei debiti informativi verso la Commissione Europea, il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, il Centro di Referenza Nazionale, gli IZS e altri enti.

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per il controllo della contaminazione batteriologica e virale dei molluschi bivalvi*
  L'LNR per il controllo della contaminazione virale dei molluschi bivalvi ha svolto, a livello internazionale, attività di collaborazione con il Laboratorio Comunitario di Riferimento (*Centre for Environment, Fisheries & Aquaculture Science*, CEFAS, Weymouth), Partecipazioni a commissioni e gruppi di studio internazionali. Partecipazione a saggi comparativi in circuiti internazionali e partecipazione a progetti europei. A livello nazionale è stata svolta attività diagnostica, fornitura di materiale di riferimento, distribuzione di protocolli operativi, organizzazione di saggi comparativi, partecipazione a saggi comparativi a livello nazionale, aggiornamento e formazione professionale, relazioni a convegni o corsi, partecipazioni a commissioni e gruppi di studio.

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per la partecipazione al Consorzio di laboratori nazionali di riferimento a supporto del* Community Reference Laboratory-Feeds Additives *(CRL-FA) in accordo con il Regolamento 378/2005*
  Per l'anno 2008, il CRL-*Feeds Additives* (CRL-FA) è stato informato ufficialmente della variazione nella denominazione del Dipartimento di afferenza da parte dell'LNR per la partecipazione al Consorzio di laboratori nazionali di riferimento a supporto del CRL-FA in accordo con il Regolamento 378/2005. Si è provveduto inoltre a dare indicazione del nominativo del personale responsabile della struttura e di quello responsabile dello svolgimento delle attività specifiche. È stata eseguita la valutazione del dossier "CYCOSTAT®66G" in qualità di Laboratorio *Rapporteur*. Per tale attività l'ISS ha percepito il contributo finanziario previsto dal contratto stipulato tra CRL-FA e ISS di 4.000 euro. Partecipazione all'*8th Workshop of the CRL FA – NRLs Consortium, JRC-IRMM*, Geel (Belgio), 16-17 aprile 2008.

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento sui residui negli alimenti di origine animale*
  L'LNR sui residui negli alimenti di origine animale ha svolto attività didattica, organizzazione di prove valutative, attività organizzativa con organizzazioni o istituzioni internazionali e nazionali, partecipazione alla stesura annuale del Piano Nazionale Residui 2009.

- *Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB)*
  Nel corso dell'anno 2008, il CNRB ha ricevuto segnalazioni di sospetti eventi di botulismo umano che hanno coinvolto 29 persone. Sono stati inoltre studiati sette sospetti eventi di botulismo animale in collaborazione con gli IZS di Lazio e Toscana, IZS delle Venezie. Infine sono stati tipizzati quattro ceppi batterici isolati dall'IZS delle Venezie, sezione di Treviso, nello studio dell'episodio di botulismo del coniglio e un ceppo batterico isolato nello studio dell'episodio di botulismo bovino. Nell'ambito delle attività di sorveglianza del botulismo umano, durante il 2008 sono stati analizzati 94 campioni biologici e 43 residui alimentari. Tali campioni sono stati inviati principalmente dagli Ospedali presso i quali è stato formulato il sospetto diagnostico, oppure dai Dipartimenti di Igiene Pubblica delle ASL di appartenenza dei pazienti.

Attività programmata 2009

La pianificazione delle attività relative al Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) dipartimentale per l'anno 2009 prevede il completamento dell'unificazione degli SGQ delle strutture appartenenti all'ex CNQARA e di quelle dell'ex Dipartimento di SAAN e dei relativi accreditamenti, nonché il processo di informatizzazione di alcune attività quali la gestione delle apparecchiature, l'accettazione campioni e la gestione della documentazione ufficiale inerente l'attività di prova. È stato inoltre identificato come obiettivo prioritario l'estensione dell'accreditamento con particolare riferimento a gruppi di prove effettuate nell'ambito del controllo ufficiale degli alimenti e dagli LNR così da ottemperare ai requisiti del Reg. CE 882/2004 (art.12). Nel corso del 2009 sono di conseguenza previste una verifica di sorveglianza SINAL per la conferma dell'accreditamento delle prove già accreditate e una verifica di estensione dell'accreditamento. Al fine di garantire il costante aggiornamento del personale impegnato nelle attività relative all'SGQ e la formazione del personale di nuovo inserimento, è prevista inoltre l'organizzazione di seminari di formazione interni.

Attraverso atti formali (Decreto 17 dicembre 2004; prot. DGVA.VIII/40081/P-I.8.d/28 del 22/12/2004, Prot. DGVA.VIII/22088/P-I.8.d/48 del 15/07/2004), il Ministero della Salute ha attribuito all'ISS specifiche funzioni di riferimento nazionale per la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di EST. In particolare, il Dipartimento SPVSA svolge le seguenti

attività: i) analisi del gene della proteina prionica (PrP) in tutti i casi di EST ovina confermati in Italia, nonché in un campione rappresentativo della popolazione degli ovini regolarmente macellati; ii) caratterizzazione dei ceppi e discriminazione tra scrapie e BSE in tutti i casi di EST ovi-caprina confermati in Italia; iii) supporto tecnico-scientifico al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e all'SSN per l'attuazione del Piano di selezione nazionale degli ovini per la resistenza alle EST; iv) sviluppo e trasferimento di metodiche di analisi genetica ai laboratori che effettuano le analisi; v) controanalisi genetiche su campioni oggetto di contenzioso; vi) armonizzazione di metodi di analisi impiegati dai laboratori riconosciuti e organizzazione di prove interlaboratorio; vii) addestramento tecnico ad operatori dell'SSN; viii) attività ispettiva e di verifica nei laboratori che eseguono analisi genetiche su richiesta del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali; ix) assolvimento dei debiti informativi verso la Commissione Europea, il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, il Centro di Referenza Nazionale, gli IZS e altri enti.

Il Dipartimento SPVSA partecipa a progetti di ricerca, nazionali d internazionali, nei seguenti settori: i) patogenesi delle malattie da prioni; ii) fattori genetici di resistenza/suscettibilità; iii) basi molecolari della "diversità di ceppo" e sviluppo di metodiche di caratterizzazione molecolare e biologica dei ceppi; iv) sviluppo di modelli animali suscettibili per gli studi di trasmissione; v) basi molecolari della "barriera di specie".

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per le infezioni da* Escherichia coli *e* Community Reference Laboratory *(CRL)* for Escherichia Coli, including Verotoxigenic E. Coli *(VTEC)*
  Il Dipartimento continuerà a svolgere svolgere le attività di coordimanento a livello nazionale ed europeo rispettivamente dell'LNR per le infezioni da *Escherichia coli* e del CRL *for E. Coli, including Verotoxigenic E. Coli* (VTEC). In particolare,
  - organizzazione e sviluppo di piani di monitoraggio in accordo con la Direttiva 2003/99/CE;
  - sviluppo e validazione di metodi di campionamento e analisi;
  - organizzazione di corsi e workshop per i Laboratori Nazionali di Referenza;
  - collaborazione alle attività di sorveglianza, di queste infezioni, sviluppate dall'EFSA e dall'ECDC.

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per il controllo della contaminazione batteriologica e virale dei molluschi bivalvi*
  Per il 2009 il Laboratorio Nazionale di Riferimento per il controllo della contaminazione virale dei molluschi bivalvi prevede di mantenere gli stessi standard di attività descritti dell'anno precedente descritti nel presente documento. Si prevede quanto di seguito riportato nei vari settori di attività: Organizzazione di una riunione con i rappresentanti dei Laboratori dell'SSN che effettuano controlli ufficiali e attività di classificazione delle aree di produzione dei molluschi bivalvi; organizzazione di saggi comparativi. Verranno avviate attività, quali produzione di controlli positivi mediante plasmidi, standardizzazione di sospensioni virali, al fine di organizzare saggi comparativi con la partecipazione dei laboratori dell'SSN che effettuano la determinazione di virus enterici sui prodotti della pesca mediante PCR convenzionale o *Real Time* PCR. Attività di formazione per operatori dell'SSN. Attività di consulenza.

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per la partecipazione al Consorzio di laboratori nazionali di riferimento a supporto del* Community Reference Laboratory-Feeds Additives *(CRL-FA) in accordo con il Regolamento 378/2005*
  L'LNR per la partecipazione al Consorzio di laboratori nazionali di riferimento a supporto del CRL-FA in accordo con il Regolamento 378/2005 continuerà a svolgere

attività di sostegno del CRL-FA in materia di valutazione e validazione dei metodi per gli additivi nei mangimi per fornire pareri per l'EFSA, e a cooperare con l'EFSA avendo dato disponibilità per la valutazione di altri due dossier. In seguito ad un accordo tra il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, l'ISS, nella veste del Dipartimento SPVSA, e il Centro di Referenza degli Alimenti per Animali è stata stipulata ufficialmente nel 2008 un'ipotesi congiunta di organizzazione dei settori nel cui ambito i due Istituti si impegnano a svolgere le attività dell'LNR per gli additivi nei mangimi. Tale accordo ha consentito al suddetto Ministero di indicare i compiti del costituendo LRN per gli additivi nei mangimi sulla base delle categorie e i gruppi funzionali indicati nel Regolamento (CE) 1831/2003 suddivisi tra i due Istituti; pertanto nel 2009 il Reparto di Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana dovrà svolgere le attività proprie degli LNR come indicato nel Regolamento 882/2004 relativamente alle sostanze di competenza.

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento sui residui negli alimenti di origine animale*
  Per l'anno 2009 l'LNR sui residui negli alimenti di origine animale continuerà l'attività di cooperazione con gli LNR e i CRL e di cooperazione nella stesura del Piano Nazionale Residui 2010, l'organizzazione di prove valutative e l'organizzazione o svolgimento del III Congresso Nazionale "Le Micotossine nella Filiera Agro-alimentare e Zootecnica".

- *Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB)*
  Per l'anno 2009 il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo continuerà la sorveglianza dei casi di botulismo umano e animale e continueranno gli studi iniziati gli anni precedenti e in particolare: trial interlaboratorio con i partner del progetto di ricerca *Biotracer* per la validazione di un protocollo per la determinazione dei geni che codificano per le tossine botuliniche tipo A, B, E, F e per regioni conservate del complesso delle tossine botuliniche; trial interlaboratorio con i partner del progetto di ricerca *Biotracer* per la validazione di un kit customizzato per la ricerca dei geni che codificano per le tossine botuliniche tipo A, B, E, F; sviluppo e validazione *in house* di un protocollo di Multiplex *Real Time* PCR per la determinazione simultanea dei geni che codificano per le tossine botuliniche tipo A, B, C, D, E, F; realizzazione di un sito web per la divulgazione del botulismo infantile nell'ambito delle attività di cui al progetto di ricerca "*Rare disease: Infant botulism*"; applicazione di AFPL per la sub tipizzazione molecolare dei ceppi isolati in occasione di casi di botulismo umano e animale e in occasione delle attività di monitoraggio e sorveglianza ambientale; realizzazione di un progetto di ricerca per lo studio del botulismo animale in collaborazione con l'IZS delle Venezie sezione di Treviso; realizzazione di un progetto di ricerca per la sorveglianza attiva dei casi di botulismo infantile in bambini con stipsi e ipotonia, in collaborazione con Ospedali pediatrici e reparti di pediatria, terapia intensiva pediatrica, anestesia e rianimazione pediatrica, presenti sul territorio nazionale; ricerca di spore di clostridi neurotossigeni in campioni di sale marino prelevati presso la Salina di Margherita di Savoia (FG).

Lotta al doping sportivo

La Legge sulla "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping" prevede che la tutela sanitaria delle attività sportive spetti al Ministero della Salute e che il doping diventi reato penale.

La Legge attribuisce al Ministero della Salute i seguenti compiti:

- stabilire e aggiornare per decreto, d'intesa con il Ministero per i Beni e le Attività Culturali, le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite;
- stabilire, per decreto, i requisiti organizzativi e di funzionamento dei laboratori non accreditati dal Comitato Olimpico Internazionale (*Comité International Olympique*, CIO);
- istituire la commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive, presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento.

Con Decreto del 13 aprile 2001 (GU 08/05/2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l'esercizio della vigilanza da parte dell'ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell'attività sportiva.

L'Istituto dovrà organizzare programmi di valutazione esterna di qualità, procedere alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia.

Resoconto attività 2008

In base all'accordo di collaborazione tra l'ISS e la Commissione per la vigilanza e il controllo sul doping per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD), si elencano le attività riguardo al doping:

- Nel corso dei mesi febbraio-settembre 2008 sono state effettuate 79 visite ispettive, sul territorio nazionale, da parte degli ispettori dell'ISS incaricati di verificare le modalità di esecuzione dei prelievi antidoping al fine di effettuare il programma di vigilanza per l'attuazione dei controlli di cui all'art. 1 del DM 13 aprile 2001. Tale programma è stato regolato per il 2008 dalla convenzione del 11/10/2006.
- È in corso una convenzione tra la CVD e l'ISS per un progetto sperimentale formazione/informazione per la tutela della attività sportive e la prevenzione sul doping.
- È stata aggiornata la sezione "doping" all'interno del sito web dell'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga.
- È stata completata nel 2008 ed è in via di distribuzione alle forze dell'ordine (NAS) dagli inizi del 2009, una newsletter di aggiornamento sulle principali sostanze doping e i loro effetti.

Attività programmata 2009

Proseguimento di tutte le attività già in convenzione.

Organismo di valutazione e accreditamento

- *Riferimenti normativi e funzioni*

  L'Organismo di valutazione e accreditamento (già ISS ORL) è stato istituito con Decreto del 15 luglio 2008 (GU del 01/08/2008), presso l'ISS, in continuità con l'attività dell'Organismo di Riconoscimento dei Laboratori (designato con decreto del 12 maggio 1999) per la valutazione della competenza e per l'accreditamento dei laboratori di controllo ufficiale e autocontrollo dei prodotti alimentari.

  L'attività dell'Organismo è inserita nell'ambito delle prescrizioni e delle misure adottate a livello europeo in materia di sicurezza alimentare, finalizzate ad assicurare gli standard più elevati possibili di sicurezza alimentare, tutelare gli interessi dei consumatori,

garantire l'affidabilità dei processi di controllo e prevenire ostacoli ingiustificati alla libera circolazione degli alimenti e dei mangimi. L'accreditamento dei laboratori di controllo da parte di un ente terzo rappresenta lo strumento per garantire la qualifica delle informazioni scientifiche per la valutazione del rischio, la valutazione della competenza dei laboratori da parte delle autorità pubbliche e dell'efficacia delle attività di autocontrollo e di controllo ufficiale nell'intera filiera.
Inoltre crea, in materia, fiducia reciproca tra gli Stati membri. Quanto sopra è stato ribadito dal Regolamento (CE) n. 765/2008 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 luglio 2008 ("Norme in materia di accreditamento e vigilanza del mercato per quanto riguarda la commercializzazione dei prodotti") nella prospettiva di elaborare un quadro generale che fissi i principi di gestione e organizzazione dell'accreditamento a livello comunitario. Lo stesso Regolamento al comma 1, dell'art. 4 "Principi generali" prevede che "Ciascuno Stato membro designa un unico organismo nazionale di accreditamento".
L'accreditamento da parte dell'Organismo di valutazione e accreditamento, in conformità alla norma internazionale UNI CEI EN ISO/IEC 17011, avviene sulla base di quanto previsto dall'art. 12 del Regolamento n. 882/2004, in materia di controllo ufficiale degli alimenti e dalle disposizioni nazionali in materia di autocontrollo alimentare, ed è subordinato alla verifica che i laboratori richiedenti l'accreditamento rispettino i criteri stabiliti dalle disposizioni vigenti in materia di controllo dei prodotti alimentari e dalle norme in materia di Sistemi di gestione per la qualità (norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025).

- *Organizzazione e attività dell'Organismo*
  In attesa che divenga completamente operativo il nuovo Organismo, le funzioni di valutazione e di accreditamento dei laboratori sono disciplinate dalle "Disposizioni attuative" dell'ISS ORL, approvate con deliberazione del Consiglio di Amministrazione in data 03/10/2001.
  L'Organismo è articolato nei seguenti tre Reparti:
  - Valutazione e accreditamento
  - Attività tecnico-scientifica
  - Formazione e comunicazione

Resoconto attività 2008

- *Valutazione e accreditamento*
  L'attività per il 2008 è stata finalizzata al miglioramento del sistema di controllo nazionale per la sicurezza alimentare e orientata alle nuove disposizioni in materia (Reg. CE n. 882/2004) e ai criteri tecnico-scientifici per la gestione dei processi analitici, la riferibilità delle misure, la validazione e la stima dell'incertezza alla luce della valutazione dei rischi e dei limiti di riferimento.
  Si è, inoltre, proceduto alla revisione delle procedure per il pieno adeguamento dell'ISS ORL alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17011 in materia di sistemi gestione qualità degli organismi di accreditamento, all'organizzazione e al coordinamento delle attività e degli adempimenti relativi alla valutazione e all'accreditamento. Per garantire tale conformità è stata proposta e approvata dal Consiglio dd Amministrazione dell'ISS l'istituzione di una struttura separata dalle altre strutture dell'ISS coinvolte in attività di controllo.
  L'Organismo gestisce l'elenco dei laboratori accreditati. e il database delle prove accreditate e relativi metodi, disponibili tramite sito. È stata inoltre approntata una banca dati delle non conformità e delle azioni correttive adottate dai laboratori per il miglioramento dei processi e la valutazione dei risultati degli audit.

L'attività di accreditamento ha interessato 61 laboratori ufficiali e sei laboratori di autocontrollo accreditati ed è in corso l'istruttoria per 139 laboratori di autocontrollo. Per il processo di valutazione, l'Organismo si serve di *auditor* qualificati appartenenti all'ISS e ad altre strutture pubbliche con esperienza nel settore del controllo degli alimenti e degli SGQ.

- *Attività tecnico-scientifica*
  L'attività di ricerca ha riguardato in particolare la ricerca degli ormoni e delle altre sostanze anabolizzanti nella produzione alimentare, lo sviluppo di metodi mediante approcci innovativi, lo studio di nuovi indicatori di trattamenti e le alterazioni ormonali sullo sviluppo di alcune patologie.
  L'esigenza di individuare le attività di controllo dei laboratori in linea con i piani di sorveglianza, con il sistema rapido di allerta, conformemente alle disposizioni legislative europee, ha portato alla creazione di un database dei metodi di prova finalizzato a valutare i punti critici del sistema analitico nazionale e a proporre ai laboratori il miglioramento e/o la revisione dei metodi di controllo e i criteri di selezione e di validazione degli stessi.

- *Attività di formazione e comunicazione*
  È proseguito il percorso formativo per gli *auditor*, con l'organizzazione dell'incontro formativo: "Laboratori per la sicurezza alimentare: esperienze, criticità e prospettive per l'accreditamento alla luce delle recenti disposizioni nazionali ed europee", 19-20 dicembre 2008.
  Destinatari dell'incontro formativo, finalizzato alla qualificazione, aggiornamento e mantenimento della qualifica dei valutatori, sono stati i valutatori inseriti nel Registro ispettori e altri esperti. Gli aspetti di rilievo hanno riguardato: le nuove disposizioni in materia di accreditamento, la gestione del processo analitico, la validazione dei metodi di prova, la stima dell' incertezza di misura e l'interpretazione dei risultati delle analisi. Si è proceduto all'addestramento degli *auditor* anche attraverso l'affiancamento ad *auditor* qualificati conformemente alla norma UNI EN ISO 19011.

Attività programmata 2009

Si riporta di seguito la Programmazione per il 2009 dell'attività dell'Organismo distinta per ciascun settore.

- *Valutazione e accreditamento*
  Un particolare impegno sarà dedicato per incrementare il numero di laboratori accreditati, dando priorità alle prove di maggiore rilevanza sanitaria e per continuare nell'attività di accreditamento dei laboratori di autocontrollo. Continuerà l'aggiornamento delle banche dati dei laboratori di autocontrollo, dei laboratori ufficiali e delle prove accreditate. Quanto sopra per valutare lo stato dell'arte e l'evoluzione del sistema di controllo dei prodotti alimentari a livello nazionale in relazione al sistema di allerta europeo.
  La previsione dell'attività di valutazione e accreditamento comprende: audit per la sorveglianza di 61 laboratori ufficiali e di 12 laboratori di autocontrollo; e audit per l'accreditamento di sette laboratori ufficiali e circa 40 laboratori di autocontrollo. Si prevede, pertanto, un totale di circa 120 audit finalizzati alla sorveglianza e all'accreditamento.
  Proseguimento del supporto tecnico-scientifico ai laboratori ufficiali e di autocontrollo anche finalizzato a garantire la conformità al Reg. CE n. 882/2004 entro il 31/12/2009.
  Aggiornamento dell'Elenco dei laboratori accreditati e del Registro ispettori.

- *Sistema di gestione per la qualità*
  Il programma delle attività ha come obiettivo l'analisi dei processi gestionali e operativi della nuova struttura dell'Organismo. L'attività di riesame del sistema sarà finalizzata al miglioramento della propria efficacia, in conformità alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17011, e alla partecipazione dell'Organismo nella costituenda società consortile di enti pubblici di accreditamento (COPA). Ciò potrà consentire all'Organismo di accedere al sistema di valutazione *inter pares* in ambito europeo con lo scopo di diventare membri della *European co-operation for Accreditation* (EA), in accordo con il Reg. 765/2008, per la costituzione dell'ente unico nazionale.

- *Attività tecnico-scientifica*
  Il programma delle attività sarà finalizzato al coordinamento tecnico-scientifico dei laboratori, alla collaborazione con le autorità centrali e regionali che elaborano i Piani annuali di sorveglianza per i rischi alimentari, all'emanazione di norme tecniche per la ricerca dei residui, allo sviluppo di metodologie innovative, alla valutazione dei criteri per l'affidabilità dei metodi.
  Le attività di ricerca saranno tese all'individuazione di nuove strategie di controllo mediante la ricerca di nuovi metaboliti indicatori di trattamento illecito, la caratterizzazione dei profili ormonali in bovini in condizioni controllate e dopo trattamento con sostanze anabolizzanti e la validazione dei metodi di screening.
  Le attività di ricerca, inoltre, riguarderanno lo studio delle alterazioni ormonali, influenzate dagli stili alimentari con particolare riferimento alle diete ricche di proteine animali, e potenzialmente correlabili allo sviluppo del carcinoma mammario; la definizione di criteri per la preparazione e valutazione di materiali di riferimento ai fini della validazione dei metodi di conferma e di screening utilizzati dalle altre unità operative.
  Infine, si prevede di sviluppare un progetto di ricerca inerente lo studio della correlazione fra trattamenti illeciti e i profili di escrezione degli ormoni proteici e degli ormoni steroidei endogeni e di sintesi e dei loro metaboliti nei fluidi biologici bovini.

- *Formazione e comunicazione*
  L'Organismo ha pianificato, nel primo semestre 2009, un Corso di formazione/perfezionamento per *Auditor* "40 ore", per circa 25 esperti.
  È programmato, inoltre, nel secondo semestre 2009 l'incontro periodico rivolto ai valutatori dell'ISS ORL su: "Laboratori di prova per la sicurezza alimentare: esperienze, criticità e prospettive per l'accreditamento".
  Sono inoltre previsti incontri formativi specifici su aspetti connessi al rischio chimico e al rischio biologico nei laboratori.

Osservatorio nazionale per il monitoraggio della iodoprofilassi in Italia

Stime condotte nella popolazione italiana hanno evidenziato come ancora oggi gran parte del territorio nazionale, sia pure con un'ampia variabilità da zona a zona, è caratterizzata da un apporto iodico insufficiente e che la maggior parte della popolazione è esposta alla carenza di questo micronutriente. È stato stimato che in Italia circa sei milioni di persone si ammalano di gozzo, ovvero più del 10% della popolazione del nostro Paese. Inoltre, studi condotti negli ultimi 20 anni hanno messo in evidenza che nella popolazione giovanile residente in alcune aree del nostro Paese il gozzo può superare la prevalenza del 20%. Infine, dai dati ISTAT sui ricoveri

ospedalieri del 2000, si rileva che ci sono quasi 30 mila ricoveri ordinari con diagnosi di gozzo semplice, cioè quasi 50 ricoveri ogni 100 mila abitanti, ed è stato stimato che l'impatto economico di questa malattia è di oltre 150 milioni di euro all'anno. Va inoltre sottolineato che, anche se nessun nuovo caso di cretinismo endemico sia stato segnalato negli ultimi 20 anni in Italia, il rilievo di difetti minori a livello neurologico e psichico è sempre più frequente. Per ciò che riguarda infine l'ipotiroidismo congenito, l'incidenza di questa patologia in Italia è di un caso su 2.400 nati vivi ed è comparabile con quella documentata nei paesi privi di un'efficace iodoprofilassi. L'unica eccezione nel nostro Paese è rappresentata dalla Provincia autonoma di Bolzano dove la iodoprofilassi viene attuata con successo da oltre 20 anni e dove l'incidenza di ipotiroidismo congenito è molto più bassa, ovvero un caso su 5.703 nati vivi.

Da quanto fin qui esposto è evidente che le conseguenze della carenza nutrizionale di iodio costituiscono, ancora oggi, un grave problema sanitario e sociale che interessa un numero elevato di persone e che l'integrazione della dieta con una adeguata quantità di iodio risulta di estrema importanza per la prevenzione delle patologie sopra descritte. La strategia raccomandata dalla WHO a livello mondiale, per l'eradicazione dei disturbi da carenza iodica, è quella di utilizzare come veicolo il sale alimentare arricchendolo delle opportune quantità di iodio. Tale scelta è giustificata dalle seguenti motivazioni: il sale è un alimento consumato da quasi tutta la popolazione, il suo consumo è stabile, le modalità tecnologiche di arricchimento sono compatibili sotto il profilo economico e potenzialmente implementabili negli stabilimenti di lavorazione del sale alimentare. Inoltre, risulta un prodotto alimentare sul quale è possibile attuare efficacemente programmi di sorveglianza nei diversi punti critici del sistema di produzione e distribuzione.

L'emanazione nel marzo del 2005 della legge n. 55 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica" mette a disposizione a livello nazionale un importante strumento legislativo volto a ridurre la frequenza dei disordini derivanti della carenza di iodio. La normativa prevede, infatti, una serie di misure volte a promuovere il consumo di sale arricchito su tutto il territorio nazionale, quali la presenza obbligatoria di sale arricchito con iodio nei punti vendita, la fornitura del sale comune soltanto su specifica richiesta dei consumatori, l'uso di sale arricchito di iodio nella ristorazione collettiva e la possibilità di utilizzazione nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari.

Il solo strumento legislativo non è però sufficiente ad assicurare il successo della iodoprofilassi ma è necessario che venga accompagnato da un idoneo piano di monitoraggio su scala nazionale in grado di garantire la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione previsto dalla legge recentemente emanata. Questo è il motivo per cui, in virtù dell'Intesa Stato-Regioni del 26 febbraio 2009 (GU n. 75 del 31/03/2009), è stato istituito presso l'ISS l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI) che, in collaborazione con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, il Comitato Nazionale per la Prevenzione del Gozzo, l'Associazione Italiana Tiroide ed esperti del settore, avrà il compito di coordinare attività finalizzate alla verifica periodica dell'efficienza e dell'efficacia della iodoprofilassi e al monitoraggio di eventuali effetti avversi conseguenti all'uso generalizzato di sale arricchito di iodio nella popolazione. In particolare, l'efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di raggiungere la popolazione e quindi di migliorarne l'apporto iodico, verrà valutata attraverso l'analisi dei dati di consumo annuale di sale iodato, del contenuto di iodio nelle confezioni immesse sul mercato e, infine, attraverso la determinazione della ioduria in campioni di bambini in età scolare rappresentativi della popolazione generale. Diversamente, l'efficacia della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di produrre un effetto positivo sulla popolazione in termini di riduzione di alcune patologie, verrà valutata attraverso l'analisi dei dati del TSH neonatale, che

rappresenta un indicatore biologico molto sensibile alla carenza nutrizionale di iodio e che, grazie allo screening neonatale di massa per l'ipotiroidismo congenito, viene determinato in tutti i neonati italiani. L'efficacia della iodoprofilassi verrà anche valutata verificando l'attesa riduzione di alcune patologie da carenza iodica quali il gozzo, attraverso la realizzazione di specifiche indagini epidemiologiche sul territorio, e alcune forme di ipotiroidismo congenito grazie al contributo che verrà fornito dal Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti coordinato dall'ISS. Infine, verrà anche monitorata la frequenza dei nuovi casi di ipertiroidismo, quale possibile e transitorio effetto avverso della iodoprofilassi. È prevista inoltre, un'attività di sostegno alla campagna di informazione sull'uso di sale arricchito di iodio presso la popolazione.

Le strutture dell'Istituto che contribuiranno alle attività dell'Osservatorio sono il Dipartimento di BCN, cui è affidato il coordinamento, il Dipartimento di SPVSA e il CNESPS che, già da diversi anni, sono coinvolte in attività connesse con le problematiche relative allo iodio e alla sorveglianza e allo studio di alcune patologie tiroidee.

Resoconto attività 2008

Nell'anno 2008 è stata condotta un'attività pilota dell'Osservatorio mirata fondamentalmente a verificare la fattibilità delle attività di monitoraggio previste. In particolare, per ciò che riguarda la valutazione dell'efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità del programma di prevenzione di raggiungere ampi strati della popolazione al fine di migliorarne l'apporto nutrizionale di iodio, è stato attivato un rapporto di collaborazione con i più importanti produttori e distributori di sale in Italia. Ciò ha consentito di realizzare un'analisi preliminare attraverso la quale sono stati messi a confronto i dati di vendita del 2003 con i dati successivi all'entrata in vigore della legge (anno 2007). I risultati hanno evidenziato un certo incremento nella vendita del sale iodato (+ 30% circa), ovvero si è passati da una percentuale di vendita di sale iodato su tutto il sale venduto del 27% nel 2003 al 35% nel 2007. Inoltre, è emersa una maggiore percentuale di vendita nelle regioni del Centro-Nord (39% nel 2007) rispetto a quelle del Centro-Sud (31% nel 2007). Tuttavia, a due anni dall'approvazione della legge, è evidente che si è ancora molto lontani dall'obiettivo di una percentuale di vendita di sale iodato del 90%, indicato dalla WHO come standard ideale per considerare efficiente il programma di iodoprofilassi. È evidente inoltre, che una vasta campagna di informazione sui benefici dell'utilizzo del sale iodato dovrà essere condotta presso la popolazione, affinché l'utilizzo del sale iodato sia il risultato di una scelta consapevole e senza timori di effetti avversi. Sempre al fine di verificare la fattibilità delle attività di monitoraggio legate alla valutazione dell'efficienza della iodoprofilassi, in stretta collaborazione con il Comitato Nazionale per la Prevenzione del Gozzo e con l'Associazione Italiana Tiroide, è stata costituita una rete di Referenti Regionali che svolgeranno sul territorio studi mirati alla determinazione della ioduria e alla stima della prevalenza di gozzo in campioni della popolazione scolare regionale opportunamente reclutati. Gli stessi Referenti Regionali saranno responsabili dell'invio dei dati all'ISS dove verrà eseguita l'analisi statistica per la valutazione epidemiologica.

Per ciò che riguarda invece le attività relative alla valutazione di eventuali effetti avversi della iodoprofilassi, ovvero la possibilità che possa verificarsi un aumento dell'incidenza di ipetiroidismo conseguente a casi di eccessiva assunzione di iodio, è stata verificata la possibilità di monitorare il consumo di farmaci antitiroidei grazie alla disponibilità, presso l'ISS, dei dati dell'OsMed che opera in collaborazione con l'AIFA. Un'analisi preliminare condotta utilizzando dati aggregati a livello nazionale e disaggregati a livello regionale, non ha evidenziato differenze significative nel consumo di tale tipologia di farmaci tra il periodo 2000-2005 e il periodo 2006-2007.

È stato infine organizzato presso l'ISS un Convegno Nazionale sulla Iodoprofilassi in Italia che ha visto la partecipazione dei più importanti esperti dell'argomento e che ha avuto come obiettivo la diffusione delle informazioni relative agli interventi di sanità pubblica attuati nel nostro Paese in tema di prevenzione del gozzo endemico e delle altre patologie da carenza iodica.

Attività programmata 2009

L'attività dell'OSNAMI prevista per l'anno 2009 vedrà l'inizio formale del programma di monitoraggio pianificato in accordo con le linee guida della WHO. In particolare, verranno avviati gli studi sul territorio finalizzati alla determinazione della ioduria e alla stima della prevalenza di gozzo in bambini in età scolare, verranno diffusi risultati più robusti (per il più lungo periodo di osservazione) relativi ai dati di vendita del sale iodato, verranno elaborati i primi dati relativi al TSH neonatale di almeno una Regione italiana mettendo a confronto i dati rilevati nel periodo 2004-2005 (prima dell'approvazione della legge) e quelli relativi al periodo 2006-2007, verrà attivata una collaborazione con i Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione (SIAN) di almeno una Regione italiana, quale potente strumento a livello territoriale, per la promozione dell'uso di sale iodato presso la ristorazione collettiva (mense aziendali, scuole, ecc.). Inoltre, nell'ambito delle attività formative per gli operatori dell'SSN relative alla iodoprofilassi e previste dall'Osservatorio, verrà preparato un volume contenente le più recenti acquisizioni sull'argomento e che sia un riferimento operativo per i medici dei SIAN che svolgeranno attività di promozione dell'uso del sale iodato presso la popolazione. Verrà inoltre organizzato presso l'ISS il Convegno Nazionale sulla iodoprofilassi nel nostro Paese, durante il quale verranno diffusi i primi dati di monitoraggio raccolti dall'Osservatorio.

Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga

L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga (OssFAD) mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN e raccomandate dalla WHO e dall'UE. Nel PSN 2006-2008 tra gli obiettivi di prevenzione e promozione della salute troviamo l'attuazione di programmi per il controllo e la promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro e l'individuazione di modelli operativi più efficaci per la promozione degli stili di vita sani. Il PSN si è proposto di favorire l'adozione di comportamenti e stili di vita in grado di promuovere la salute e di sostenere la diffusione di attività di controllo e di riduzione dei fattori di rischio attraverso azioni concernenti, fra l'altro, il fumo e l'alcol.

L'Osservatorio in questi anni ha:

- attivato un Telefono Verde su Fumo, Alcol e Doping e un sito web;
- prodotto le "Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo";
- attuato una rete di centri per la disassuefazione.

Le attività dell'Osservatorio hanno ottenuto un favorevole impatto sia negli operatori sanitari, sia nei mezzi di comunicazione.

Le finalità sono ancora attuali e si ritiene importante attuare progetti di prevenzione tra i giovani in collaborazione con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, nei tre settori di interesse – fumo, alcol, droga – e in quello del doping.

Resoconto attività 2008

Come ogni anno, anche nel 2008, l'OssFAD ha organizzato nella giornata mondiale contro il tabacco promossa dalla WHO il Convegno nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale" giunto ormai alla X edizione. Il tema del 2008 è stato "Gioventù senza tabacco". Nel corso della giornata sono stati riferiti i dati epidemiologici sul consumo del tabacco in Italia.

- Il Telefono Verde contro il Fumo e il Telefono Verde Alcol hanno continuato le proprie attività: dare informazioni scientifiche sugli effetti prodotti dal tabacco e dall'alcol, sulle terapie possibili e sugli aspetti legislativi; orientare l'utente a riconoscere le risorse personali, familiari e territoriali; sostenere e facilitare un lavoro di rete tra i servizi. I servizi telefonici sono stati attivi dal lunedì al venerdì, dalle 10.00 alle 16.00.
- Si è proseguito l'aggiornamento della ricerca-intervento attraverso la quale è stata organizzata la banca dati delle strutture sanitarie nazionali che hanno attivato un ambulatorio per la cessazione dal fumo di tabacco. Nel 2008 ne sono stati censiti 362, di cui 267 afferenti all'SSN e 95 alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT).
- L'OssFAD ha realizzato un prototipo di "Cartella Clinica", utilizzabile da ogni Centro antifumo nell'ambito della propria attività professionale in collaborazione con il Centro antifumo del Policlinico Umberto I di Roma, e con la Società Italiana di Tabaccologia (SITAB) e scaricabile dal sito Internet dell'OssFAD.
- Sono state aggiornate le Linee Guida Cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo (Edizione 2008).
- Per le campagne di prevenzione sugli stili di vita è continuata la distribuzione dei kit contenenti materiale didattico e informativo alle scuole che ne hanno fatto richiesta.
- È stato prodotto e divulgato materiale per la promozione dei Servizi di Telefono Verde (10.000 brochure, 10.000 segnalibro, 10.000 biglietti da visita).
- È stato attivato il Numero Verde anti doping (TVD).
- È stato realizzato un archivio di strutture socio-sanitarie e di strutture di Promozione sportiva come riferimento per le diverse tipologie di utenza del TVD.
- È stato prodotto e diffuso materiale informativo del servizio di TVD in vari formati (poster, brochure, depliant).

Ampio spazio è stato dato all'aggiornamento del sito web dell'OssFAD (www.iss.it/ofad). Il sito web mette a disposizione degli utenti una grande quantità di materiale sul tema delle dipendenze. La gestione diretta del sito da parte della segreteria dell'OssFAD permette di intervenire sui contenuti in tempo reale e fornire ai visitatori delle informazioni costantemente aggiornate.

- I materiali multimediali realizzati per essere messi nei kit spediti alle scuole sono qui disponibili per studenti e insegnanti per essere consultati e scaricati liberamente.
- Sono stati aggiornati gli elenchi per la consultazione online dei Servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco e dei Servizi pubblici per l'alcoldipendenza.
- Sul sito sono pubblicate le revisioni sistematiche di studi sulla valutazione dell'efficacia di interventi di prevenzione, trattamento e riabilitazione dall'uso problematico di sostanze psicoattive, offrendo una panoramica sulle conoscenze a disposizione relativamente all'efficacia dei trattamenti nel campo delle tossicodipendenze e dell'alcolismo

Nella sezione dedicata alla Droga è presente la "Cochrane Area" in cui sono pubblicati aggiornamenti sistematici delle attività che sono frutto della collaborazione tra l'Osservatorio e il Gruppo editoriale Cochrane su Droga e Alcool.

- Sono state rese disponibili online la "Relazione annuale 2008 – Evoluzione del fenomeno della droga in Europa", e la "*World Drug Report*-2008" delle Nazioni Unite.

- 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 Alcool 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 auropee.

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 modifche 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 Diretore 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 aggiornamento normativi previsti per il recepimento delle modifche 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'adegamento 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 IC_{50} (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 microbicidi. 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 neoangiogiogenesi 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 antisenso per la modulazione dell'espressione di bcl2 nei linfomi a cellule B follicolari: questa proposta si colloca nel quadro generale delle terapie con sequenze antisenso, 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

sindrome di Turner, e che la prescrizione di tale farmaco potesse essere attuata solo da centri regionali abilitati (presidi sanitari delle ASL, centri universitari o 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 dell'SSN. 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, ad 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 una alta percentuale di schede mancanti di dati indispensabili o contenenti dati parziali. Il dato relativo al numero di segnalazioni delle visite di controllo rispetto alle visite di ingresso in terapia, con un rapporto pari a 1:1,5, già di per sé suggerisce una scarsa aderenza alla normativa.

L'analisi delle segnalazioni raccolte in oltre 15 anni evidenzia, quindi, un flusso discontinuo nel tempo 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 alla gestione di questa problematica attraverso l'utilizzo di un modulo di segnalazione che soddisfi i requisiti necessari. Per questo il progetto speciale riguardante l'RNAOC ha come

primo obiettivo la produzione di una scheda di segnalazione condivisa e utilizzabile in ambiente web, che consenta di raccogliere comunicazioni complete da tutti i centri.

Resoconto attività 2008

Riguardo le procedure di informatizzazione, nel 2008 si è proceduto alla produzione 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 l'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 Gruppo di lavoro interdipartimentale dell'RNAOC e realizzata dal Settore Informatica del nostro Istituto, insieme alla collaborazione dei membri della Commissione regionale del Piemonte, che ha già in attività, da diversi anni, il Registro del GH della Regione Piemonte, 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.

Al fine di avviare la fase di sperimentazione con i centri autorizzati di diverse Regioni italiane, e predisporre l'informatizzazione delle segnalazioni, è iniziato il percorso di individuazione dei referenti responsabili della farmacovigilanza regionale e dei responsabili dei Centri prescrittori dell'ormone somatotropo, invitati a partecipare sia da parte dell'RNAOC e attraverso l'Ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA.

Il 13 novembre 2008 è stato organizzato il Congresso nazionale, che ha avuto l'obiettivo di presentare la scheda di segnalazione informatizzata ai referenti regionali e ai clinici, e di raccogliere le adesioni per l'avvio della fase sperimentale.

Si è anche provveduto all'aggiornamento del sito web, con gli appuntamenti e report delle riunioni.

Attività programmata 2009

È in corso di attivazione la fase di sperimentazione della scheda web da parte di centri specialistici pediatrici e dell'adulto di diverse Regioni italiane, a cui si uniranno sperimentazioni da parte delle Regioni, in termini di commissione regionale e/o referenti amministrativi al fine di verificare sia gli aspetti informatici che quelli relativi al contenuto della scheda di segnalazione stessa.

Sono previsti incontri tecnico-scientifici periodici finalizzati a supportare le attività legate al Registro nazionale e all'attuazione della nota 39 dell'AIFA, tra cui insediamento e compiti delle Commissioni regionali e i requisiti utili per l'accreditamento dei centri autorizzati a prescrivere l'ormone della crescita.

È previsto 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 alle problematiche di attuazione a livello regionale.

Sul sito web del Registro (http://www.iss.it/rnoc) saranno riportati aggiornamenti sulle attività, in particolare riguardo gli appuntamenti, riunioni e convegno annuale, e le segnalazioni, sotto forma di dati aggregati a livello nazionale e disaggregati per Regione.

È in corso di valutazione la possibilità di collaborazioni con istituzioni nazionali e internazionali sul tema della adeguatezza e sicurezza d'uso dei farmaci a base di ormone della crescita, che peraltro rientra tra i compiti del registro. È infatti pervenuta la richiesta di adesione al progetto SAGhE: *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe*, studio multicentrico condotto a livello europeo.

– *Controlli*
  Coordinamento di Registri di patologia: Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, fatali e non fatali, in aree geografiche rappresentative del Paese. In particolare permette di calcolare indicatori di frequenza di malattia, quali occorrenza (primi eventi e recidive), prevalenza, incidenza (nuovi eventi), letalità e di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta, studiando l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche e l'associazione tra fattori di rischio e gravità della malattia.

Per realizzare questi obiettivi vengono utilizzate diverse fonti di informazione: i dati dei registri locali (Friuli, Brianza, Veneto, Firenze, Modena, Napoli, Caltanissetta), i dati raccolti attraverso l'*Health Examination Survey*, i dati degli studi longitudinali coordinati nell'ambito del progetto CUORE–Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari. È infatti noto che per avere un quadro esaustivo dell'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari nella popolazione italiana è necessario tenere conto di molte fonti di informazione, sia quelle che valutano i pazienti che sopravvivono all'evento (*Health Examination Survey* – HES, indicatore: prevalenza), sia quelli che valutano le persone che muoiono improvvisamente prima ancora di arrivare in ospedale (registri degli eventi coronarici e cerebrovascolari, indicatore: tasso di occorrenza e letalità). Inoltre, negli ultimi venti anni, grazie al miglioramento delle terapie in fase acuta, si è verificato una evoluzione verso un maggior numero di ricoveri in ospedale e di mortalità per quelle condizioni che rappresentano complicazioni o evoluzioni a lungo termine dell'infarto del miocardio o dell'ictus; pertanto ictus e infarto del miocardio insieme rappresentano meno del 50% dei ricoveri ospedalieri e della mortalità per le malattie del sistema circolatorio. Di qui anche la necessità di integrare il Registro nazionale con i dati di prevalenza raccolti attraverso l'HES, in particolare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e di fibrillazione atriale valutata attraverso un ECG letto con il codice Minnesota, nonché la presenza di *angina pectoris*, di *claudicatio intermittens* e di attacco ischemico transitorio (*Transient Ischaemic Attack*, TIA) valutato attraverso uno specifico questionario standardizzato, identificato a livello internazionale per stima della occorrenza della patologia cardio-cerebrovascolare nella popolazione generale.

Resoconto attività 2008

Riattivazione delle aree del Registro nazionale degli eventi coronarici 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). 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 scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno, di identificare i valori predittivi positivi dei singoli codici delle malattie cardio-cerebrovascolari, al fine di stimare gli eventi coronarici correnti fatali e non fatali, e valutarne la letalità a 28 giorni. Sono stati recentemente pubblicati i nuovi criteri per la definizione epidemiologica dei casi di cardiopatia ischemica acuta, basati su nuovi marcatori biochimici (troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi; questi marcatori fanno aumentare il numero di eventi non fatali o fatali ospedalizzati (la metodica può essere applicata solo se la persona raggiunge l'ospedale, in quanto la determinazione della troponina può essere effettuata solo in ospedale). Il Registro basato su popolazione non include gli eventi non fatali che si verificano fuori dell'area di sorveglianza.

Riattivazione delle aree del Registro nazionale degli eventi cerebrovascolari al fine di valutare a cinque anni di distanza dalla prima determinazione l'impatto delle malattie cerebrovascolari. La metodologia applicata si basa, come per il Registro nazionale degli eventi coronarici, sull'appaiamento dei dati di mortalità e di dimissione ospedaliera assieme alla validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno, sulla identificazione dei valori predittivi positivi dei singoli codici delle malattie cerebrovascolari, al fine di stimare gli eventi correnti fatali e non fatali cerebrovascolari e valutarne la letalità a 28 giorni. In letteratura esiste un dibattito ancora aperto sulla modalità più appropriata di gestione della componente ospedaliera dei registri dell'ictus, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia. La domanda di ricerca a cui vuole rispondere la sezione sui registri degli eventi acuti cerebrovascolari è "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?"

È stata avviata la HES: su un campione casuale di 220 persone ogni milione e mezzo di abitanti di età 35-79 anni, una serie di esami e di valutazioni vengono realizzati, in particolare un ECG, letto secondo il codice Minnesota e un questionario standardizzato per la valutare la presenza di *angina pectoris*, di infarto del miocardio, di ipertrofia ventricolare sinistra, di fibrillazione atriale, di attacco ischemico transitorio, di accidente cerebrovascolare, di *claudicatio intermittens*. Nel 2008 sono stati esaminati campioni di 220 persone in Friuli-Venezia Giulia e Molise e di 660 persone in Sicilia e in Emilia Romagna per un totale di 1.760.

Per valutare l'incidenza è stato realizzato ed è tuttora in corso il follow-up delle coorti longitudinali incluse nel progetto CUORE per gli eventi fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e la mortalità specifica per tutte le cause.

Con i dati disponibili del Registro nazionale, dell'HES e degli studi longitudinali del Progetto CUORE (incidenza, prevalenza, consumo di farmaci, trattamenti chirurgici, ricoveri ospedalieri, fattori di rischio) utilizzando il modello IMPACT, realizzato da Simon Capewell del Dipartimento di Salute Pubblica dell'Università di Liverpool, è stato valutato l'andamento in discesa della mortalità per cardiopatia ischemica identificando la parte attribuibile alle procedure terapeutiche in prevenzione secondaria, ai trattamenti in prevenzione primaria e ai cambiamenti dei fattori di rischio nella popolazione dovuti alla modificazione dello stile di vita. L'implementazione del Modello IMPACT ha previsto le attività di revisione bibliografica, aggiornamento del modello e analisi.

Attività programmata 2009

Proseguirà l'attività di coordinamento dei registri locali coronarici e cerebrovascolari per la identificazione degli eventi correnti e la validazione dei casi sospetti secondo l'applicazione dei criteri diagnostici del progetto MONICA e dei nuovi criteri. La lettura di tutti gli elettrocardiogrammi secondo il codice Minnesota viene effettuata presso il Reparto di Epidemiologia delle malattie cardio-cerebrovascolari. *Site-visit* sono programmate a tutte le unità per la valutazione del controllo di qualità sia sulla ripulitura dei file di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera, sia per le procedure di appaiamento degli stessi e la identificazione degli eventi correnti e per la applicazione dei criteri diagnostici del progetto MONICA. Realizzata la disponibilità degli eventi correnti coronarici e cerebrovascolari per tutte le aree, verranno stimati, applicando i valori predittivi positivi derivati dalla validazione degli eventi sospetti, i tassi di attacco per primi eventi e recidive, nonché la letalità a 28 giorni.

Proseguirà il follow-up e la validazione degli eventi sospetti coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali identificati nella coorte degli studi longitudinali inclusi nel progetto CUORE; tale procedura prevede l'applicazione dei criteri diagnostici specifici degli eventi coronarici e cerebrovascolari ed è la stessa descritta nel manuale delle operazioni; in questo modo sarà possibile calcolare i tassi di incidenza per eventi coronarici e cerebrovascolari suddivisi per età e sesso.

Proseguirà per tutto il 2009 l'HES, le cui operazioni sul campo dovrebbero protrarsi per tutto il 2010; per il 2009 sono in programma l'esame di campioni di popolazione 35-79 anni nelle seguenti regioni: Calabria, Basilicata, Lombardia, Piemonte, Lazio e Toscana, con l'esame di un totale di circa 3.500 persone. I dati sulla prevalenza delle malattie cardio-cerebrovascolari di origine arteriosclerotica come infarto del miocardio, fibrillazione atriale, ipertrofia ventricolare sinistra, TIA, accidenti cerebrovascolari e *claudicatio intermittens* comunque saranno disponibili per le Regioni esaminate man mano che localmente si termineranno le operazioni di screening e verranno messi a disposizione nel sito web www.cuore.iss.it.

Gli indicatori elaborati sulla base dei dati raccolti tramite le tre fonti di informazione descritte verranno presentati in modo da fornire indicazioni sull'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari.

Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) 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 un 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 uno 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 (*Thyroid-stimulating hormone*, 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 ipotiroidei 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 ipotiroidei 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 2008

Nell'anno 2008 l'attività di ricerca relativa al Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti ha riguardato fondamentalmente 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, è stato effettuato un aggiornamento dei dati del Registro nazionale relativi ai gemelli con IC, finalizzato allo studio del ruolo svolto dalla componente genetica nell'eziologia della patologia. A tale proposito sono stati analizzati i dati relativi al periodo 1989-2003 in cui erano stati arruolati 2.341 bambini con diagnosi di IC permanente. Tra questi, sono stati individuati 111 casi nati da parto gemellare (4,3% di parti gemellari). Complessivamente delle 100 coppie di gemelli studiate (con almeno uno dei due gemelli affetto) 11 sono risultate concordanti per questa patologia (11%). Per ciò che riguarda la zigosità, l'informazione era disponibile solo per 37 dei 111 gemelli con IC (33,3%). Tra questi, nove erano monozigoti (24,3%) e 28 dizigoti (75,7%). Infine, i risultati delle indagini strumentali (ecografia e/o scintigrafia) hanno confermato una frequenza di ghiandola in sede (67% ghiandola in sede, 11% agenesia, 22% ectopia) significativamente più elevata rispetto a quella osservata nell'intera popolazione di ipotiroidei congeniti (34% ghiandola in sede, 26% agenesia, 40% ectopia). È evidente, quindi, che l'aggiornamento al 2003 dei dati del Registro relativi alla gemellarità ha confermato la bassa concordanza per IC alla nascita: *pairwise concordance rate*: 11,0%, (95%CI: 5,0%-17,0%). Purtroppo, a causa della parziale mancanza di informazioni sulla zigosità, non è oggi possibile procedere ad un confronto statistico delle concordanze per IC tra coppie di gemelli monozigoti e dizigoti. Appare dunque necessario predisporre nuove azioni per il recupero dell'informazione sulla zigosità dei casi diagnosticati negli anni passati e programmare per il futuro la raccolta sistematica di questo dato. L'evoluzione di questo studio, attraverso la caratterizzazione per eziologia dei bambini IC nati da parto gemellare e il confronto delle coppie concordanti e discordanti per patologia, potrà certamente dare un sostanziale contributo alla comprensione dei fattori zigotici e postzigotici coinvolti nell'eziologia dell'ipotiroidismo congenito.

Nell'anno 2008 è stato anche avviato uno studio multicentrico mirato alla identificazione dei principali fattori di rischio legati alla gravidanza, all'epoca neonatale e alla prima infanzia che possano essere associati all'insorgenza di deficit neuropsichici minori in bambini con IC, che pure sono stati sottoposti ad una diagnosi precoce e ad un trattamento terapeutico entro il primo mese di vita. L'individuazione di tali fattori di rischio consentirà un miglioramento della qualità della vita di questi bambini e la riduzione dei costi socio-sanitari legati alla patologia.

Attività programmata 2009

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 ipotiroidei 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 ipotiroidei congeniti verrà focalizzata agli studi di tipo eziologico con particolare attenzione allo studio dei fattori di rischio genetici e ambientali per la patologia. Per ciò che riguarda lo studio dei fattori di rischio genetici, verrà continuato lo studio sui gemelli affetti da IC. Infatti, a causa della parziale mancanza di informazioni sulla zigosità dei gemelli arruolati nel Registro, non è attualmente possibile procedere ad un confronto statistico delle concordanze per IC tra coppie di gemelli monozigoti e dizigoti e verificare se l'aggregazione familiare sia il risultato di esposizioni "ambientali" condivise o di un comune background genetico per poterne, quindi, stimarne l'ereditabilità. Verranno predisposte, pertanto, nuove azioni per il recupero dell'informazione sulla zigosità dei casi diagnosticati negli anni passati e la raccolta sistematica di questo dato per i nuovi casi. Per ciò che riguarda invece gli studi sui fattori di rischio ambientali, verrà avviato uno studio di epidemiologia ambientale mirato alla individuazione di una possibile sovrapposizione di *hot spot* sul territorio ad alta incidenza di IC con aree caratterizzate da agricoltura intensiva e/o dalla presenza di siti industriali. Questo studio consentirà di verificare il possibile contributo dell'esposizione durante la gravidanza a sostanze chimiche di sintesi in grado di interferire con la normale funzione tiroidea (interferenti tiroidei).

Verrà continuato infine, lo studio multicentrico finalizzato alla identificazione dei principali fattori di rischio legati alla gravidanza, all'epoca neonatale e alla prima infanzia che possano essere associati all'insorgenza di deficit neuropsichici minori in bambini con IC, che pure sono stati sottoposti ad una diagnosi precoce e ad un trattamento terapeutico entro il primo mese di vita.

Registro nazionale della legionellosi

Il Dipartimento MIPI, insieme al CNESPS, coordina le attività del Registro nazionale della Legionellosi, ove vengono raccolte tutte le schede di sorveglianza dei casi attribuiti ad infezioni da Legionella. Funzione primaria del Registro è quella di rilevare *cluster* epidemici, consentendo un tempestivo intervento sul campo al fine di individuare la sorgente di infezione e impedire il verificarsi di ulteriori casi attraverso l'adozione 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, per risalire, quando possibile, all'origine dell'infezione. Le informazioni relative a questa attività consentono inoltre di individuare le specie e i sierogruppi che sono maggiormente causa di malattia nel nostro Paese e la loro distribuzione sul territorio. Inoltre, effettuando studi volti alla caratterizzazione di tali ceppi da un punto di vista fenotipico e genomico, individuare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati.

Resoconto attività 2008

Nel 2007 sono stati notificati al Registro nazionale di sorveglianza della legionellosi 862 casi, di cui 816 confermati e 46 presunti. Il numero dei casi è successivamente salito a 932 a causa di un ritardo della notifica.

L'elaborazione dei dati provenienti dall'analisi delle schede di sorveglianza dei casi pervenute è stata pubblicata nel Notiziario dell'Istituto (volume 21, n. 10, ottobre 2008).

Nel 2008 è continuata l'attività di sorveglianza epidemiologica e microbiologica in generale e, in particolare, sull'evento epidemico che si è verificato a Cesano Maderno in cui dal dicembre del 2005 ad agosto del 2008 si sono verificati 42 casi di legionellosi.

Come anticipato nel precedente resoconto, sospettando l'acqua dell'acquedotto come possibile origine dell'infezione, è stato condotto uno studio caso controllo per confrontare l'acqua municipale del Comune di Cesano Maderno con quella di due comuni limitrofi simili per estensione territoriale e come l'acquedotto del comune di Cesano, non sottoposti a clorazione. Tuttavia, le analisi effettuate, sia con il metodo colturale che con la *Real Time* PCR hanno dato esito negativo. Inoltre i pochi ceppi di origine umana isolati, pur mostrando una similitudine genetica con i ceppi isolati nell'acqua di alcune abitazioni dei pazienti e in una fontanella pubblica, non hanno consentito di risalire ad un'origine comune dell'infezione di questa insolita epidemia. Pertanto, a scopo precauzionale, è stato suggerito al comune di Cesano Maderno di effettuare una clorazione (0,2 mg/L cloro) per almeno sei mesi, attuata dal giugno 2008.

Da allora il numero dei casi è diminuito (due casi in agosto e nessun caso nei mesi successivi fino ad oggi) ed è stato suggerito un ulteriore periodo di clorazione di sei mesi.

Il laboratorio nazionale di riferimento ha continuato a ricevere campioni sia di origine ambientale che umana, per la diagnosi o per conferma diagnostica di legionellosi.

Abbiamo ricevuto, infatti, prevalentemente da ospedali, 29 campioni clinici (urine, sieri e secrezioni respiratorie) su cui abbiamo effettuato diagnosi di legionellosi. I campioni ambientali analizzati, costituiti prevalentemente da campioni d'acqua, provenienti da laboratori di igiene pubblica, ARPA e Università sono stati 80.

Il ceppo isolato, sia dall'ambiente che dall'uomo, continua ad essere nel 100% dei casi *Legionella pneumophila*, non avendo isolato altre specie. La diagnosi sierologica poche volte, come documentato in letteratura, rivela una sieroconvesione. L'antigene urinario si rivela invece il test più sensibile in pazienti immunocompromessi con quadro clinico di polmonite atipica.

Abbiamo partecipato, inoltre, come accade ormai da più di dieci anni, a quattro controlli di qualità per la quantificazione e l'identificazione di Legionella in campioni d'acqua e quattro controlli di qualità per la diagnosi di legionellosi mediante antigene urinario, coordinati dalla *Health Protection Agency* (HPA) di Londra.

Per quanto riguarda l'attività di formazione, nell'ambito del progetto finanziato dal CCM "Descrivere le caratteristiche genotipiche e fenotipiche dei ceppi di legionella isolati dall'ambiente e dall'uomo", il 15 e 16 ottobre è stato nuovamente effettuato un corso dal titolo: "Legionella: valutazione del rischio, indagini ambientali, sistemi di controllo e aspetti normativi", rivolto ai medici,microbiologi e tecnici della prevenzione.

Un secondo corso, previsto nell'ambito dell'altro progetto CCM "Sostegno al potenziamento delle capacità laboratoristiche locali per approntare la diagnosi microbiologica di legionellosi" è stato organizzato il 27 e 28 novembre.

"Infezioni da Legionella: diagnosi, terapia e prevenzione del rischio di infezione nelle strutture sanitarie". Entrambi i corsi hanno avuto una gran numero di richieste di partecipazione che tuttavia non abbiamo potuto esaudire a causa del numero limitato di posti (30-35).

Durante il 2008 si è costituito il gruppo di lavoro per la revisione delle linee guida per il controllo e la prevenzione della legionellosi. Si sono tenute tre riunioni e lo stato di avanzamento dell'aggiornamento delle varie parti del documento è a buon punto. La pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale* è prevista per la fine dell'anno.

Attività programmata 2009

Nel 2009 continuerà l'attività di sorveglianza epidemiologica e microbiologica della legionellosi, prestando in particolare attenzione al verificarsi di *cluster* epidemici di legionellosi.

Continuerà anche l'attività relativa al II progetto finanziato dal CCM (il primo si è concluso nel 2008), in particolare su uno studio comparativo effettuato in campioni clinici e ambientali utilizzando due metodi: l'esame colturale e la *Real Time* PCR.

Alla fine dell'anno, considerata la grande richiesta, verrà riproposto il corso "Legionella: valutazione del rischio, indagini ambientali, sistemi di controllo e aspetti normativi", rivolto ai medici,microbiologi e tecnici della prevenzione.

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 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, perchè la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico e immunoistochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica dei casi in sporadici, genetici, iatrogeni e variante della MCJ (vMCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica: i casi sono certi se è stato effettuato l'esame neuropatologico, probabili se oltre alla presenza di alcuni segni clinici sono positivi l'esame elettroencefalografico e il test per la proteina 14-3-3 sul liquido cefalorachidiano, possibili se vi sono i segni clinici, la durata della malattia è inferiore ai 24 mesi, ma gli esami di laboratorio non sono suggestivi. La sorveglianza di queste patologie è stata avviata in Italia e in altri Paesi europei (Francia, Gran Bretagna, Paesi Bassi, Slovacchia, Spagna, Svizzera) e non europei (Australia e Canada), per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche delle TSE in relazione alla comparsa dell'epidemia di BSE in Gran Bretagna e successivamente in altri Paesi europei. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la vMCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la vMCJ è stata individuata anche in altri Paesi europei. In Italia il primo caso di vMCJ è stato notificato al Registro nel 2001.

Il Registro della MCJ raccoglie tutti i casi sospetti di TSE dell'uomo: i casi di MCJ sporadica, i casi iatrogeni di MCJ, le forme genetiche (questi casi includono la MCJ genetica, la sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker e la insonnia fatale familiare) e i casi di vMCJ.

Le modalità con cui si effettua la sorveglianza in Italia sono passate dalla segnalazione su base volontaria dei casi sospetti del 1993 alle vigenti disposizioni per le quali la vMCJ, la MCJ e sindromi correlate sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2001, pubblicato sulla GU n. 8 del 10 gennaio 2002).

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante di MCJ;
- stimare l'incidenza della MCJ e delle sindromi correlate;
- contribuire ad identificare cambiamenti nei modelli di propagazione per sviluppare l'impiego di azioni preventive appropriate e la messa in atto di idonee misure di controllo;

- raccogliere informazioni su eventuali fattori di rischio, inclusi quelli occupazionali;
- valutare i criteri diagnostici per la MCJ;
- valutare i test diagnostici per la MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test).

Il Registro della MCJ attua quindi il monitoraggio clinico-epidemiologico di queste patologie sul territorio nazionale, fornisce un qualificato supporto diagnostico (esami diagnostici effettuati nei nostri laboratori su materiale biologico inviato dai centri neurologici) e studia le forme familiari di queste patologie (indagine genetica effettuata su campioni ematici dei casi segnalati). La raccolta del materiale biologico dei casi segnalati permette inoltre di costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici.

Il Registro nazionale della MCJ è continuamente impegnato nella revisione dei criteri classificativi nell'ambito dei progetti di sorveglianza dellUnione Europea che si rende necessaria man mano che si acquisiscono nuove conoscenze eziopatogenetiche e nuove possibilità di diagnosi per queste patologie.

Il Registro nazionale della MCJ è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ, Legge 18 giugno 2002, n. 118 GU n. 75 del 31/03/2003.

Resoconto attività 2008

Nell'ultimo anno sono state svolte le seguenti attività:

- Sono state raccolte 217 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 217 segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi con sospetto clinico per un'iniziale inquadramento diagnostico secondo i criteri di definizione di caso stabiliti dall'Unione Europea; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno inoltre aggiornato questi casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate.
- Sono stati visitati personalmente dai neurologici del Registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 55 nuovi casi sospetti ed è stato somministrato ai pazienti o a i loro parenti un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare.
- Sono state visionati i tracciati elettroencefalografici in 106 casi segnalati.
- Sono state richieste e/o visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 55casi segnalati.
- Sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 15 casi sospetti di MCJ.
- Sono stati studiati con esame neuropatologico condotto su varie aree dell'encefalo fissato in formalina 12 pazienti deceduti con sospetto clinico di MCJ nel 2008. Di questi, tre casi sono risultati affetti dalla forma sporadica della malattia. Un caso è risultato affetto da forma genetica, otto sono *pending*, tre sono stati classificati come affetti da altre patologie del sistema nervoso.
- Sono stati effettuati sui casi sporadici anche gli esami su materiale cerebrale congelato per la caratterizzazione all'immunoblot della proteina patologica PrPsc (*typing*) secondo la classificazione molecolare proposta da Parchi *et al. Ann Neurol* 1999;46:224-33.
- È stata inoltre portata avanti la collaborazione con il CINECA per la base dati informatizzata italiana.
- Si è proceduto alla valutazione di casi segnalati in base alla clinica, agli esami strumentali e di laboratorio secondo i criteri adottati in ambito europeo e quindi alla loro

classificazione definitiva nel caso in cui si è già in possesso del risultato dell'esame neuropatologico mentre gli altri rimangono "in corso".
- Si è provveduto all'aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del Registro della MCJ dell'ISS e all'aggiornamento trimestrale dei decessi per MCJ sul sito web della sorveglianza europea.
- Si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2007.
- Sono stati elaborati sette pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per il risarcimento previsto per i casi di variante MCJ previsto dal DM del 12 marzo 2003, GU n. 75 31/03/2003.
- È continuata la collaborazione al progetto di validazione della Risonanza Magnetica Nucleare cerebrale come nuovo criterio diagnostico per i casi di MCJ sporadica.
- È continuata l'attività di coordinamento del nuovo database elettronico europeo per l'immissione dei dati sulle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane precedentemente raccolti (periodo di sorveglianza 1993-2007) nel nuovo sito.
- È continuata la collaborazione per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquido cefalo-rachidiano partecipando con altri Paesi europei al secondo *ring trial* coordinato dall'Unità dei Prioni dell'Università di Göttingen.
- È stato sottoposto all'AIFA il progetto "Sorveglianza del Sangue in Medicina Trasfusionale per il rischio di trasmissione della Malattia di Creutzfeldt-Jakob" che è stato approvato a fine 2008.
- È stato avviato il coordinamento della raccolta di campioni di sangue in citrato da pazienti con sospetta MCJ, controlli sani e altre patologie neurologiche per lo studio europeo "PRIONSCREEN" ricerca di *marker* diagnostici preclinici per le Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili umane con la raccolta dei primi 19 campioni.

Attività programmata 2009

Per l'anno 2009 sono state programmate le seguenti attività:
- Le segnalazioni dei casi sospetti verranno seguite dai medici del registro con aggiornamento delle informazioni periodicamente tramite contatti telefonici.
- I casi, laddove possibile, saranno visitati personalmente dai medici del Registro, secondo un protocollo clinico standardizzato.
- Se i centri segnalatori non sono in grado di eseguire esami diagnostici sul liquor (test per la proteina 14-3-3 e in alcuni casi selezionati il test per la proteina tau sul liquor) verranno eseguiti in ISS.
- Continuerà il coordinamento della raccolta di campioni di sangue in citrato da pazienti con sospetta MCJ, controlli sani e altre patologie neurologiche per lo studio europeo PRIONSCREEN ricerca di *marker* diagnostici preclinici per le Encefalopatie spongiformi trasmissibili umane.
- Coordinamento dei riscontri autoptici laddove le strutture non siano in grado di eseguire l'esame neuropatologico.
- Elaborazione dei dati di mortalità e aggiornamento dei siti web dell'ISS con scadenza mensile e con scadenza trimestrale del sito EUROCJD.
- Utilizzo del nuovo database elettronico italiano e immissione dei dati precedentemente raccolti nel nuovo sito.
- Utilizzo del nuovo database elettronico europeo e immissione dei dati precedentemente raccolti.

- Avvio dello studio di sorveglianza epidemiologica in medicina trasfusionale riguardo al problema della MCJ.
- Partecipazione allo studio europeo di *enhanced surveillance* coordinato dall'Università di Melbourne, Australia.
- Avvio di indagini epidemiologiche *ad hoc* sui casi di MCJ legate ad impianto di *Dura Mater* con la collaborazione delle Direzioni Sanitarie degli Ospedali in cui sono stati effettuati gli interventi di Neurochirurgia.
- La collaborazione al progetto di validazione della Risonanza Magnetica Nucleare cerebrale come nuovo criterio diagnostico per i casi di MCJ sporadica continuerà anche nel 2009.

Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime

Il Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione medicalmente assistita (PMA), degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della legge 40/2004 (art. 11 e art. 15), svolge diverse attività:

- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri;
- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime;
- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere.

La raccolta dati avviene attraverso l'utilizzo del sito web del Registro situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata.

Inoltre, per la futura raccolta dati su ciclo singolo di trattamento è stato messo a punto un software di gestione dei dati relativi alle coppie con problemi di infertilità, che facilita la raccolta nei Centri dei dati su record individuali. Sui dati raccolti vengono realizzate analisi a carattere epidemiologico, con continuità nel tempo, al fine di monitorare l'evoluzione del fenomeno e consentire il paragone con quanto avviene in altri Paesi.

La gestione del Registro viene svolta in stretta collaborazione con le Regioni.

Resoconto attività 2008

Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni.

Portata a termine raccolta obbligatoria dei dati relativi all'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2007.

La raccolta dati è stata eseguita attraverso il sito web del Registro nazionale, www.iss.it/rpma, attraverso l'area riservata per i centri autorizzati e registrati. Inoltre, le procedure di raccolta, analisi, audit e monitoraggio sono state valutate positivamente dal prof.

Karl Nygren, ex *chairman* dello *European IVF Monitoring Consortium* (EIM), il Registro europeo della PMA.

Preparata entro il 28 febbraio la relazione al Ministro della Salute come previsto dalla L 40/2004.

Sono state implementate le variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2007.

Ampliata nel sito web del Registro, www.iss.it/rpma, la sezione dedicata alla conservazione e alla difesa della fertilità. Ampliato, sempre nel sito web, lo spazio dedicato al pubblico relativo alla salute riproduttiva :

- prevenzione dell'infertilità;
- aspetti psicologici e sociologici dell'infertilità;
- descrizione di un percorso di PMA.

Avviati i seguenti progetti di ricerca:

- realizzazione del progetto "Mantenere e tutelare la salute sessuale e riproduttiva" rivolta ai giovani in collaborazione con gli operatori dei consultori Regione Toscana, Emilia Romagna, Campania, Sicilia e Liguria;
- studio sull'incidenza delle coppie italiane che si rivolgono a centri esteri per l'applicazione di tecniche di PMA;
- studio clinico multicentrico sulla crioconservazione di ovociti;
- conservazione della fertilità in pazienti oncologici;
- studio sui cicli singoli di trattamento da tecniche di PMA e sui nati da tali tecniche;
- creare e comunicare cultura riproduttiva: azioni informative e preventive dell'infertilità della popolazione giovanile italiana;
- studio sulla qualità dei gameti.

Avvio e conclusione di una campagna di informazione sui temi della prevenzione dell'infertilità/sterilità.

Attività programmata 2009

Valutazione delle nuove variabili alla luce dei risultati ottenuti dalla raccolta dati relativa all'anno 2007.

Raccolta dati relativa all'anno 2008.

Preparazione della relazione al Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Preparazione di uno spot da trasmettere su emittenti televisive RAI e MEDIASET sui temi della prevenzione della sterilita e dell'infertilità commissionato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Registro nazionale gemelli

Il Registro nazionale Gemelli (RNG, www.gemelli.iss.it) è uno strumento di ricerca dell'ISS, finanziato dal Ministero della Salute nel 2000, che, attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, consente di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o comunque, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

Il metodo gemellare si basa sull'acquisizione di informazioni gradualmente più approfondite e sull'utilizzo di metodi progressivamente più complessi:

- Il confronto statistico tra le correlazioni o le concordanze rispetto a un determinato carattere tra coppie di gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) permette di verificare se l'aggregazione familiare è il risultato di esposizioni ambientali condivise o di un comune background genetico, consentendo quindi di stimarne "l'ereditabilità".

- Se il carattere in questione è ereditabile, utilizzando i dati relativi a gemelli DZ, è possibile effettuare studi genetici di *linkage* per verificare se entrambi i gemelli di una coppia che presentano il carattere, condividono anche alcune zone del genoma in misura maggiore di quanto atteso nei fratelli, dando così il via all'identificazione di polimorfismi genetici di suscettibilità. Gli studi di *linkage* condotti sui gemelli DZ, rispetto a quelli eseguiti su fratelli non gemelli, presentano il vantaggio di poter controllare perfettamente per l'età, fattore fondamentale nell'insorgenza di tante patologie.
- Il confronto delle modificazioni epigenetiche (indotte da fattori esterni) tra gemelli MZ (che quindi hanno ereditato lo stesso background genetico) discordanti per carattere (o patologia), costituisce la nuova frontiera della ricerca genetica, permettendo di individuare differenti profili di espressione genica all'interno della coppia, possibilmente responsabili delle differenze fenotipiche, e suggerendo il ruolo specifico dei segmenti di DNA a confronto.

L'RNG arruola coppie di gemelli volontari MZ e DZ ed è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

Il Registro viene costantemente aggiornato utilizzando varie fonti anagrafiche, individuando coppie di persone che hanno lo stesso cognome, luogo e data di nascita. Le coppie di gemelli vengono selezionate per la partecipazione a specifici progetti in base al loro anno di nascita o alla loro residenza e contattati direttamente dall'RNG. È anche attiva, sul sito dell'RNG, una procedura di iscrizione online. Possono iscriversi al Registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia monozigoti che dizigoti, dello stesso sesso o di sesso opposto. Una volta firmato il consenso, si autorizza l'RNG a inserire in un archivio elettronico le informazioni richieste nel questionario e ad elaborarle per la ricerca scientifica. In questo modo gli iscritti (circa 16.000 a fine 2008) possono essere ricontattati per partecipare a nuovi studi. In caso di partecipazione a studi specifici, può essere richiesto di sottoporsi a visite mediche gratuite o a prelievi (di sangue o di saliva) per l'esame del DNA.

La costituzione dell'RNA in Istituto ha consentito la partecipazione dell'ISS al network dei Registri europei dei gemelli (*GenomEUtwin*), che costituisce uno dei centri di eccellenza per la Genomica in Europa e si propone di combinare le informazioni epidemiologiche e genetiche relative a patologie comuni, definire il "profilo genetico" implicato nelle varie condizioni, identificare le interazioni tra genotipo e ambiente, e stimare il contributo del patrimonio ereditario e dello stile di vita al rischio di malattia.

L'RNG ha stabilito una fitta rete di collaborazioni con clinici italiani che operano in vari settori della salute. Al percorso scientifico avviato con i colleghi neurologi della Sapienza Università di Roma, si sono affiancati negli anni numerosi altri specialisti (immunologi, endocrinologi, oculisti, psichiatri) che hanno riconosciuto nel Registro uno strumento importante di ricerca.

Non secondarie sono anche le collaborazioni che l'RNG mantiene con altri gruppi di ricerca dell'ISS, afferenti sia all'area dell'epidemiologia che della ricerca di base.

Nel corso degli anni, l'RNG ha instaurato rapporti di collaborazione con molte associazioni nazionali di gemelli che hanno offerto la loro esperienza e partecipazione ai progetti di ricerca, soprattutto in termini di comunicazione e divulgazione.

Il progetto più importante in cui l'RNG è coinvolto riguarda la costituzione di una banca di materiale biologico donato dai gemelli afferenti al Registro. Il progetto, già sottoposto al vaglio del Comitato Etico dell'ISS nel 2006, in occasione dell'avvio di alcuni studi internazionali, prevede la raccolta organizzata di campioni di sangue e di informazioni sullo stato di salute e sugli stili di vita di donatori volontari. In questo contesto, l'RNG ha stipulato un accordo di collaborazione scientifica con l'Associazione Volontari Italiani Sangue (Avis) per raccogliere

campioni ematici donati da gemelli afferenti all'RNG presso le sedi Avis di tutto il territorio nazionale. Vengono inoltre conservati nella banca biologica campioni di saliva donati dai gemelli e raccolti per mezzo postale.

Nel contesto del velocissimo sviluppo delle biotecnologie e dell'altrettanto veloce sviluppo delle ipotesi scientifiche in campo biomedico, la Banca biologica rappresenta un prezioso strumento per gli avanzamenti delle conoscenze, in particolare nel settore dell'epidemiologia genetica. La sua costituzione presso l'Istituto, ente pubblico di ricerca, avviene nel rispetto delle raccomandazioni etiche (dignità dell'essere umano, autonomia, ecc.) contemplate a livello nazionale e internazionale, nonché delle disposizioni legali previste dalla normativa italiana: primi tra tutti il decreto legislativo 196/2003 e la recente "Autorizzazione al Trattamento dei dati genetici" emessa dall'Autorità Garante del Trattamento Dati Personali nell'aprile 2007. La Banca biologica permetterà di realizzare nuovi studi e testare nuove ipotesi scientifiche con un notevolissimo risparmio dei tempi tecnici di reclutamento, favorendo una maggiore disponibilità in termini numerici e in termini qualitativi dei campioni biologici e dei dati ad essi correlati. La Banca biologica dell'ISS si sta dotando di un proprio Regolamento che prevede, tra i punti più importanti, che l'uso di ogni singolo campione per ogni singolo studio non possa avvenire senza il consenso informato e consapevole del donatore che una volta contattato e informato dovrà esprimersi al riguardo con un consenso in forma scritta.

Resoconto attività 2008

- *Salute mentale*
  In questo ambito, è stato condotto, su un campione di circa 400 coppie di gemelli giovani adulti, uno studio finalizzato a quantificare la correlazione genetica tra i principali determinanti del benessere psicologico, e cioè l'autostima, la soddisfazione di vita e l'ottimismo. Inoltre, sullo stesso campione sono state analizzate le caratteristiche dell'attaccamento alle figure genitoriali, nonché i tratti di tipo psicotico e ossessivo.

- *Invecchiamento*
  Sono stati pubblicati i risultati di uno studio sul declino cognitivo in coppie di gemelli anziani. Il confronto tra le correlazioni osservate tra i gemelli MZ e DZ ha evidenziato sostanziali influenze genetiche sulle risposte ai test neuropsicologici, con stime di ereditabilità comprese tra il 54% e il 79% per le varie scale considerate.

- *Malattie autoimmuni*
  Continua la collaborazione con la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) per lo studio sulla ereditabilità del diabete di tipo 1. Hanno partecipato 40 centri diabetologici che hanno permesso l'identificazione di oltre 80 coppie di gemelli, 55 delle quali sono state arruolate allo studio e hanno in gran parte acconsentito al *biobanking* del DNA. Continua l'arruolamento di gemelli con malattie infiammatorie croniche dell'intestino in collaborazione con l'*Italian Group for Inflammatory Bowel Disease* (IG-IBD) col fine di stimare l'ereditabilità di queste patologie e di loro sottofenotipi.

- *Disturbi respiratori e allergie*
  Per quanto riguarda i disturbi respiratori, sono stati pubblicati i risultati di uno studio sull'asma e la rinite allergica primaverile su un campione di circa 400 coppie di gemelli di età 8-17 anni. L'obiettivo dello studio era stimare, nella popolazione di bambini e adolescenti, l'ereditabilità delle due patologie e la loro correlazione genetica. Nello stesso ambito di ricerca, sono stati avviati i lavori di una nostra unità operativa all'interno del

Programma strategico nazionale "Ambiente e Salute" del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. In particolare, è stato avviato l'arruolamento delle coorti di gemelli a Milano, Roma e Palermo.

- *Malattie rare*
  In fase di completamento uno studio multicentrico per la stima della concordanza ed ereditabilità della SLA in coorti di gemelli identificate su base di popolazione e per la collezione di materiale biologico; hanno partecipato 23 centri clinici per la diagnosi e terapia della SLA con l'identificazione di 49 coppie di gemelli. È stato avviato lo studio su assunzione di acido folico e rischio di gravidanza gemellare: sono state arruolate circa 200 mamme di gemelli e 400 mamme di non gemelli e sono stati raccolti 173 campioni di saliva per l'estrazione del DNA.

- *Oncologia*
  Nell'ambito del Progetto strategico sull'oncologia del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, è stata individuata la popolazione gemellare su cui stimare la ereditabilità della sensibilità individuale a differenti agenti mutageni ambientali noti.

- *Neonatologia*
  Sono state formulate le procedure operative relative all'arruolamento di una coorte di nuovi nati da gravidanze gemellari, e sono stati individuati i due centri pilota in cui verrà messo a punto lo studio.

- *Etica*
  È stata svolta una indagine su: "comprensione degli obiettivi degli studi e sulla volontà di donare campioni (sangue e/o saliva) per la ricerca", tra gli iscritti al Registro. L'obiettivo principale era quello di evidenziare i fattori che influenzano la volontà e l'attitudine dei soggetti nei confronti della partecipazione/donazione per la ricerca scientifica.

Attività programmata 2009

- *Salute mentale*
  Nell'ambito del Progetto "Un approccio epidemiologico ai disturbi dello spettro autistico", coordinato dal Reparto di Salute mentale del CNESPS e facente parte del Programma strategico per la Ricerca Sanitaria 2007, verrà avviato uno studio su popolazione gemellare con l'obiettivo di stimare la componente genetica e ambientale di endofenotipi dell'autismo e di identificare fattori ambientali in grado di modificare la suscettibilità genetica individuale. Si tratta di conoscenze che potrebbero contribuire a chiarire i meccanismi che regolano il processo patogenetico, ad aprire la strada a successive indagini di tipo genetico-molecolare, a delineare nuove strategie di screening e diagnosi precoce basate su precisi criteri per definire gruppi di popolazione a maggiore rischio di malattia, e a formulare strategie di prevenzione di esposizioni ambientali che risultino in grado di amplificare la suscettibilità genetica individuale.
  Nel corso del 2009 si prevede di avviare nuovi studi su alessitimia e ipomania, e su tratti di tipo schizofrenico. Inoltre, si lavorerà ad un nuovo progetto riguardante i correlati biologici del benessere psicologico.

- *Malattie autoimmuni*
  Verrà ultimato l'arruolamento e la raccolta dei campioni relativi allo studio sulla ereditabilità del diabete di tipo 1 e avviato uno studio, sempre in popolazione gemellare, sulla comorbidità tra diabete di tipo 1 e celiachia.

Continua l'arruolamento di gemelli con malattie infiammatorie croniche dell'intestino in collaborazione con l'IG-IBD col fine di stimare l'ereditabilità dei queste patologie e di loro sottofenotipi.

- *Disturbi respiratori e allergie*
  Asma e rinite allergica verranno studiate in una indagine che coinvolge circa 1.500 coppie di gemelli MZ e DZ sugli effetti a lungo termine dell'inquinamento atmosferico, per la valutazione dell'impatto sanitario associato alla esposizione ad inquinamento atmosferico in aree urbane. Lo studio fa parte di un progetto strategico del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali sui temi ambientali.

- *Malattie rare*
  Verranno ultimati gli studi sulla SLA e sull'assunzione di acido folico e rischio di gravidanza gemellare. Verrà avviata una collaborazione con il Registro olandese per studiare gemelli MZ discordanti per alcune malformazioni congenite cardiache, allo scopo di valutare la eventuale componente epigenetica di queste patologie rare.

- *Oncologia*
  Verrà misurata la sensibilità individuale a differenti agenti mutageni ambientali utilizzando linfociti di sangue periferico di coppie di gemelli MZ e DZ in tre fasce di età (giovani adulti, adulti e anziani, circa 300 coppie dello stesso sesso). Su questi modelli sperimentali si procederà alla determinazione del profilo delle principali modificazioni epigenetiche del DNA (metilazione, acetilazione, rimodellamento e riparazione del DNA), nonché del *pattern* di espressione genica.

- *Neonatologia*
  Dal primo febbraio 2009 inizia l'arruolamento di neonati da parti gemellari nei due centri pilota di Roma (Policlinico Umberto I) e Pisa (Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana). Il 2009 vedrà inoltre la stesura dei questionari di follow-up e alcune analisi di dati preliminari.

- *Etica*
  Continuerà il filone di attività che intende valutare la comprensione delle finalità e degli obiettivi degli studi genetici, al fine di migliorare le capacità esplicative del nostro stesso gruppo di ricerca e la sensibilità nei confronti delle esigenze dei partecipanti/donatori.

Registro nazionale malattie rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) è stato istituito presso l'ISS nel 2001 (in attuazione dell'articolo 3 del DM 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del DL.vo 29 aprile 1998, n. 124").

Il Registro ha come obiettivo generale di effettuare la sorveglianza delle malattie rare e di supportare la programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti affetti da malattie rare (art. 3). Il Registro mira infatti a ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e la relativa distribuzione sul territorio nazionale), utili a definire le dimensioni del problema; si tratta, inoltre, di uno strumento utile per stimare il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei pazienti, per supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

L'attività dell'RNMR è iniziata nel 2001 e, per aumentare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), a partire dall'inizio del 2006, ha messo in atto una nuova modalità di raccolta dati che include un nuovo software; uno strumento che può essere utilizzato sia dai singoli presidi/centri abilitati alla diagnosi e al trattamento dei pazienti affetti da malattie rare, sia dai Responsabili dei Centri di Coordinamento Regionale che si occupano del monitoraggio e del coordinamento delle attività relative al Registro e fanno da tramite tra il CNMR e i singoli presidi/centri.

Il software è sviluppato su piattaforma web, di semplice utilizzo, realizzato rispettando gli standard di sicurezza e di riservatezza per il trattamento dei dati sensibili.

Il CNMR mette a disposizione il software gratuitamente sia alle Regioni che non hanno ancora attivato un proprio Registro regionale, sia a quelle che ne sono già in possesso.

Il software permette all'RNMR di ricevere i dati da ciascun Responsabile del Centro di Coordinamento per la raccolta dei dati epidemiologici.

Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato, all'interno dell'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007, un elenco di variabili obbligatorie (data set minimo) da inviare all'RNMR. Il data set minimo prevede campi obbligatori sia per la parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia per la parte relativa alla patologia.

L'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare Registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31 marzo 2008 e di garantire il collegamento con l'RNMR.

Infine, il Registro ha permesso la realizzazione e lo sviluppo di una rete di collaborazione per iniziative multidisciplinari che vede coinvolte le differenti realtà che operano nel campo delle malattie rare e che comprendono oltre alla comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari. In particolare sono state sviluppate collaborazioni con i Registri dei difetti congeniti regionali e con le Associazioni di Pazienti e loro familiari.

Resoconto attività 2008

Il CNMR è impegnato in un'intensa attività di contatto con i referenti regionali e con il Tavolo Tecnico Interregionale, al fine di migliorare la copertura spazio-temporale della raccolta dati.

Il 9 ottobre 2008 è stato organizzato un incontro "tecnico" per la condivisione delle modalità per l'invio dei dati all'RNMR da parte delle Regioni in possesso di un proprio Registro regionale per le Malattie Rare (Lombardia, Piemonte, Toscana, Veneto).

A oggi i Responsabili dei Centri di Coordinamento per la raccolta dei dati epidemiologici che hanno inviato i moduli di adesione all'RNMR sono relativi alle seguenti Regioni: Abruzzo, Basilicata, Calabria, Lazio, Marche, Molise, Puglia, Sardegna, Valle d'Aosta, Provincia autonoma di Trento.

Tutte le Regioni sopra citate hanno inviato la mappatura completa dei Presidi accreditati per l'inserimento dei dati all'RNMR.

La Lombardia, il Piemonte, la Valle d'Aosta e la Toscana hanno inviato all'RNMR i dati presenti nel loro Registro regionale.

Al 15 febbraio 2009 risultano presenti nell'RNMR 26.592 schede suddivise per Regione come segue: : Abruzzo (64), Basilicata (37), Calabria (1.007), Lazio (5.896), Lombardia (2.016), Marche (517), Molise (97), Piemonte-Valle d'Aosta (5.240), Puglia (2.229), Toscana (9.331), Sardegna (7), Provincia autonoma di Trento (151).

In seguito alle richieste ricevute durante i corsi di formazione per l'utilizzo dell'RNMR sono state realizzate alcune funzionalità aggiuntive al software (possibilità di ricercare il paziente anche tramite nome e cognome; ricezione dell'informazione della presa visione da parte del Referente Regionale delle schede convalidate da ogni singolo medico; possibilità di segnalare la

data di diagnosi precedente alla data di nascita; possibilità di eliminare pazienti erroneamente arruolati e/o patologie non convalidate).

Sono state inoltre recepite le richieste del Tavolo Tecnico Interregionale per le Malattie Rare. La popolazione di riferimento per l'RNMR è la popolazione in cura presso i Presidi della Rete nazionale per le malattie rare; pertanto, devono essere registrate e inviate le schede relative a tutti i pazienti seguiti dai Presidi della Rete, indipendentemente dalla loro residenza.

Gli invii dei dati avranno cadenza semestrale.

Pur riconoscendo l'indiscutibile valore di un Registro dinamico che periodicamente aggiorni lo stato in vita del paziente, è stato deciso di attivare nell'immediato un Registro statico. A oggi è possibile segnalare il decesso del paziente, e di conseguenza indicare la data del decesso, ma non è una variabile obbligatoria.

Fino a tutto il 2009 si è deciso di accettare il valore "Non conosciuto" per la data di esordio clinico (primi sintomi e/o segni della malattia).

Il CNMR ha riservato un numero telefonico dedicato (06/49904368) attivo tutti i giorni dalle 9 alle 12 per rispondere alle richieste o a eventuali problemi nella compilazione dell'RNMR.

Il CNMR realizza, inoltre, nelle Regioni che ne fanno richiesta, corsi di formazione gratuiti finalizzati alla raccolta dei dati e all'utilizzo specifico dell'RNMR.

Attività programmata 2009

L'attività programmata nel 2009 prevede l'ampliamento del monitoraggio della Rete nazionale malattie rare anche attraverso il Registro nazionale Malattie Rare.

Queste attività si articolano come segue:

- implementazione della collaborazione con i Registri regionali delle malattie rare esistenti al fine di continuare a migliorare la copertura nella raccolta dei dati epidemiologici;
- supporto alla realizzazione di Registri regionali anche attraverso la condivisione di strumenti informatici laddove questi non sono stati ancora realizzati;
- realizzazione di statistiche online accessibili ai referenti regionali dei diversi Registri per effettuare il monitoraggio delle malattie rare e per programmare l'attività regionale attraverso l'analisi della migrazione sanitaria e il ritardo diagnostico specifici di ogni realtà;
- proseguimento dell'attività formativa nelle singole Regioni;
- realizzazione di seminari, congressi, workshop per migliorare la quantità e la qualità dei flussi epidemiologici e valutare i dati raccolti. Attraverso questi incontri potranno essere identificate le criticità nella raccolta dei dati con la proposta di possibili soluzioni;
- partecipazione ai gruppi di studio a livello nazionale e internazionale per la nomenclatura e la codifica delle malattie rare che rappresentano una criticità anche in relazione alla raccolta epidemiologica di questi dati;
- confronto con esperti su singole malattie rare o su gruppi di esse al fine di contribuire alla definizione di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi nell'ambito della Rete nazionale malattie rare. Questa attività avrà come ricaduta l'elaborazione e diffusione di protocolli diagnostico-terapeutici e/o di linee guida per malattie rare.

Progetto SARS

Il progetto di ricerca "Lotta alla SARS" (Sindrome Acuta Respiratoria Severa, *Severe Acute Respiratory Syndrome*), finanziato dal Ministero della Salute attraverso fondi assegnati dalla Commissione per la Ricerca Sanitaria per l'anno 2003-2004, è stato proposto dall'ISS in riconoscimento non solo della necessità di prepararsi ad un eventuale riemergenza di questa

grave sindrome ma anche e soprattutto per la consapevolezza dell'importanza di studiare in maniera approfondita un gruppo di virus, i Coronavirus, francamente trascurato nel nostro Paese (e anche altrove) nonché per avviare studi più generali sulle infezioni virali respiratorie, in particolare per una loro rapida ed efficiente diagnosi, premessa quanto mai fondamentale per contrastare dette malattie. Sulla base di questi ragionamenti, sono state scelte ricerche proposte da Unità Operative che collettivamente e in maniera il più possibile integrata potessero affrontare la tematica in oggetto. Le proposte di ricerca includevano sia aspetti prettamente virologici e di patogenesi virale che finalità epidemiologiche, diagnostiche e terapeutiche, con condivisione di obiettivi di ricerca nei settori umani e veterinari, cosa di ovvia importanza per una malattia come la SARS, e più in generale per molte virosi respiratorie.

Resoconto attività 2008

Il Progetto è stato sospeso per mancanza di finanziamenti fino all'estate del 2008. Sulla base di un accordo con la Novartis il Progetto è stato rifinanziato a fine 2008.

Attività programmata 2009

Il progetto rifinanziato si focalizzerà sopratutto sullo studio di antigeni vaccinali del coronavirus della SARS.

Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)

Lo scopo principale del SEIEVA è di promuovere a livello locale e nazionale l'indagine e il controllo sull'Epatite Virale Acuta (EVA). Attraverso l'integrazione di questionari epidemiologici con i risultati di laboratorio, i dati provenienti dalla sorveglianza possono essere utilizzati per la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio. Ciò permette anche la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione. Attraverso l'aggregazione dei dati è possibile una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale.

- *Obiettivi specifici*
  - Notifica dei casi differenziata per tipo specifico di epatite virale acuta.
  - Epidemiologia descrittiva dell'epatite virale acuta tipo specifico, con particolare riferimento all'incidenza per data di insorgenza, luogo, età e sesso.
  - Precoce individuazione di focolai epidemici.
  - Valutare la proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.
  - Per ciascun tipo di epatite virale, studiare nel tempo le variazioni dei rischi relativo e attribuibile associati a particolari esposizioni.
  - Definire appropriate strategie di controllo basate sull'importanza relativa, a livello locale, dei diversi fattori di rischio.

- *Metodo generale*
  - Intervista dei casi usando un questionario standardizzato di raccolta dei dati (Scheda SEIEVA) contenente informazioni demografiche e sui fattori di rischio; l'intervista ha luogo prima che sia noto il tipo di epatite.

- Registrazione dei *marker* sierologici disponibili.
- Invio al centro trasfusionale della Scheda Trasfusioni quando il caso riferisce di essere stato trasfuso nei sei mesi precedenti la malattia.
- Ove necessario, soprattutto in caso di epidemie, verranno condotti studi analitici per valutare il ruolo dei diversi fattori di rischio, utilizzando l'approccio caso-controllo e, quando possibile, l'approccio di coorte.

– *Metodo dettagliato*

Tutto il sistema di sorveglianza si basa sulla collaborazione tra l'Istituto e le ASL che decidono volontariamente di aderire al SEIEVA. Attualmente, le ASL che partecipano coprono approssimativamente il 57% della popolazione italiana. Quando un caso di EVA viene notificato, il responsabile della sorveglianza della ASL contatta l'ospedale o il medico curante (nel caso di pazienti non ospedalizzati) per ottenere informazioni circa la conferma diagnostica e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (*Hepatitis B surface antigen*, HBsAg), delle immunoglobuline M (IgM) anti-HBc (emoglobina C), delle IgM anti-HAV (Virus dell'Epatite A), dell'anti-HCV e dell'anti-Delta. Successivamente alla notifica di una epatite virale, ciascun caso è intervistato da un assistente sanitario o da un medico. Per raccogliere i risultati dell'intervista viene usato un questionario standardizzat oltre alle informazioni demografiche, il questionario comprende domande sui fattori di rischio parenterali, nei sei mesi precedenti l'insorgenza della malattia, e sui fattori di rischio oro-fecali nelle sei settimane precedenti. Una volta completata l'intervista, vengono registrati sul questionario i risultati dei test di laboratorio. Se l'intervistato riferisce di essere stato trasfuso, verranno richieste informazioni al Centro Trasfusionale mediante una apposita scheda. Tutti i questionari compilati sono alla fine inviati al Centro di coordinamento per essere immessi nell'apposito database per l'elaborazione. Quando si verificano focolai epidemici viene intrapresa un'indagine *ad hoc* per identificare le possibili fonti di rischio e, usando uno studio appositamente disegnato, per testare le ipotesi sul modo di trasmissione dell'infezione. Per la distribuzione dei fattori di rischio si è utilizzata una definizione di caso che tiene conto delle IgM anti-HBc e della positività per anti-HCV. Per il calcolo dei tassi di incidenza, il denominatore utilizzato è costituito dalla somma delle popolazioni delle singole ASL che aderiscono al SEIEVA; la popolazione divisa per fasce di età viene segnalata da ogni ASL al CNESPS presso il Reparto di Epidemiologia clinica e linee guida al momento dell'adesione.

Resoconto attività 2008

Nel corso del 2008 è proseguita l'attività di routine della SEIEVA. Alla fine del 2008 il numero delle ASL che inviano dati al SEIEVA è di 154, ASL che coprono più del 60% della popolazione italiana.

Nel corso del 2008 è entrato a regime il Sistema Informativo SEIEVA che consente alle ASL che hanno richiesto l'accesso di notificare i casi di epatite virale acuta direttamente attraverso web. Questo sistema ha permesso di velocizzare il processo di notifica e di migliorare la qualità dei dati raccolti, grazie ai sistemi di controllo introdotti nella pagina web di inserimento dati. Attualmente 106 delle 152 ASL partecipanti alla sorveglianza SEIEVA hanno anche aderito al Sistema Informativo SEIEVA, hanno ricevuto dall'ISS una "Username" e una "Password" per accedere al Sistema e, attualmente, immettono regolarmente dati attraverso il sito web.

Nel corso dello stesso 2008 sono state apportate, alla scheda epidemiologica di raccolta dati, le modifiche previste e approvate durante l'VIII workshop SEIEVA, che si è svolto a Bagno Vignoni (SI) nel dicembre 2007. Le modifiche apportate sono nell'ottica di avere un numero

maggiore di informazioni cliniche sui casi di epatite notificati: sono stati quindi introdotti parametri quali le transaminasi (ALT e AST), la bilirubina (totale e diretta) e l'INR (*International Normalised Ratio*, indicatore del Tempo di protrombina). Nello stesso frangente è stato aggiunto un nuovo marcatore di epatite virale, l'IgM anti-Epatite E. La segnalazione, nel corso del 2007, di alcuni casi di epatite E ha portato alla scelta di introdurre questo ulteriore *marker*, con lo scopo di ridurre la quota di casi di epatite, notificati al SEIEVA, che risultano di eziologia non nota.

Qui di seguito sono elencati i principali studi epidemiologici che sono stati iniziati nel corso del 2008:

- *Epatite A*
  Aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite A.

- *Epatite B*
  A settembre 2008 è iniziato uno studio sulla prevalenza di HBsAg nelle gestanti. Grazie alla collaborazione di 43 ospedali collocati in 29 ASL diverse, si stanno raccogliendo schede epidemiologiche su tutte le gestanti che si recano a partorire negli ospedali aderenti allo studio. Alla fine di gennaio 2009 erano state raccolte 7.471 schede epidemiologiche derivanti da gestanti sia italiane sia straniere.
  Sono stati, inoltre, analizzati i dati sui portatori cronici di epatite B in Italia.

- *Immunogenicità vaccino Epatite B*
  Nel corso del 2008 ha avuto inizio un nuovo studio che permetterà di valutare la persistenza degli anticorpi anti-epatite B, a 16 anni dalla somministrazione del vaccino, in una coorte di bambini nati nel 1992 e vaccinati alla nascita. Questo lavoro ha preso spunto da uno studio analogo condotto nel 2003 sulla stessa coorte di ragazzi che sono stati o verranno richiamati per lo studio attuale.

- *Epatite acuta B (Studio GISEBA)*
  Sono stati raccolti sieri sequenziali di 111 pazienti con epatite acuta B per la caratterizzazione molecolare del virus. Sono state condotte analisi preliminari sui 99 soggetti dei quali eravamo già in possesso dei sieri relativi al follow-up.

Attività programmata 2009

Nel corso del 2009 proseguirà la raccolta di casi di epatite virale acuta.

A partire dal mese di maggio verranno sistemati e assemblati i dati relativi al 2008 che sono ancora stati inviati attraverso scheda cartacea; questi dati verranno poi riversati sul Sistema informativo SEIEVA ed elaborati. Subito dopo verranno pubblicati sul sito dell'ISS i dati aggiornati di incidenza e frequenza dei fattori di rischio per i diversi tipi di epatite.

- *Epatite parenterale a seguito di procedure diagnostico-terapeutiche invasive*
  Utilizzando l'archivio SEIEVA, verrà fatto un aggiornamento sul rischio di epatite B e C a seguito di interventi chirurgici o altre procedure diagnostiche.

- *Vaccino anti-epatite B*
  Un altro argomento che verrà affrontato nel corso del 2009 riguarda tutte le problematiche inerenti il vaccino anti-epatite B: dall'archivio SEIEVA verranno studiati tutti i casi che si sono verificati in soggetti vaccinati e in quei soggetti che non sono stati vaccinati nonostante lo avrebbero dovuto essere o per età (in base alla Legge n. 165/1991) o perché appartenenti a gruppi a rischio per i quali la vaccinazione è fortemente raccomandata.

- *Epatite B*
  Nel corso del 2009 proseguirà la raccolta dati relativa allo studio sulla prevalenza di HBsAg nelle gestanti. Il termine della rilevazione è previsto alla fine di febbraio. Partirà, a quel punto, una fase durante la quale verranno controllate e informatizzate le informazioni raccolte attraverso la scheda epidemiologica; si potrà quindi procedere all'analisi dei dati e alla stesura del corrispondente lavoro scientifico.

- *Epatite B acuta*
  Nel corso del 2009 terminerà lo studio GISEBA con le elaborazioni finali e la stesura di comunicazioni per l'esterno.

- *Immunogenicità vaccino Epatite B*
  Proseguirà lo studio sull'immunogenicità, a lungo termine, del vaccino per l'epatite B. La rilevazione dati, che nel corso del 2008 era già partita in tre dei dieci centri partecipanti allo studio, inizierà anche nei restanti sette centri. Per la fine del 2009 si prevede di avere raccolte tutte le informazioni previste, compreso il completamento del follow-up e dell'eventuale vaccinazione aggiuntiva per quei soggetti che dovessero risultare non protetti.

Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)

Il sistema informativo dei servizi trasfusionali (SISTRA), è stato istituito con Decreto del Ministro della Salute del 21/12/2007 quale strumento strategico di supporto per il conseguimento degli obiettivi che la legge 219 del 21/10/2005 si prefigge: autosufficienza in sangue e derivati, sicurezza trasfusionale, livelli essenziali di assistenza (LEA) uniformi e sviluppo della Medicina trasfusionale. Il progetto si articola su tre macroaree: i) attività e programmazione, ii) compensazione emocomponenti e plasmaderivati, iii) emovigilanza.

La prima macroarea include la realizzazione di una anagrafica delle strutture trasfusionali (comprendenti i centri regionali sangue, i servizi trasfusionali e le unità di raccolta), una sezione relativa alla raccolta e all'utilizzo del sangue e dei suoi componenti, (comprendente la raccolta dei dati relativi alle modalità di raccolta, di produzione, di lavorazione, trattamento, assegnazione, distribuzione e utilizzo degli emocomponenti sia omologhi che autologhi), i dati gestionali comprensivi delle informazioni concernenti la qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi, e infine la programmazione del fabbisogno di sangue e dei suoi componenti.

La seconda macroarea comprende il censimento e la gestione delle convenzioni tra Regioni, la costituzione di una bacheca nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari e la gestione e il monitoraggio degli scambi.

La macroarea relativa all'emovigilanza si articola nella sorveglianza epidemiologica e nelle reazioni indesiderate gravi nei donatori, nella notifica degli effetti indesiderati sui riceventi ed errori trasfusionali e infine, nelle notifiche relative agli incidenti gravi.

Il progetto è stato affidato al CNS che provvede al coordinamento dei flussi informativi dei servizi trasfusionali (art. 12, comma 4, lettera i) legge 219 del 21/10/2005) e che si è avvalso per la sua realizzazione della collaborazione del gruppo di lavoro per lo sviluppo del SISTRA definito dalla consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale (CTPPST).

Il SISTRA viene sviluppato nel rispetto delle regole tecniche e delle politiche di sicurezza dei sistemi informativi del sistema pubblico di connettività, utilizza il linguaggio di *markup* aperto XML (*eXtensible Markup Language*) ed è predisposto per collegare soggetti pubblici e privati che conferiscono e condividono i dati relativi alle macroaree di attività individuate. Le

informazioni sono codificate secondo lo standard UNI 10529, che permette l'identificazione univoca e la tracciabilità delle unità. Il sistema consente due impianti di accoglienza per la trasmissione delle informazioni: i) attraverso il sistema informativo regionale dei servizi trasfusionali della Regione nel cui ambito l'utente svolge l'attività, ii) direttamente attraverso il sistema SISTRA qualora la Regione non disponga ancora di un proprio sistema di accoglienza.

La realizzazione del progetto è stata affidata dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali alla ditta Almaviva aggiudicatrice dell'appalto.

Il SISTRA è uno strumento fondamentale per la *governance* del complesso sistema trasfusionale italiano che offre al cittadino sia prestazioni di diagnosi e cura di medicina trasfusionale sia attività di produzione volte a garantire la costante disponibilità del sangue e dei suoi prodotti. L'analisi e la gestione dei flussi informativi sull'attività trasfusionale costituiscono i requisiti essenziali per un sistema di pianificazione della raccolta e della compensazione che sia flessibile, dinamico e in grado di consentire l'erogazione di LEA uniformi e il conseguimento dell'autosufficienza di sangue ed emoderivati, quale obiettivo sovra aziendale sovra regionale e sovra nazionale.

Resoconto attività 2008

Il gruppo tecnico per lo sviluppo del progetto SISTRA, coordinato dal CNS, si è riunito tre volte in sessione plenaria e ha discusso, condiviso e sviluppato le sezioni relative alla prima macroarea dedicata alle attività trasfusionali e alla programmazione del fabbisogno di emocomponenti. Le sezioni del SISTRA relative alle anagrafiche e ai dati di attività sono state approvate nella seduta della CTPPST del 2 luglio 2008. Il sistema è stato sviluppato e sottoposto ad una fase di beta-test che ha coinvolto cinque Regioni con caratteristiche organizzative e informatiche diverse. La fase di beta-test, è iniziata il 15 ottobre 2008 e ha evidenziato la necessità di apportare alcune modifiche sia sulla struttura applicativa che su alcune funzioni.

Le modalità di condivisione delle informazioni, relativamente alle macroaree sviluppate (anagrafiche delle strutture, donatori, dati di attività), sono state rese disponibili a tutti gli utenti abilitati. Sono stati preparati i documenti per l'utilizzo di questa parte del sistema comprendenti: un manuale per l'utente, un glossario per i termini tecnici, i tracciati per la produzione dei file XML con i relativi file XSD. Tutta la documentazione è stata resa disponibile online agli utenti abilitati.

L'avvio del sistema ha incontrato il favore delle strutture regionali di coordinamento partecipanti al beta-test che hanno iniziato l'attività di completamento delle anagrafiche e in alcuni casi hanno provveduto a caricare elettronicamente i dati relativi ai donatori per l'anno 2008.

Attività programmata 2009

L'attività programmata per il 2009 prevede lo sviluppo e la conclusione della fase di beta-test per le sezioni relative alle anagrafiche e ai dati di attività. Questo permetterà il rilascio delle utenze e delle password a tutti i responsabili del coordinamento trasfusionale delle Regioni, Province autonome e strutture militari trasfusionali affinché possano utilizzare SISTRA. Il numero e la tipologia delle utenze all'interno dei vari coordinamenti saranno decisi dai singoli responsabili.

Sarà completata la macroarea emovigilanza che comprende le sezioni relative alla sorveglianza epidemiologica dei donatori, alle reazioni indesiderate gravi nei donatori e nei riceventi, agli errori trasfusionali e alle notifiche degli incidenti gravi. Il gruppo di esperti presenterà il documento tecnico sull'emovigilanza, sviluppato secondo le direttive nazionali ed

europee e gli standard internazionali, per essere approvato dal gruppo di lavoro SISTRA nella sessione plenaria del 14 gennaio 2009. La parte relativa alla sorveglianza epidemiologica dei donatori sarà realizzata e resa disponibile online agli utenti abilitati nel mese di marzo 2009.

Sarà realizzata la parte relativa alla macroarea dedicata alla compensazione di emocomponenti e plasmaderivati che comprende il censimento e la gestione delle convenzioni tra Regioni, la costituzione di una bacheca nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari e la gestione e il monitoraggio degli scambi. Entro il 2009 verrà realizzata anche la sezione relativa alla programmazione utilizzando modelli matematici studiati *ad hoc*.

Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo

Il programma denominato ESTHER (*Ensemble pour una Solidarité Therapeutique Hospitaliére En Reseu contre le SIDA*), attraverso programmi di *partnership* tra strutture italiane impegnate nella lotta all'AIDS e ospedali africani, vuole favorire il trasferimento di conoscenze, professionalità, *know how* specifici nel campo dell'AIDS.

Resoconto attività 2008

Nel 2008 sono state finanziate, grazie ad una convenzione con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, otto unità operative per la realizzazione degli obiettivi suddetti mediante acquisizione di beni e servizi relativi alla cura dell'AIDS, corsi di formazione per personale sanitario, interventi per migliorare l'accesso alla terapia, del *Voluntary Counselling and Testing for HIV* (VCT), e della diagnostica.

Il compito svolto finora dall'ISS, in qualità di coordinatore del programma, è stato quello di reperire informazioni necessarie ai fini della selezione dei centri, soprattutto attraverso missioni nei Paesi oggetto di intervento. Ciò al fine di verificare sul campo l'attendibilità delle attività proposte dai centri. Sono state realizzate missioni *in loco* che hanno evidenziato la necessità di focalizzare gli interventi soprattutto in ambito formativo e assistenziale. In effetti, le precarie condizioni delle strutture sanitarie necessitano di un supporto costante per implementare i rifornimenti farmacologici, incrementare le campagne di prevenzione e di sensibilizzazione della popolazione locale alle maggiori problematiche sanitarie.

Attività programmata 2009

Alla fine del 2008, circa tre milioni di persone affette da infezione da HIV nel mondo erano sottoposte a terapia antiretrovirale (HAART). Tale valore rappresenta un significativo progresso rispetto agli anni precedenti, reso possibile essenzialmente grazie allo sforzo senza precedenti della comunità internazionale. Tuttavia, tale valore rappresenta solo il 31% delle persone affette da infezione da HIV che avrebbero necessità di ricevere la HAART secondo i criteri internazionalmente accettati. Le Nazioni Unite (UNAIDS) e la WHO hanno dunque promosso l'obiettivo dell'accesso universale alla terapia antiretrovirale per il 2010. Il concetto di accesso deve essere considerato in termini ampi, non solamente riferito alla terapia farmacologica ma esteso a comprendere la sensibilizzazione della popolazione, i servizi diagnostici, di monitoraggio della efficacia e della tossicità e i servizi di assistenza sociale all'individuo e al nucleo familiare. Purtroppo l'accessibilità completa allo spettro completo di servizi alla persona non è garantito in un gran numero di Paesi a risorse limitate a causa di: i) inadeguatezza delle risorse economiche individuali e collettive, ii) inadeguatezza delle risorse umane qualificate, iii) inadeguatezza delle risorse strutturali, iv) inadeguatezza in generale del sistema sanitario nel suo complesso e, non da

ultimo, v) sistema di autofinanziamento dei sistemi sanitari governativi basati sulla contribuzione individuale spesso inaccessibile da parte del singolo cittadino bisognoso.

Tali limitazioni appaiono oggi il principale ostacolo alla lotta contro l'infezione da HIV/AIDS, così come contro tutte le cause di morbidità e mortalità evitabili, nei Paesi a risorse limitate.

– *Obiettivi del programma*

Il contributo italiano al progetto ESTHER intende, per il 2009, andare oltre all'aiuto puntuale di singole realtà progettuali specifiche, seppure queste rappresentino certamente un punto qualificante dell'intervento, per tentare una sintesi conoscitiva dell'approccio di sanità pubblica in essere nelle differenti realtà nazionali dove i singoli interventi sono localizzati:

- Obiettivo 1
  Descrivere il sistema sanitario del Paese in cui l'intervento si localizza, con la definizione dei livelli di assistenza, le previdenze sociali eventualmente in essere e l'entità della contribuzione individuale secondo la strategia del *cost recovery*.
- Obiettivo 2
  Descrivere l'epidemia di infezione da HIV/AIDS nel Paese oggetto dell'intervento, contestualizzandola nell'ambito dei principali indicatori sanitari e socio-economici.
- Obiettivo 3
  Descrivere le modalità di lotta contro l'infezione da HIV nel Paese oggetto dell'intervento: 3a – Descrivere le modalità di erogazione dei servizi di screening, presa in carico terapeutica, monitoraggio laboratoristico e assistenza sociale dei soggetti affetti da infezione da HIV in età adulta e pediatrica; 3b – Descrivere le modalità di approvvigionamento in termini di farmaci antiretrovirali e la loro disponibilità a livello delle strutture centrali e periferiche; 3c – Descrivere le linee guida nazionali di trattamento antiretrovirale di prima e seconda linea.
- Obiettivo 4
  Descrivere le modalità di inserimento del progetto ESTHER finanziato dall'Italia nel quadro più generale della lotta all'AIDS a livello locale, regionale e nazionale.
- Obiettivo 5
  Contribuire alla lotta alla infezione da HIV/AIDS con interventi tangibili finalizzati: i) alla formazione del personale locale, ii) al miglioramento della diagnosi precoce e alla presa in carico delle persone affette da infezione da HIV/AIDS, iii) alla definizione di modelli pilota di intervento

– *Risultati attesi dell'intervento*

Il complesso dei dati desunti dai differenti progetti finanziati da ESTHER Italia potrà consentire una ricognizione del ventaglio di strategie poste in essere dai singoli Governi dei Paesi a risorse limitate per fronteggiare l'epidemia di HIV.

L'analisi della situazione potrà suggerire modalità innovative di supporto alla lotta contro l'HIV/AIDS in questi Paesi, sia in termini di progettualità sanitarie che di assistenza tecnica all'approccio di sanità pubblica che di formazione, realizzando al contempo un potenziale beneficio per il sistema sanitario nel suo complesso.

Per raggiungere tali risultati, appare tuttavia necessario che i differenti interventi ESTHER Italia siano ufficialmente riconosciuti dai Governi dei Paesi ospiti e che siano possibilmente integrati con gli interventi ESTHER finanziati da altre nazioni europee eventualmente esistenti sullo stesso territorio.

Sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta 45 milioni di infettati nel mondo e il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 20 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1, hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (*envelope*, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di proteggere dall'entrata del virus la cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità del virus proprio in questi antigeni di superficie nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base degli insuccessi finora conseguiti. Più recentemente, si è fatta strada l'ipotesi secondo la quale se, allo stato attuale delle conoscenze, è impossibile prevenire l'infezione della cellula da parte dell'HIV-1, potrebbe comunque essere possibile controllare la replicazione del virus dopo la sua entrata nelle cellule e, pertanto, bloccare l'evoluzione dell'infezione e, conseguentemente, lo sviluppo di malattia.

Il CNAIDS ha basato i propri studi su quest'ultimo razionale, indirizzando la ricerca su una componente virale che fosse prodotta subito dopo l'entrata del virus nella cellula, che avesse un ruolo fondamentale nella replicazione del virus, che fosse immunogenica e che fosse conservata tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie, è stato dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua e induce una risposta immune specifica in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di fase I, sia per l'approccio preventivo (nell'individuo sano) che per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat.

I trial clinici di fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani (Ospedale San Raffaele di Milano, Ospedale San Gallicano di Roma, Policlinico Umberto I di Roma e Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani" di Roma), allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), e in 27 volontari HIV-1 positivi, appartenenti alla categoria clinica A (secondo la classificazione CDC di Atlanta) con un valore di linfociti T CD4+ $\geq$ 400/mL e un livello di viremia plasmatica $\leq$ 50.000 copie/mL (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7,5, 15 e 30 mg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12, e 16.

I risultati ottenuti indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico avendo indotto sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. È pertanto necessario proseguire rapidamente nella realizzazione di trial clinici di fase IIA e IIB del vaccino Tat, che verrano condotte su migliaia di volontari sieronegativi ad alto rischio di infezione e volontari infettati in differenti stadi di progressione della malattia, sottoposti a differenti regimi teraputici. Nell'ambito di tali sperimentazioni saranno realizzate ulteriori valutazioni di innocuità e di immunogenicità dei candidati vaccinali. In particolare, la risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione sarà valutata come segue:

- Immunità umorale: determinazione e titolazione di immunoglobuline G (IgG), immunoglobuline A (IgA) e IgM specifiche; mappatura degli epitopi B-cellulari; valutazione dell'attività neutralizzante degli anticorpi identificati; *cloning* e caratterizzazione di cellule B specifiche; *microarray*.

- Immunità cellulo-mediata: risposta linfoproliferativa; determinazione della risposta Linfociti T Citotossici (CTL); mappatura degli epitopi T- cellulari; *cloning* e caratterizzazione di cellule T specifiche; *microarray*.
- Immunità naturale: analisi della produzione di chemochine e alpha-defensine; determinazione dell'attività NK.

Il programma di sviluppo clinico prevede inoltre la sperimentazione (fase I) di vaccini innovativi basati sulla combinazione di Tat ed Env, con particolare riferimento ad una modificazione di quest'ultima che ne comporta l'esposizione di epitopi conservati (deltaV2 Env). Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Chiron. In parallelo, si intende ottimizzare le formulazioni vaccinali tramite l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore stabilità del vaccino, ampliandone quindi le potenzialità applicative. Saranno condotte, pertanto, sperimentazioni cliniche con il vaccino Tat legato a questi nuovi sistemi di *delivery*, che sono stati sviluppati nell'ambito del programma ICAV.

Resoconto attività 2008

Il CNAIDS ha sviluppato nuovi approcci vaccinali, mirati alla induzione di un'immunità capace di controllare la replicazione virale e a impedire l'insorgenza e la progressione della malattia. L'approccio utilizza la proteina Tat di HIV-1, una proteina del virus che svolge un ruolo chiave nella trasmissione cellula-cellula e nella regolazione della replicazione virale.

Sulla base di questo razionale e dai promettenti risultati ottenuti dagli studi preclinici, l'ISS ha sponsorizzato e condotto la sperimentazione clinica di fase I, sia per l'approccio preventivo (nell'individuo sano), sia per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat biologicamente attiva. La sperimentazione, conclusasi con il pieno raggiungimento degli obiettivi primari e secondari, ha dimostrato la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino (Ensoli *et al. AIDS* 2006; Ensoli *et al. AIDS* 2008).

Allo scopo di valutare il perdurare della risposta immunitaria umorale e cellulare specifica nei volontari che hanno partecipato ai trial clinici di fase I del vaccino basato sulla proteina Tat di HIV-1 sono in corso due studi osservazionali (ISS OBS P-001 e ISS OBS T-001) presso tre centri clinici italiani (Ospedale San Raffaele di Milano, Ospedale San Gallicano e Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani" di Roma). I volontari della fase I che hanno aderito all'estensione del periodo di osservazione effettueranno visite di controllo ogni sei mesi per ulteriori tre anni.

Al fine di approfondire le conoscenze sul ruolo della risposta immunitaria naturale a Tat nella progressione della malattia da HIV, sono stati avviati due studi osservazionali prospettici, della durata di cinque anni con possibilità di estensione in soggetti HIV+ sia in trattamento con HAART (ISS OBS T-002), sia asintomatici (ISS OBS T-003). L'obiettivo è valutare la frequenza, l'intensità e la persistenza della risposta immune umorale e cellulare a Tat, e di confrontare l'esito clinico, immunologico e virologico dei soggetti anti-Tat positivi rispetto ai soggetti anti-Tat negativi, in terapia antiretrovirale efficace, al fine di definire nuovi marcatori immunologici per la gestione clinica della malattia.

Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti nei trial clinici di fase I, si è proceduto alla preparazione e all'attivazione nel luglio 2008 dello studio clinico di fase II, il cui scopo è quello di valutare in 128 soggetti sieropositivi in trattamento HAART, l'induzione della risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione con la proteina Tat. L'arruolamento è iniziato in Italia durante il 2008.

Nel corso del 2008 è stata effettuata anche la produzione in GMP e il *batch release* delle fiale di vaccino Tat da utilizzare in uno studio clinico di fase I in combinazione con la proteina oligomerica Env di HIV ingegnerizzata al fine di eliminare il dominio variabile V2 (V2 Env,

Novartis). Lo studio rientra nel progetto di sviluppo di nuove strategie vaccinali basate sulla combinazione di proteine regolatorie e strutturali di HIV.

Attività programmata 2009

Nell'ambito del progetto di sviluppo di un vaccino innovativo contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat biologicamente attiva, il CNAIDS continuerà gli arruolamenti dei volontari HIV-positivi in trattamento HAART che partecipano alla fase II della sperimentazione clinica con il vaccino basato sulla proteina Tat di HIV-1 in Italia. Il programma di sviluppo clinico per il 2009 prevede inoltre la sperimentazione di vaccini innovativi basati sulla combinazione della proteina Tat con proteine virali strutturali, con particolare riferimento ad una modificazione della proteina dell'*envelope* virale che ne comporta l'esposizione di epitopi conservati [Env V2 deleto (deltaV2 Env)], precedentemente sviluppata nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Novartis.

Nel 2009 si ottimizzeranno, inoltre, le formulazioni vaccinali tramite l'utilizzo di micro/nanoparticelle, sviluppate nell'ambito del programma ICAV, per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore stabilità del vaccino. Le sperimentazioni cliniche condotte in Italia sono finanziate dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Infine, per il 2009 sono previste attività preparatorie per la sperimentazione clinica di fase II in Sudafrica con il vaccino basato sul Tat in volontari sieropositivi in stadio asintomatico. Queste attività fanno parte del progetto *Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV and AIDS*, finanziato dal MAE.

Studio sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli esiti delle tecniche di procreazione medicalmente assistita

Valutazione, dell'efficacia, sicurezza ed esiti delle tecniche di PMA in dieci centri rappresentativi del panorama italiano e creazione di un database per condurre analisi epidemiologiche sulla efficacia e sicurezza ed esiti delle tecniche stesse.

Resoconto attività 2008

Utilizzo per ogni singolo centro del software elaborato dall'ISS per l'immissione dei dati dei trattamenti di riproduzione assistita svolti dai centri nel 2003 e nel 2005:

- Recupero totale del follow-up dei nati a seguito dei trattamenti effettuati presso i centri nell'anno 2003.
- Invio da totale dei centri all'ISS dei dati parziali richiesti dal protocollo.
- Controllo ed elaborazione da parte dell'ISS dei dati totali ricevuti dai centri.
- Comparazione e analisi dei dati relativi all'anno 2005 con quelli relativi all'anno 2003.
- Valutazioni e conclusioni.

Attività programmata 2009

Progetto concluso il 31/12/2008.

Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, *knock-out* e transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario

La sperimentazione in modelli animali, oltre a consentire lo studio di sistemi biologici complessi, costituisce il *trait d'union* tra ricerca di base e traslazionale ed è spesso richiesta come complemento insostituibile nei dossier sottoposti alle autorità regolatorie per l'approvazione di nuovi protocolli clinici.

I modelli sperimentali murini offrono particolari vantaggi per la maggiore disponibilità di reagenti, la facilità di stabulazione, i costi ridotti e la possibilità di utilizzare un maggiore numero di animali per ottenere risultati statisticamente significativi. Infine, la disponibilità di ceppi di topi immunodeficienti, *knock-out* (KO) e transgenici rappresenta un ulteriore importante vantaggio. Infatti, questi ceppi, frutto dell'applicazione delle più avanzate tecniche di ingegneria genetica alla eliminazione o all'introduzione di geni, costituiscono uno strumento ormai irrinunciabile per lo studio *in vivo* del ruolo di specifici geni nella regolazione o nella disfunzione di determinate attività fisiologiche. I topi affetti da una severa immunodeficienza combinata (topi SCID), e i più avanzati modelli NOD/SCID/IL2r-gamma^{null} (Ishikawa *et al. Nature Biot* 2007;25:1315) consentono il trapianto di tessuti e cellule umani, fornendo l'opportunità di creare xenochimere uomo-topo utili per eseguire *in vivo* studi di fisio-patologia e farmacodinamica umana. Inoltre, questi modelli xenochimerici offrono la possibilità di ricostituire, parzialmente ma con sufficiente approssimazione particolarmente se realizzati in topi NOD/SCID/IL2r-gamma^{null}, il sistema immunitario umano per valutare la risposta immune a vaccini dedicati all'uomo. La stabulazione di questi ceppi di topi, così come di molti ceppi di topi KO, richiede condizioni stringenti di sterilità e controlli particolari poiché i difetti del sistema immunitario di questi animali li rendono particolarmente suscettibili ad infezioni batteriche o virali.

In ISS, lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione su topi SCID, e altri ceppi immunosoppressi, è stato utilizzato in questi anni da diversi gruppi, interni ed esterni all'Istituto, per progetti di ricerca in settori differenti, che vanno dall'AIDS all'oncologia sperimentale, dalle neuroscienze all'immunologia, dalla ricerca sui vaccini a quella su nuovi farmaci. Questa struttura ha infatti caratteristiche peculiari per la possibilità di avviare sperimentazioni in modelli chimerici uomo/topo utilizzando, se necessario, anche agenti patogeni per l'uomo, grazie alla presenza di speciali laboratori P3 dotati di sistemi di barrieramento microbiologico sia verso l'ambiente interno che verso quello esterno. Per ottenere i livelli di eccellenza che caratterizzano la struttura, il personale tecnico, afferente al Dipartimento di BCN, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione *in vivo* è stato sottoposto ad un *training* di lunga durata per acquisire le competenze necessarie ad operare in condizioni di sicurezza in un ambiente microbiologico ad elevato rischio e suscettibile di contaminazioni ambientali. Altrettanto delicato il compito di stabulazione e allevamento di colonie speciali di topi transgenici e KO, svolto nella struttura gemella, dotata anch'essa di sistemi di barrieramento microbiologico che garantisce al suo interno condizioni di sterilità superiori a quelle di una camera operatoria. I topi transgenici e KO costituiscono uno strumento avanzato per una ricerca moderna in campo biologico e molte delle colonie stabulate nella nostra struttura rappresentano un *unicum* non altrimenti reperibile al di fuori dell'ISS. Le colonie ospitate sono state allevate con particolare attenzione alla purezza del ceppo, alla conservazione delle caratteristiche genetiche e all'assenza di agenti infettivi. Questo lavoro ha consentito di mantenere in ottime condizioni sia gli animali destinati al mantenimento della linea sia quelli utilizzati per le sperimentazioni. Grazie a questo

lavoro è stato possibile condurre diversi studi, gran parte dei quali non eseguibili altrove a causa della unicità dei ceppi murini utilizzati.

Studi in topi SCID sono stati condotti per:

- valutare la risposta immune umana ad antigeni virali;
- valutare la capacità di cellule dendritiche (*Dendritic Cell*, DC) infettate *in vitro* con HIV-1 di trasferire l'infezione *in vivo* nel modello Hu-PBL-SCID;
- saggiare *in vivo* l'attività antivirale di inibitori dell'ingresso e della replicazione di HIV in cellule umane;
- valutare l'attività antitumorale di cellule immuni umane e la loro capacità di *homing* a livello del tessuto tumorale;
- valutare il potenziale tumorigenico di diverse linee linfoblastoidi umane trasformate da EBV e l'attività antitumorale e i meccanismi di azione di farmaci antineoplastici;
- valutare l'efficacia di vaccini basati su DC umane e specifici per antigeni di EBV nell'indurre in topi Hu-PBL-SCID una risposta immune umana specifica e nel proteggere contro lo sviluppo di linfomi.

Colonie di topi SCID mantenute nell'ambito della *facility* speciale dell'ISS sono state anche utilizzate per progetti nel settore delle neuroscienze.

I seguenti studi sono stati svolti utilizzando topi transgenici e KO:

- valutazione del ruolo dell'IFN di tipo I endogeno nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi BALB transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (BALB-NeuT), mediante studi in ceppi BALB-NeuT *wild type* (WT) o KO per il recettore di IFN di tipo I (IFNAR-I);
- valutazione del ruolo di IFN di tipo I endogeno nella infezione da gamma-herpes virus MHV-68 (analogo murino dell'EBV) e nella risposta ad un vaccino ricombinante, in topi 129 sv WT o KO per IFNAR-I;
- valutazione dell'effetto di IFN di tipo I come adiuvante della vaccinazione intranasale in un modello di influenza murina, in topi C3H/HeN WT e KO per IFNAR-I;
- valutazione del ruolo del fattore di trascrizione IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di popolazioni del sistema immune quali DC e linfociti T regolatori;
- valutazione del ruolo di IRF-8 nel differenziamento e nell'attività funzionale di DC e nel processo di cancerogenesi del melanoma.

Nel complesso, il lavoro svolto testimonia l'esperienza raggiunta e costituisce la garanzia per l'uso di modelli murini speciali in attività di ricerca di interesse dell'ISS anche in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

Resoconto attività 2008

Nell'anno in corso è stata svolta l'attività principale di mantenimento ed espansione delle colonie di topi KO e transgenici già elencate nella relazione del precedente anno. Grazie alla presenza di queste colonie e al mantenimento in condizioni di barrieramento microbiologico dei topi SCID, è stato possibile svolgere i seguenti progetti di ricerca:

- valutazione in topi SCID dell'effetto dell'omeprazolo sulla crescita tumorale nei modelli di melanoma umano Me501 e leucemia pre-B (continuazione della sperimentazione dell'anno precedente);
- valutazione in topi SCID dell'effetto di *New Glutathione S-Transferase Inhibitors NBD-HEX*e di Pyrimethamine, molecole con attività pro-apoptotica, sulla crescita tumorale nel modello Me501;

- valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, della risposta immune umorale e cellulare primaria contro antigeni di HIV-1 indotta da DC umane "pulsate" con il virus HIV-1 inattivato (AT-2-HIV-1);
- valutazione, nel modello Hu- PBL-SCID, dell'effetto della Rapamicyna sulla inibizione dell'infezione da HIV *in vivo* (continuazione della sperimentazione dell'anno precedente);
- valutazione, in topi HHD transgenici per HLA-A(*)02.01, dell'immunogenicità del peptide $BORIS_{8-17}$ del gene *cancer testis Brother of the Regulator of Imprinted Sites* (BORIS);
- studio delle attività funzionali di DC derivate da topi IRF-8-KO (continuazione della sperimentazione dell'anno precedente);
- studio del ruolo del fattore di trascrizione IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di DC e cellule T regolatorie ottenute da topi IRF-1 KO;
- valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, della risposta immune verso antigeni di HPV16 e 18 indotta dalla vaccinazione con DC caricate con la proteina virale E7; tali studi sono finalizzati allo sviluppo di un vaccino terapeutico per il tumore della cervice uterina e prevedono la valutazione dell'efficacia protettiva della suddetta vaccinazione contro lo sviluppo di tumori indotti dal trapianto della linea di carcinoma della cervice uterina umana CASKI/SCID;
- valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, della risposta immune indotta dalla vaccinazione con DC umane caricate con corpi apoptotici derivati da cellule della linea di melanoma Me501; tali studi prevedono la futura valutazione della protezione indotta dalla vaccinazione contro la crescita di tumori Me501;
- valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, della risposta immune indotta dalla vaccinazione con DC umane caricate con la proteina idiotipica VK3-20 di linfomi a cellule B; tali studi sono finalizzati alla preparazione del dossier per l'approvazione di uno studio clinico.

Attività programmata 2009

Per il 2009 è prevista la prosecuzione degli studi in corso.
Inoltre, è previsto l'allestimento e l'utilizzo dei seguenti modelli murini aggiuntivi:

- allestimento di modelli murini NOD/SCID/IL2r-gamma^{null} per il trapianto di cellule umane primarie da linfoma di Hodgkin (HL) o di linee cellulari derivanti da HL;
- topi MT/ret-tg, transgenici per l'oncogene umano ret fuso al *promoter-enhancer* del gene della metallotionina (MT) murina; tale ceppo, la cui colonia verrà allestita nello stabulario per topi transgenici dell'ISS grazie alla collaborazione con il laboratorio dello *Skin Cancer Unit, German Cancer Research Center*, Heidelberg, Germany) che fornirà le coppie, rappresenta un modello particolarmente adatto allo studio del melanoma cutaneo maligno umano (Kato *et al. Oncogene* 1998;17:1885-8).

Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)

Le finalità del progetto sono lo studio per la realizzazione di un sistema informativo che consenta l'integrazione dei dati gestiti dalle biobanche operanti in Italia. Tale sistema consentirebbe di mettere a fattor comune dati eterogenei, rendendo quindi interoperabili i vari sistemi informativi utilizzati localmente.

Per la realizzazione del progetto si debbono affrontare le problematiche dai seguenti punti di vista:

- infrastrutturali (hardware e sicurezza);
- scelta del software di sistema e di quello applicativo;
- struttura dei dati.

Il primo punto è realizzato con diversi strumenti e a livelli diversi: dalla Sicurezza perimetrale realizzata a diversi livelli (*firewall*, aree DMZ – *Demilitarized Zone*, segmento isolato di LAN – nonché sistemi antivirus personali ed *enterprise*, sistemi antispam, *intrusion detection* e *prevention*. Per quanto riguarda il secondo punto si dovrà tenere conto delle varie piattaforme open-source: da Linux (RedHat Pro o altre) a quelle Microsoft e specificamente Windows 2008 server. I software applicativi ipotizzati sono quelli già utilizzati a livello internazionale software come ATIM (*Advanced Tissue Management*), messo a disposizione dal *Canadian Tumor Repository network* (CTRNET); in questa categoria si colloca anche la piattaforma caBIG dello statunitense *National Cancer Institute*. Infine è previsto lo sviluppo di una piattaforma *ad hoc* che raccolga esigenze specifiche.

Resoconto attività 2008

Nel 2008 sono state analizzate le caratteristiche del sistema per l'integrazione dei dati delle biobanche. È stato installato il software canadese ATIM (http://ctrnet.iss.it/atim-ita/) valutandone le caratteristiche e implementando dei moduli specifici per l'importazione ed esportazione massiva dei dati. È stato valutato il data set delle informazioni, *minimum* data set (MDS) e *requested* data set (RDS), necessari per il raggiungimento degli obiettivi previsti.

Attività programmata 2009

Nel corso del 2009 si aggiornerà ATIM con l'ultima *release*; verrà valutata la possibilità dell'installazione di caBIG confrontando le caratteristiche di entrambi in relazione anche alle indicazioni che vengono da *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (Infrastruttura paneuropea di biobanche e risorse di ricerca biomolecolari, BBMRI). Verrano implementate delle procedure di integrazione dei dati provenienti da fonti eterogenee per estrazione, trasformazione e caricamento dei dati (ETL).

Trial clinici di fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir

Il Progetto implementerà una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia dell'Indinavir, un farmaco antiretrovirale appartenente alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi e di tumori ad elevata prevalenza e incidenza in soggetti infettati e non infettati da HIV in Italia e Africa. La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo recentemente focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione, e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il sarcoma di Kaposi, i linfomi non-Hodgkin (NHL) e il carcinoma della cervice uterina.

I nostri studi indicano che gli HIV-PI esercitano azioni antiangiogeniche e antitumorali a causa della loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini.

Sulla base di questi dati abbiamo avviato, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da sarcoma di Kaposi. L'analisi *ad interim* dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede livelli plasmatici di farmaco superiori ad un valore soglia "terapeutico" ed è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) e alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle azioni antiangiogeniche e antiinvasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò in corso di allestimento una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi avazato e complicato con chemioterapia *debulking* in associazione ad Indinavir.

Gli studi verranno implementati con una sperimantazione di fase II/III in Italia in pazienti HIV-negativi per il trattamento con Indinavir, associato o no a chemioterapia convenzionale, di tumori ad elevata incidenza e prevalenza, quali il carcinoma del polmone e il carcinoma del rinofaringe, della prostata, del fegato, della mammella, del colon, l'LNH non HIV-correlato, e il mieloma multiplo – in collaborazione con il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano – e il sarcoma di Kaposi in soggetti HIV negativi e positivi in Africa (Tanzania).

Resoconto attività 2008

Il Progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) nella terapia dei tumori.

Le nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti gli HIV-PI hanno ridotto l'incidenza dei tumori associati ad HIV, incluso il KS, i linfomi non-Hodgkin e le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN) (Monini *et al. Nat Rev Cancer* 2004), e sono spesso associate alla regressione dei tumori nei soggetti trattati (Monini *et al. Nat Rev Cancer* 2004). Con l'avvento dell'HAART è stata inoltre registrata una significativa riduzione di ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne seriopositive (Heard *et al. J AIDS* 2005). Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento antiretrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che la HAART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV (Monini *et al. Nat Rev Cancer* 2004). Gli studi condotti dal CNAIDS hanno dimostrato che gli HIV-PI esercitano azioni antiangiogeniche e antitumorali mediate da un blocco della migrazione e dell'invasione cellulare, e dell'attività delle metalloproteinasi della matrice (MMP). Sulla base di questi studi è stato avviato e concluso uno studio clinico di fase II per valutare l'attività dell'HIV-PI Indinavir (IND) in pazienti con sarcoma di Kaposi classico (CKS) non infettati da HIV. I risultati della sperimentazione hanno indicato che il trattamento con IND è ben tollerato ed è associato ad una evoluzione clinica favorevole, particolarmente nei soggetti con tumore iniziale (Monini *et al. AIDS* 2009). Questi dati hanno suggerito che nei tumori avanzati potrebbe essere indicato associare una chemioterapia *debulking* al fine di ridurre la massa tumorale e l'edema e migliorare la perfusione tissutale. È stato perciò avviato uno studio di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia

convenzionale con vinblastina e bleomicina. Lo studio si propone di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità e il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci.

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali è stato inoltre avviato un progetto volto a determinare l'effetto degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione e recidiva del CIN, o nell'induzione della regressione di CIN in donne non infettate da HIV. Il progetto si propone di valutare gli effetti degli HIV-PI *in vitro* e in modelli animali per l'avvio di studi nell'uomo. Sono in corso studi preparatori alla sperimentazione clinica per valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nei bacini di utenza dei siti ove verrà avviata la sperimentazione clinica (Lombardia ed Emilia Romagna). La sperimentazione clinica sarà volta a determinare gli effetti del trattamento sul rischio e sul tempo di progressione del CIN.

Attività programmata 2009

È previsto il prosieguo dello studio monocentrico per la terapia del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia. È stata inoltre avviata la valutazione degli effetti degli HIV-PI sul CIN mediante l'impiego di linee cellulari derivate da CIN e l'allestimento di colture organotipiche, e mediante lo studio di un modello murino di CIN. Nel corso dell'anno, verranno identificati i farmaci, la dose di farmaci e la combinazione di farmaci più efficaci *in vitro* e *in vivo*. Lo studio si propone di identificare il meccanismo d'azione degli HIV-PI mediante lo studio dei loro effetti sulla proliferazione, sopravvivenza, blocco della crescita, angiogenesi e invasione e progressione tumorale.

È prevista la creazione di un database per la raccolta dei dati epidemiologici volti a valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nel bacino di arruolamento per la futura sperimentazione clinica. Nel corso dell'anno verrà definito il protocollo della sperimentazione clinica per l'approvazione da parte dei comitati etici.

Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio

Il Progetto vuole sviluppare un vaccino multibersaglio ("transfiletico") attraverso il quale un componente antigenico unico, coniugato con un opportuno *carrier* proteico, può conferire protezione contro varie malattie sistemiche e mucosali di origine fungina o protozoaria. Il componente in questione è una semplice molecola polisaccaridica, il beta-glucano, prodotto da un'alga (la laminarina) presente in vari funghi, batteri e alcuni protozoi, e il *carrier* proteicoproposto è il CRM197, cioè la tossina difterica geneticamente modificata. Natura, ragioni e prospettive di questo originale approccio vaccinale sono stati illustrati in una recente pubblicazione dell'Istituto (*Journal of Experimental Medicine* 2005;202:597,) illustrata da vari editoriali (*Nature Reviews Immunol* 2005;5; *Trends Mol Med* 2005 Nov 22).

Resoconto attività 2008

Oltre a tutte le attività programmate ed eseguite, è stato siglato l'accordo di licenza con la *Chiron-Novartis vaccines* per la produzione in GMP dell'antigene vaccinale e le ulteriori caratterizzazioni del glicoconiugato. È stata completata la produzione in GMP del vaccino glicoconiugato e sono stati fatti numerosi studi per trovare un utile e idoneo adiuvante per la

sperimentazione umana. Alla fine di questi studi, si è deciso di utilizzare l'adiuvante squalenico MF-59 già approvato per l'uso in Europa e usato per i nuovi vaccini influenzali. Sono stati pubblicati i dati sugli anticorpi anti-glucano nell'uomo (Chiani *et al. Vaccine* 2009;27:513-9. Epub 2008 Nov 27).

Attività programmata 2009

Nel 2009 inizierà lo studio di fase I nell'uomo. Inoltre, si procederà alla generazione di nuovi glicoconiugati fra cui uno tra MP65 e laminarina, e di coniugati *curdlan*-CRM, quali vaccini di seconda generazione.

Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiochirurgia

Il progetto prevede diverse linee di attività.

Il Progetto BPAC (Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiochirurgie Italiane) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiochirurgie italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale, e un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono: i) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiochirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; ii) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*.

Il Progetto BPAC dall'anno 2005 ha proseguito ufficialmente la sua attività nel programma Mattoni dell'SSN, voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS, con una prima stesura del protocollo come studio sperimentale di valutazione di esito e la ridefinizione delle variabili della scheda di raccolta dati.

Nel progetto Mattone-Outcome, coordinato dall'ISS, la valutazione degli esiti ha assunto caratteristiche sistematiche e basandosi principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, è stata quindi la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome.

Altre attività simili sono state condotte, in collaborazione con l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), per la valutazione degli esiti relativi al trattamento delle sindromi coronariche acute (Progetto IN-ACS Outcome), con la Società italiana di cardiologia invasiva (GISE) per le procedure di angioplastica (Progetto OSCAR) e con l'Università di Milano Bicocca per lo studio comparativo degli esiti di *stenting* carotideo eseguiti dai vari specialisti (chirurghi vascolari, cardiologi, radiologi, neuroradiologi, ecc.) presenti nelle strutture distribuite sul territorio nazionale (Progetto RISC).

Resoconto attività 2008

Nel corso del 2008, è stato aggiornato il sito web http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/ costruito sia per la raccolta dati del progetto BYPASS che per la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione degli esiti attualmente in corso.

La raccolta dati del progetto Mattoni-Outcome-BYPASS, iniziata ufficialmente il primo gennaio 2007, è proseguita fino al 31 dicembre 2008. Hanno partecipato a questa raccolta attiva 26 centri cardiochirurgici per un totale di oltre 9.000 interventi di BPAC isolato registrati.

Sono state raccolte e centralizzate le SDO delle cinque Regioni che partecipano al gruppo di lavoro del Progetto Mattoni, realizzate le procedure di *record linkage* tra SDO e dati clinici sia del progetto BYPASS – Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle cardiochirurgie italiane, sia degli altri tre studi di valutazione degli esiti: OSCAR – Outcome Survey sui Centri che eseguono angioplastiche coronariche, RISC-2 – Registro Italiano dello Stenting Carotideo, IN-ACS Outcome (*Italian Network – Acute Coronary Syndromes*); sono state realizzate le attività di monitoraggio clinico sui centri partecipanti per il controllo di qualità dei dati trasmessi.

I protocolli di studio e i risultati preliminari dei quattro studi sono stati presentati nel corso di un Convegno dedicato alle "Sperimentazioni cardiovascolari del Progetto Mattoni – Misura dell'Outcome" e sono stati pubblicati in un supplemento del Giornale Italiano di Cardiologia.

Attività programmata 2009

Proseguiranno le attività sistematiche di produzione di indicatori di esito dell'area cardiochirurgia da database amministrativi, avviate nel progetto Mattone-Outcome e proseguite nel programma PROGRESSI.

Verranno portate a termine tutte le attività relative ai quattro studi clinici di valutazione degli esiti BYPASS, OSCAR, ISC-2, IN-ACS Outcome, inseriti quali sperimentazioni del Progetto MATTONI; i dati raccolti verranno analizzati tenendo conto degli obiettivi fissati in ciascun progetto. I risultati finali saranno presentati a dicembre nel corso di un workshop e pubblicati in un nuovo supplemento del Giornale Italiano di Cardiologia.

Verrà ulteriormente aggiornato il sito web http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/ per consentire il proseguimento della raccolta dati relativi ad interventi di BPAC nei centri cardiochirurgici italiani, e la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione degli esiti in corso.

Parallelamente, sarà avviato uno studio di fattibilità per la "Valutazione sistematica degli esiti di impianto di valvole cardiache". Tale studio sarà preceduto da una analisi preliminare su base di dati amministrativa, e affiancato da una raccolta online di dati clinici, a carico dei centri cardiochirurgici aderenti alla nuova iniziativa.

Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

Il tema della "valutazione di qualità" dell'offerta in ambito sanitario è oggi centrale nelle politiche di gestione e di investimento della sanità pubblica; il Piano Sanitario Nazionale 2006-2008 prospetta come obiettivo strategie operative: "La promozione del Governo clinico e la qualità nel Servizio sanitario nazionale compresa la tematica delle liste di attesa" strategico "Garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria". In particolare in un settore come quello dei trapianti di organo il PSN definisce strategico "promuovere la valutazione di qualità dell'attività". È importante inoltre sottolineare come una ulteriore e rilevante chiave di lettura sia la possibilità che l'informazione venga o meno resa pubblica ovvero fruibile da cittadini e pazienti. Tra i più importanti *output* di una "valutazione di qualità" di un determinato settore sanitario si possono elencare le seguenti tipologie di risultato:

- Report card: ovvero una pubblicazione (cartacea o elettronica, periodica o in tempo reale) destinata ai cittadini e in cui vengono riportate informazioni e dati che rispondono ad esigenze logistiche e su dati inerenti l'attività;
- Certificazione ISO 9000: in questo caso la raccolta di informazioni e la registrazione delle attività svolte è condizione necessaria ad una certificazione ufficiale;

- Valutazione e comparazione dei risultati clinici: in quest'ultimo caso assume particolare importanza la definizione e l'implementazione di un registro o database su scala territoriale da definire (nazionale o altro) che assumerà per gli operatori anche una valenza "scientifica" fruibile secondo regole condivise. Finalità della valutazione è la possibilità di comparare i risultati di diversi Centri utilizzando tecniche statistiche che consentano la stima del cosiddetto *Center effect*, termine impiegato in ambito di *Meta-analysis*. In questo caso anche le istituzioni possono "monitorare", anche in tempo reale, la qualità del servizio erogato.

Un ultimo aspetto che si vuole sottolineare è l'importanza di un "ritorno" agli operatori responsabili di fornire i dati; questo si può immaginare nella forma di report periodici ma anche di un "Portale web" dedicato all'analisi dei propri dati.

Per il raggiungimento di tali obiettivi sono stati necessari i seguenti step:

- la definizione delle informazioni da raccogliere e la definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore;
- l'implementazione del Sistema Informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all'inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee;
- lo sviluppo di un ambiente olap di interfacciamento con il Sistema Informativo Trapianti;
- lo sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi;
- l'implementazione dell'ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

Resoconto attività 2008

Nel corso dell'anno 2008 sono stati pubblicati sul sito del Ministero della Salute (http://www.ministerosalute.it/) le valutazioni degli esiti dei seguenti Programmi di Trapianti:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere anni 2000-06;
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-06;
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-06;
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 1995-05;
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-06;
- Pazienti adulti trapianto Allogenico 2000-04;
- Pazienti adulti trapianto Allogenico 2000-05.

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato saranno presentati anche i dati dei programmi di trapianto da donatore vivente.

Per ogni programma di trapianto l'analisi riguarderà i seguenti aspetti:

- Confronto dei risultati nazionali ad un anno dal trapianto con le casistiche internazionali;
- Descrizione dell'attività nazionale in funzione dei fattori di rischio (CASE-MIX);
- Valutazione dei risultati a livello nazionale;
- Confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti;
- Condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati;
- Grado di aggiornamento dei dati espressi in percentuale (numero di schede e follow-up attesi e ricevuti);
- Risultati dell'attività in termini di sopravvivenza degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti (estimatore di Kaplan-Meier);
- Sopravvivenza ad un anno relativa alla casistica media nazionale.

Verranno inoltre effettuati due invii dei dati al Registro Mondiale del *Collaborative Transplant Study* (CTS) ed è stata implementata la seguente funzione: Gestione del follow-up dei trapianti da donatore a rischio virale, batterico e neoplastico.

Attività programmata 2009

Nel corso dell'anno 2009 saranno pubblicati sul sito del Ministero della Salute (http://www.ministerosalute.it/) le valutazioni degli esiti dei seguenti Programmi di Trapianti:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere anni 2000-07;
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-07;
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-07;
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 2000-07;
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-09;
- Pazienti adulti trapianto Allogenico 2000-07;
- Pazienti adulti trapianto Allogenico 2000-07;
- Pazienti pediatrici trapianto Allogenico 2000-07;

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato saranno presentati anche i dati dei programmi di trapianto da donatore vivente.

Per ogni programma di trapianto l'analisi riguarderà i seguenti aspetti:

- Confronto dei risultati nazionali ad un anno dal trapianto con le casistiche internazionali;
- Descrizione dell'attività nazionale in funzione dei fattori di rischio (CASE-MIX);
- Valutazione dei risultati a livello nazionale;
- Confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti;
- Condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati;
- Grado di aggiornamento dei dati espressi in percentuale (numero di schede e follow-up attesi e ricevuti);
- Risultati dell'attività in termini di sopravvivenza degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti (estimatore di Kaplan-Meier);
- Sopravvivenza ad un anno relativa alla casistica media nazionale.

Verranno inoltre effettuati due invii dei dati al Registro Mondiale del CTS ed è prevista l'implementazione della seguente funzione: Gestione del Follow_up dei trapianti da donatore neoplastico.

Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita

L'eliminazione del morbillo e della Rosolia Congenita (RC) rappresenta in Italia la principale priorità in tema di malattie prevenibili da vaccino. L'eliminazione di queste malattie si inserisce in un contesto globale, in cui quattro delle sei regioni WHO hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione del morbillo (Americhe, Europa, Mediterraneo Orientale e Pacifico Occidentale), e due regioni hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione della rosolia congenita (Americhe, Europa). In particolare, la regione europea della WHO prevede di certificare l'eliminazione di entrambe le malattie entro l'anno 2010.

Il 13 novembre 2003, la Conferenza Stato Regioni ha approvato il Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMRc), che, in accordo con gli obiettivi

europei, prevedeva di interrompere la trasmissione indigena del morbillo entro il 2007, e di raggiungere entro la stessa scadenza un'incidenza di rosolia congenita < 1 caso per 100.000 nati vivi per anno.

A questo scopo, il Piano Nazionale si prefiggeva di condurre azioni coordinate su tutto il territorio nazionale, mirate a ridurre l'elevato numero di suscettibili ancora presenti in Italia. Infatti, il morbillo è caratterizzato da un'elevata contagiosità, e nei Paesi industrializzati si stima che abbia un tasso netto di riproduzione (R_0) compreso tra 10 e 20. Dato l'elevato R_0 dell'infezione, la sua eliminazione può essere raggiunta solo se la copertura vaccinale è elevata, e la proporzione di suscettibili nella popolazione è molto bassa. In particolare, a livello europeo, è stato stimato che per eliminare il morbillo la proporzione di suscettibili non debba superare il 15% nei bambini di età inferiore ai cinque anni, il 10% nei bambini tra cinque e nove anni di età, e il 5% nelle fasce di età successive. Per quanto riguarda la prevenzione della rosolia congenita, si stima invece che il livello di suscettibilità tra le donne in età fertile debba essere < 5%.

Le strategie previste includevano pertanto i seguenti punti: i) raggiungere e mantenere nel tempo, a livello nazionale e regionale, coperture vaccinali per una dose di vaccino morbillo-rosolia-parotite (MPR) nei bambini nel secondo anno di vita ≥ 95%; ii) raggiungere una copertura vaccinale del 95% per almeno una dose di MPR nei bambini fra tre e 15 anni di età in ogni Regione italiana, sia attraverso le occasioni opportune offerte dagli altri accessi routinari ai servizi vaccinali, sia attraverso una campagna straordinaria rivolta ai bambini delle scuole elementari e medie (svolta negli anni 2004-2005); iii) introdurre la seconda dose di vaccino MPR e raggiungere una copertura del 90% all'età di cinque-sei anni; iv) strategie mirate per l'eliminazione della rosolia con azioni rivolte alle donne in età fertile o in gravidanza e al personale esposto ad un elevato rischio professionale. In particolare, il Piano sottolineava la necessità di utilizzare le occasioni opportune per vaccinare le donne in età fertile suscettibili e di identificare le donne suscettibili in gravidanza e vaccinarle nel *post-partum* (o *post* interruzione di gravidanza).

Altre azioni previste per raggiungere gli obiettivi del Piano includevano il miglioramento della sorveglianza del morbillo introducendo anche il ricorso alla conferma di laboratorio dei casi, e l'introduzione della sorveglianza della rosolia in gravidanza e rosolia congenita.

Per valutare le azioni intraprese è indispensabile un programma di monitoraggio *ad hoc*, sia per quanto riguarda le attività di vaccinazione che per quanto riguarda la frequenza delle malattie in questione.

Attualmente, la copertura vaccinale dei bambini nel secondo anno di vita viene monitorata annualmente dalle Autorità Sanitarie Regionali e delle Province autonome, che trasmettono dati aggregati al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Per quanto riguarda la sorveglianza di morbillo e rosolia sono disponibili sia i dati del sistema di notifica obbligatorio (classe II), sia i dati della rete sentinella nazionale SPES, basata su pediatri di libera scelta, che segnalano mensilmente i casi di morbillo, rosolia, parotite, pertosse e varicella tra i propri assistiti. I pediatri sentinella sono connessi in rete con il RMI/CNESPS che elabora mensilmente i risultati e li pubblica sul web.

Dal gennaio 2005 sono inoltre disponibili le notifiche di rosolia in gravidanza e rosolia congenita, che vengono trasmesse routinariamente al RMI/CNESPS.

Ad aprile 2007 invece, per migliorare la sorveglianza del morbillo soprattutto in termini di tempestività, completezza ed esaustività, è stato istituito un sistema di sorveglianza speciale del morbillo. Una buona sorveglianza infatti è la chiave per identificare tempestivamente i casi, e attuare le misure di intervento basate sull'offerta della vaccinazione a tutte le persone che hanno ricevuto meno di due dosi. Accanto alle misure mirate a migliorare il ricorso alle vaccinazioni, l'avvicinamento all'eliminazione richiede quindi anche un sistema di sorveglianza ed elevata

sensibilità e specificità, che sia in grado di identificare i casi sospetti e confermarli con appropriate indagini epidemiologiche e di laboratorio.

Il nuovo sistema di sorveglianza speciale prevede che i medici segnalino i casi sospetti alla ASL entro 12 ore, e che la ASL effettui l'indagine epidemiologica, la ricerca attiva dei contatti, la vaccinazione dei contatti suscettibili, e la raccolta di campioni biologici per la conferma di laboratorio e la genotipizzazione. Il sistema prevede inoltre l'utilizzo di un modulo standard per la segnalazione immediata dei casi individuali alla Regione e da questa al Ministero della Salute e all'ISS (RMI/CNESPS), e l'indagine di tutte le epidemie, per consentire l'attuazione delle appropriate misure di controllo e l'accertamento delle cause.

Per quanto riguarda la componente epidemiologica, il monitoraggio delle azioni del PNEMRc è basato: i) sulla valutazione delle coperture vaccinali nazionali e per Regione, attraverso l'integrazione dei dati routinari con quelli raccolti da sistemi e indagini *ad hoc*; ii) sulla sorveglianza del morbillo e della rosolia in gravidanza e congenita attraverso l'integrazione dei dati provenienti dalle diverse fonti.

Il monitoraggio di queste attività rappresenterà una componente fondamentale del cammino verso l'eliminazione, perché consentirà di documentare i progressi svolti, individuare le criticità e orientare in corso d'opera le azioni da intraprendere.

Resoconto attività 2008

Durante il 2008 sono state monitorate le coperture vaccinali raggiunte entro i 24 mesi, l'andamento del morbillo e della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita.

La media nazionale di copertura per la prima dose di MPR, relativa alla coorte di nascita del 2005, è stata dell'89,6% (range per Regione: 67,7-97,3%). In particolare, 19 Regioni hanno raggiunto coperture ≥85%, di cui 13 con coperture ≥90%, ma solo una Regione con copertura ≥ 95%. Non sono disponibili dati nazionali di copertura per la prima dose nei bambini >2 anni, per la seconda dose, e per le donne in età fertile. Tuttavia, nel 2008 è stata svolta un'indagine campionaria di copertura vaccinale (ICONA 2008) rivolta sia ai bambini tra 12 e 23 mesi, che ai quindicenni, in modo da stimare la copertura sia per la prima che per la seconda dose di MPR.

Per quanto riguarda l'andamento delle malattie, dall'analisi delle notifiche obbligatorie emerge che i casi di morbillo notificati nel 2007 sono stati 341, quelli di rosolia 758 (dati provvisori). I dati per il 2008 non sono disponibili.

Il sistema di sorveglianza speciale del morbillo, invece, ha evidenziato che dal primo settembre 2007 al 31 dicembre 2008, sono stati segnalati 4.895 casi sospetti da 18 Regioni, determinando un'incidenza in questi 16 mesi di 8,3/100.000. Il 96% dei casi è stato segnalato da sei Regioni: Piemonte (3.098 casi, 63%), Lombardia (723; 15%), Toscana (225; 5%), Lazio (322; 7%), Emilia Romagna (228; 5%) e Veneto (120; 3%). Il maggior numero delle segnalazioni è stato raggiunto ad aprile 2008, con 1.083 casi riportati. Sono stati segnalati focolai in scuole, ospedali, comunità Rom e Sinti e tra obiettori alla pratica vaccinale. In alcuni focolai, il morbillo ha avuto una diffusione intra-ospedaliera, colpendo operatori sanitari non adeguatamente vaccinati.

L'età mediana dei casi è stata di 17 anni e quasi il 61% dei casi (2.940) aveva un'età compresa tra 15 e 44 anni. L'incidenza più elevata è stata osservata tra gli adolescenti di 15-19 anni (36,3/100.000), seguiti dai bambini <1 anno di età (30,6/100.000). Sono stati confermati in laboratorio 1.473 casi (79%) dei 1.864 di cui si disponeva di tali informazioni.

Dei 4.783 casi per cui erano disponibili informazioni sullo stato vaccinale, 4.117 (86%) non erano vaccinati, 206 (4,3%) avevano ricevuto solo una dose, 37 (0,8%) due dosi, per 255 (5,3%) il numero di dosi è sconosciuto.

Sono stati ricoverati 792 casi (19,7% del totale). Le complicanze riportate includono 68 casi di polmonite, 35 di otite media, sei casi di encefalite e tre di trombocitopenia. Una bambina di

dieci anni non vaccinata, affetta da una sindrome da immunodeficienza genetica, è deceduta a causa di una complicanza pneumonica.

Per quanto riguarda la rosolia in gravidanza/congenita, è stata condotta un'analisi sui casi notificati dal 2005 (anno di introduzione della sorveglianza) al 2008. In questo periodo sono stati notificati 110 casi sospetti di rosolia in gravidanza e 37 casi sospetti di rosolia congenita. La diagnosi di rosolia in gravidanza è stata confermata in 48/110 donne (44%) con un'età media di 28 anni. Di queste, nove donne (19%) erano straniere. Nessuna delle 43 donne per le quali è conosciuto lo stato vaccinale era stata vaccinata prima della gravidanza, solo dieci donne (21%) avevano eseguito lo screening pre-concezionale, e 18 (38%) avevano avuto precedenti gravidanze. Undici donne hanno effettuato un'IVG.

Dei 37 casi sospetti di rosolia congenita invece, cinque sono stati confermati, e tre casi sono stati classificati come probabili. In 17 casi la diagnosi è stata esclusa, mentre non è stato possibile classificare due casi per informazioni insufficienti. I restanti dieci casi verificatisi nel 2008 sono ancora in corso di valutazione.

Attività programmata 2009

Nel 2009 verranno proseguite le attività già avviate, in modo da ottenere i dati epidemiologici necessari per verificare l'impatto delle politiche vaccinali sulle attività di eliminazione di morbillo e rosolia congenita.

Oltre a proseguire la sorveglianza delle malattie specificate verrà condotta un'indagine per verificare, a livello regionale e di ASL, lo stato di attuazione delle attività previste dal PNEMRc ed evidenziare le difficoltà emerse nell'implementazione del Piano stesso. Tale indagine consisterà nella somministrazione di due questionari, uno rivolto alle Regioni e l'altro alle singole ASL. L'obiettivo è quello di aggiornare il Piano nazionale di eliminazione ed elaborare nuove strategie di intervento in vista del 2010, anno in cui la WHO ha previsto la certificazione dell'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita in Europa.

Infine, verranno analizzati i dati relativi all'indagine campionaria di copertura vaccinale ICONA 2008. Sarà quindi possibile stimare la copertura sia per la prima che per la seconda dose di MPR nei bambini tra 12 e 23 mesi e nei quindicenni.

Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

- *Motivazione istituzionale*

  Con decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri è stata formalizzata nel settembre 2005 la costituzione del Gruppo di lavoro interdisciplinare denominato "Gruppo di Lavoro per la Sorveglianza dell'Esposizione a Interferenti Endocrini" presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV). Il Gruppo di lavoro (coordinato dal Dipartimento SAAN, ISS) ha elaborato il documento "La Sorveglianza dell'Esposizione a Interferenti Endocrini" disponibile dal 2007 sulla home page dell'area tematica "Interferenti Endocrini (IE)" del sito ISS. (http://www.iss.it/inte).

  Il documento rappresenta la prima linea guida ufficiale sugli IE a livello nazionale, finalizzata all'identificazione di priorità per la ricerca e la sorveglianza delle catene alimentari, degli ecosistemi e della salute delle popolazioni.

  Gli IE sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, metalli pesanti) o di sintesi (es. antiparassitari, contaminanti di origine antropica), accomunate

dalla capacità di interferire con il sistema endocrino degli animali e, almeno potenzialmente, dell'essere umano. Gli IE sono un argomento di interesse prioritario per le iniziative europee nel campo della prevenzione, in primo luogo nelle analisi del rischio effettuate dall'EFSA (http://www.efsa.eu.int/); in particolare, data la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, la prevenzione della esposizione della filiera produttiva degli alimenti di origine animale, a partire da mangimi, è componente fondamentale della prevenzione dell'esposizione per la popolazione umana. Gli IE sono stati, inoltre, argomento prioritario nella elaborazione della Strategia Europea per l'Ambiente e la Salute.

L'esposizione dell'ambiente e della popolazione a IE è stata ed è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, in primo luogo le attività dell'ISS (http://www.iss.it/inte/), ponendo le basi per un'azione di coordinamento a livello nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca, interventi sanitari e ambientali e iniziative legislative.

– *Obiettivi*

Il documento elaborato dal Gruppo di Lavoro del CNBBSV, finalizzato con il contributo determinante dei ricercatori dell'ISS, indica le priorità per ulteriori azioni interdisciplinari a livello nazionale, nella direzione dell'analisi del rischio e della prevenzione basata sull'evidenza:

- la messa a punto di procedure per valutare nuove biotecnologie (es. post-genomica, sensori) nonché per la ottimizzazione (in termini di robustezza, riproducibilità, trasferibilità) di quelle già esistenti;
- lo sviluppo di marcatori di effetto, esposizione e suscettibilità finalizzati a predire il rischio dei possibili rischi associati agli IE, riguardanti la salute riproduttiva, lo sviluppo dei sistemi nervoso e immunitario nonché la modulazione del rischio di patologie tumorali e della sindrome metabolica;
- l'elaborazione di strategie di analisi del rischio che tengano conto sia delle fasce più vulnerabili di popolazione, quali l'infanzia, sia della definizione di reali priorità e di strategie di intervento basate sulla valutazione comparativa rischi-benefici. Pertanto, il principale obiettivo attuale del Progetto Speciale è quello di promuovere la formazione di una rete nazionale che possa produrre competenze e validi dati scientifici per la valutazione del rischio tossicologico.

Resoconto attività 2008

Le principali attività del progetto speciale nel 2008 sono state le seguenti:

Nel settembre 2007 è stato costituito il "Gruppo di Lavoro per la Valutazione di Interferenti Endocrini e altri contaminanti emergenti" presso il CNBBSV. Il Gruppo sta elaborando un documento sulla costituzione di una piattaforma di ricerca interdisciplinare sugli IE.

L'aggiornamento dell'area tematica IE come strumento di disseminazione della conoscenza e coordinamento della ricerca, in particolare: i) una nuova sezione dedicata ai bandi di ricerca attinenti agli IE; ii) la prima base di dati (EDID) sulle interazioni fra IE e componenti naturali della dieta, per rafforzare le basi scientifiche della valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare (Baldi & Mantovani, *Ann Ist Super Sanità* 2008).

Il censimento delle attività di ricerca sugli IE in collaborazione con il consorzio interuniversitario Istituto Nazionale Biostrutture e Biosistemi (INBB). I risultati, presentati all'incontro nazionale, hanno mostrato l'incremento dell'interesse nei settori dei meccanismi di base e dell'ecotossicologia; per contro, vi è un ritardo negli studi epidemiologici e soprattutto nella ricerca sui *biomarker*.

L'incontro nazionale del 15 ottobre 2008, organizzato dai Dipartimenti SPVSA e BCN, e centrato sui due temi della sicurezza alimentare e dello sviluppo neurocomportamentale. Il convegno ha visto la presenza di giovani ricercatori, con oltre 40 poster, e ha identificato gli IE come argomento di punta per lo sviluppo della prevenzione traslazionale (*from bench to risk assessment*).

Il progresso delle ricerche interdisciplinari, in collaborazione sia con il Dipartimento BCN e con il Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS, sia con enti esterni. L'iniziativa principale è il progetto PREVIENI, finanziato dal Ministero Ambiente (http://www.iss.it/prvn), che integra competenze tossicologiche, cliniche e chimico-analitiche nello studio di *biomarker* per gli effetti riproduttivi di IE.

Attività programmata 2009

In linea con le raccomandazioni del Gruppo di Lavoro sulla sorveglianza dell'esposizione a IE, le attività previste in ISS, nell'anno 2009, possono riassumersi come segue:

- potenziare le basi di dati e gli strumenti di comunicazione già elaborati nell'ambito del progetto;
- capitalizzare il censimento nazionale e la finalizzazione del documento CNBB per la costituzione di una piattaforma interdisciplinare per la prevenzione traslazionale degli IE;
- organizzare, in collaborazione con il consorzio di PREVIENI e la nuova Società italiana ambiente e salute, l'*Italian Society for Environment Health* (ISEH, www.iseh.it), un incontro nazionale sullo sviluppo e uso dei *biomarker* nel campo degli IE e per l'integrazione tossicologia-epidemiologia.

PAGINA BIANCA

PARTE 4
Elenco delle pubblicazioni

PAGINA BIANCA

ARTICOLI DI RIVISTA

Abballe A, Ballard TJ, Dellatte E, di Domenico A, Ferri F, Fulgenzi AR, Grisanti G, Iacovella N, Ingelido AM, Malisch R, Miniero R, Porpora MG, Risica S, Ziemacki G, De Felip E. Persistent environmental contaminants in human milk: concentration levels and time trends in Italy. *Chemosphere.* 2008;73(1 Suppl):S220-S227.

Abballe A, Guarino M, Taggi F, Traina ME, Urbani E, Valentini S, De Felip E. Maternal blood levels of persistent organic pollutants can be used to estimate in utero exposure. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(03):281-91.

Abellan R, Ventura R, Palmi I, Di Carlo S, Bacosi A, Bellver M, Olive R, Pascual JA, Pacifici R, Segura J, Zuccaro P, Pichini S. Immunoassays for the measurement of IGF-II, IGFBP-2 and -3, and ICTP as indirect biomarkers of recombinant human growth hormone misuse in sport values in selected population of athletes. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.* 2008;48(2):844-52.

Ademollo N, Ferrara F, Delise M, Fabietti F, Funari E. Nonylphenol and octylphenol in human breast milk. *Environment international.* 2008;34(7):984-7.

Adjaye JA, Byskov AG, Cibelli JB, De Maria R, Minger S, Sampaolesi M, Testa G, Verfaillie C, Zernicka-Goetz M, Schöler H, Boiani M, Crosetto N, Redi CA. Pluripotency and differentiation in embryos and stem cells [proceedings]. *International journal of developmental biology.* 2008;52(7):801-9.

Adone R, Francia M, Ciuchini F. Brucella melitensis B115-based complement fixation test to detect antibodies induced by Brucella rough strains. *Journal of applied microbiology.* 2008;105(2):567-74.

Adone R, Francia M, Ciuchini F. Evaluation of Brucella melitensis B115 as rough-phenotype vaccine against B. melitensis and B. ovis infections.. *Vaccine.* 2008;26(38):4913-7.

Agrimi U, Nonno R, Dell'Omo G, Di Bari MA, Conte M, Chiappini B, Esposito E, Di Guardo G, Windl O, Vaccari G, Lipp HP. Prion protein amino acid determinants of differential susceptibility and molecular feature of prion strains in mice and voles. *PLoS pathogens.* 2008;4(7):e1000113.

Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Aschenauer EC, Augustyniak W, Avetissian A, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Cross sections for hard exclusive electroproduction of p+ mesons on a hydrogen target. *Physics letters B.* 2008;659(3):486-92.

Ajelli M, Iannelli M, Manfredi P, Ciofi Degli Atti ML. Basic mathematical models for the temporal dynamics of HAV in medium-endemicity Italian areas. *Vaccine.* 2008;26(13):1697-707.

Ajmone-Cat MA, Cacci E, Minghetti L. Non steroidal anti-inflammatory drugs and neurogenesis in the adult mammalian brain. *Current pharmaceutical design.* 2008;14(14):1435-42.

Albani E, Barbieri J, Novara PV, Smeraldi A, Scaravelli G, Levi Setti PE. Oocyte cryopreservation. *Placenta.* 2008;29(Suppl B):S143-S146.

Albergo G, Bedini R, Pane S, Majori M, Gallottini L. Mechanical Evaluation of new injection needles for dental anesthesia. *Minerva stomatologica.* 2008;57(1-2):9-16.

Alfonsi V, D'Ancona F, Ciofi Degli Atti ML, Gruppo interregionale malattie infettive e vaccinazioni. Indagine sulle anagrafi vaccinali informatizzate. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(01):i-ii.

Alfonsi V, D'Ancona F, Ciofi Degli Atti ML. Vaccinazioni anti-pneumococco, anti-meningococco e anti-varicella. Le attuali politiche regionali. *Medico e bambino.* 2008;27(2):90-2.

Alimonti A, Bocca B, Lamazza A, Forte G, Rahimi S, Mattei D, Fiori E, Iacomino M, Schillaci A, De Masi E, Pino A. A study on metals content in patients with colorectal polyps. *Journal of toxicology and environmental health. Part A.* 2008;71(5):342-7.

Alimonti A, Bose-O'Reilly S, Moshammer H, van den Hazel PJ, ed. Children's health and the environment. *International journal of environment and health.* 2008;2(3-4).

Alimonti A, Bose-O'Reilly S, Moshammer H, van den Hazel PJ. Children's health and the environment. Preface. *International journal of environment and health.* 2008;2(3-4):273-5.

Alleva E, Francia N, Bignami G. Convegno A trent'anni dalla legge 180: la psichiatria prima e dopo Franco Basaglia. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(10):7-9.

Alloni D, Antonelli F, Ballarini F, Belli M, Bertolotti A, Campa A, Dini V, D' Ercole L, Esposito G, Facoetti A, Friedland W, Giovannini C, Grande S, Guidoni L, Liotta M, Lisciandro F, Luciani AM, Mantovani L, Mariotti L, Molinelli S, Nano R, Ottolenghi A, Palma A, Paretzke H, Pasi F, Raffaele L, Rosi A, Sapora O, Scannicchio D, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA, Viti V. Charged particle effects: experimental and theoretical studies on the mechanisms underlying the induction of molecular and cellular damage and the modulation of intercellular signalling. *Nuovo cimento della società italiana di fisica. C.* 2008;31(1):21-38.

Aloisi F, Columba Cabezas S, Franciotta D, Rosicarelli B, Magliozzi ML, Reynolds R, Ambrosini E, Coccia EM, Salvetti M, Serafini B. Lymphoid chemokines in chronic neuroinflammation. *Journal of neuroimmunology.* 2008;198(1-2):106-12.

Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, den Boer M, Cañavate C, Dedet J, Gradoni L, Ter Horst R, Lopez-Vélez R, Moreno J. The relationship between Leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clinical microbiology reviews.* 2008;21(2):334-59.

Ambrosini E, Serafini B, Lanciotti A, Tosini F, Scialpi F, Psaila R, Raggi C, Di Girolamo F, Petrucci TC, Aloisi F. Biochemical characterization of MLC1 protein in astrocytes and its association with the dystrophin-glycoprotein complex. *Molecular and cellular neuroscience.* 2008;37(3):480-93.

Ammendola S, Pasquali P, Pacello F, Rotilio G, Castor M, Libby SJ, Figueroa BN, Bossi L, Fang FC, Battistoni A. Regulatory and structural differences in the Cu,Zn-superoxide dismutases of Salmonella enterica and their significance for virulence. *Journal of biological chemistry.* 2008;283(20):13688-99.

Ammendolia MG, Superti FED, Oliva B, Pontieri E, Aureli P, Ferrini AM. Meccanismo d'azione e frequenza mutazionale per la resistenza del terpinen-4-olo in agenti eziologici della mastite di animali da latte [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2008;10(1):76.

Angelici MC Development of two combined real-time quantitative OCEANII PCR assays to detect Toxoplasma gondii in amniotic fluid sera [abstract]. *Clinical microbiology and infection.* 2008;14(s7):s551.

Angiolella L, Stringaro A, De Bernardis F, Posteraro B, Bonito A, Toccacieli L, Torosantucci A, Colone M, Sanguinetti M, Cassone A, Palamara AT. Increase of virulence and its phenotypic traits in drug-resistant strains of Candida albicans. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2008;52(3):927-36.

Angiolella L, Vavala E, Stringaro A, Test C, Colone M, Passariello C, Maras B, Palamara AT. Modificazioni dello stato redox intracellulare in ceppi resistenti di C. Albicans [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2008;10(1):15.

Annuzzi G, Giacco R, Patti L, Di Marino L, De Natale C, Costabile G, Marra M, Santangelo C, Masella R, Rivellese A. Postprandial chylomicrons and adipose tissue lipoprotein lipase are altered in type 2 diabetes indipendently of obesity and whole-body insuline resistance. *Nutrition metabolism and cardiovascular diseases.* 2008;18(8):531-8.

Anraku I, Mokhonov VV, Rattanasena P, Mokhonova E, Leung J, Pijlman G, Cara A, Schroder WA, Khromykh AA, Suhrbier A. Kunjin replicon-based simian immunodeficiency virus gag vaccines. *Vaccine.* 2008;26(26):3268-76.

Ansaldi F, Bruzzone BM, Rota MC, Bella A, Ciofi Degli Atti ML, Durando P, Gasparini R, Icardi G, Serological Study Group. Hepatitis A incidence and hospital-based seroprevalence in Italy: a nation-wide study. *European journal of epidemiology.* 2008;23(1):45-53.

Antonelli F, Belli M, Esposito G, Sapora O, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. DNA Damage and cell killing in alpha particle irradiated and in medium mediated bystander AF1522 primary human [abstract]. *Radioprotection.* 2008;43(5):124.

Antonelli F, Belli M, Esposito G, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Effetto bystander mediato dal terreno di fibroblasti umani irradiati con particelle alfa [abstract]. *Radiazioni, ricerca e applicazioni.* 2008;11(1 Suppl):18.

Antonelli F, Belli M, Pinto M, Sapora O, Sorrentino E, Simone G, Tabocchini MA, Amicarelli F, Conti Devirgiliis L, Carbone MC, Balata M, Ioannucci L, Nisi S, Satta L. PULEX: influence of environment radiation background on biochemistry and biology of cultured cells and on their response to genotoxic agents. *Nuovo cimento della società italiana di fisica. C.* 2008;31(1):49-56.

Antonelli F, Belli M, Pinto M, Sapora O, Sorrentino E, Simone G, Tabocchini MA, Conti Devirgiliis L, Carbone MC, Balata M, Ioannucci L, Nisi S, Satta L. Pulex. *Laboratori Nazionali del Gran Sasso (LNGS) Annual Report 2007.* 2008;229-35.

Antonelli F, Carbone MC, Pinto M, Amicarelli F, Balata M, Belli M, Cimini AM, Conti Devirgiliis L, Ioannucci L, Nisi S, Sapora O, Satta L, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. L'esperimento "Silenzio Cosmico" sul ruolo adattativo del fondo naturale di radiazioni ionizzanti [abstract]. *Radiazioni, ricerca e applicazioni.* 2008;11(1 Suppl):24-5.

Antonelli F, Carbone MC, Pinto M, Amicarelli F, Belli M, Cimini AM, Conti Devirgiliis L, Ioannucci L, Nisi S, Sapora O, Satta L, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. The "Cosmic Silence" experiment: on the potential adaptive role of environmental background radiation [abstract]. *Radioprotection.* 2008;43(5):193.

Antonelli F, Esposito G, Sorrentino E, Giardullo P, Meschini S, Belli M, Simone G, Arancia G, Tabocchini MA. Analisi delle doppie rotture indotte nel DNA di fibroblasti umani da radiazioni di diversa qualità [abstract]. *Radiazioni, ricerca e applicazioni.* 2008;11(1 Suppl):25.

Arancia S, Sandini S, Cassone A, De Bernardis F. Use of 65-kDa mannoprotein gene primers for real-time identification of Candida albicans. *Current fungal infection reports.* 2008;2(4):214-20.

Arciola CR, Balaban N, Baldassarri L, Fromm K, Hänsch Gertrud M, Obst U, Presterl E, Stefani S, Verran J, Visai L. Combating implant infections. Remarks by a women's team. *International journal of artificial organs.* 2008;31(9):858-64.

Arciola CR, Baldassarri L, Campoccia D, Creti R, Pirini V, Huebner J, Montanaro L. Strong biofilm production, antibiotic multi-resistance and high gelE expression in epidemic clones of Enterococcus faecalis from orthopaedic implant infections. *Biomaterials.* 2008;29(5):580-6.

Armignacco O, Caterini L, Marucci G, Ferri F, Bernardini G, Natalini Raponi G, Ludovisi A, Bossù T, Gomez Morales MA, Pozio E. Human illnesses caused by Opisthorchis flukes, Italy. *Emerging infectious diseases.* 2008;14(12):1902-5.

Aureli F, Ciardullo S, Pagano M, Raggi A, Cubadda F. Speciation of vanadium(IV) and (V) in mineral water by anion exchange liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry after EDTA complexation. *Journal of analytical atomic spectrometry.* 2008;23:1009-16.

Baili P, Micheli A, De Angelis R, Weir HK, Francisci S, Santaquilani M, Hakulinen T, Quaresma M, Coleman MP, CONCORD Working Group. Life tables for world-wide comparison of relative survival for cancer (CONCORD study). *Tumori.* 2008;94(5):658-68.

Baines SD, O'Connor R, Freeman J, Fawley WN, Harmanus C, Mastrantonio P, Kuijper EJ, Wilcox MH. Emergence of reduced susceptibility to metronidazole in Clostridium difficile. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2008;62(5):1046-52.

Balboni G, Lazzari I, Trapella C, Negri L, Lattanzi R, Giannini E, Nicotra A, Melchiorri P, Visentin S, De Nuccio C, Salvadori S. Triazine compounds as antagonists at bv8-prokineticin receptors. *Journal of medicinal chemistry.* 2008;51(23):7635-9.

Baldi F, Mantovani A. A new database for food safety: EDID (Endocrine disrupting chemicals - Diet Interaction Database). *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(01):57-63.

Ballerini M, Cabibbo N, Candelier R, Cavagna A, Cisbani E, Giardina B, Orlandi A, Parisi G, Procaccini A, Viale M, Zdravkovic V. Empirical investigation of starling flocks: a benchmark study in collective animal behaviour. *Animal behaviour.* 2008;76(1):201-15.

Ballerini M, Cabibbo N, Candelier R, Cavagna A, Cisbani E, Giardina I, Lecomte V, Orlandi A, Parisi G, Procaccini A, Viale M, Zdravkovic V. Interaction ruling animal collective behavior depends on topological rather than metric distance: Evidence from a field study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS).* 2008;105(4):1232-7.

Baroncelli S, Andreotti M, Guidotti G, Pirillo MF, Ceffa S, Mancini MG, Germano P, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. Tumor necrosis factor-a, interleukin 10, and a-defensins in plasma and breast milk of HIV-infected highly active antiretroviral therapy-treated and untreated pregnant women in Mozambique [letter]. *JAIDS-Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 2008;47(5):647-9.

Baroncelli S, Negri D, Michelini Z, Cara A. Macaca mulatta, fascicularis and nemestrina in AIDS vaccine development. *Expert review of vaccines.* 2008;7(9):1419-34.

Baroncelli S, Ricci E, Andreotti M, Guidotti G, Germano P, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, De Rossi A, Giuliano M. Single-nucleotide polymorphisms in human ß-defensin-1 gene in Mozambican HIV-1-infected women and correlation with virologic parameters [letter]. *AIDS.* 2008;22(12):1515-7.

Baroncelli S, Villani P, Floridia M, Pirillo MF, Galluzzo CM, Cusato M, Amici R, Pinnetti C, Sabbatini F, Molinari A, Tamburrini E, Regazzi M. Trough concentrations of lopinavir, nelfinavir, and nevirapine with standard dosing in Human Immunodeficiency Virus-infected pregnant women receiving 3-drug combination regimens. *Therapeutic drug monitoring.* 2008;30(5):604-10.

Beccaria F, Blasutti V, Cau L, Codenotti T, Costamagna F, Rolando S, Scafato EP. La pubblicità delle bevande alcoliche e la sua applicazione: i risultati italiani nell'ambito del progetto Europeo ELSA. *Alcologia.* 2008;2(Lug).

Bedini R, Meleo D, Pecci R, Pacifici L. Caratterizzazione morfometrica di alcuni sostituti ossei attraverso l'utilizzo della tecnica microtomografica [abstract]. *Doctor OS.* 2008;19(4):146.

Belardelli F. Cancer vaccines: ISS research projects and initiatives for promoting national and international collaboration. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(06):8-9.

Belli M, Bettega D, Calzolari P, Cherubini R, Cuttone G, Durante M, Esposito G, Furusawa Y, Gerardi S, Gialanella G, Grossi G, Manti L, Marchesini R, Pugliese MG, Scampoli P, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA, Tallone L. Effectiveness of monoenergetic and spread-out bragg peak carbon-ions for inactivation of various normal and tumour human cell lines. *Journal of radiation research.* 2008;49(6):597-607.

Belli M, Campa A, Simone G, Tabocchini MA, Ballarini F, Facoetti A, Ottolenghi A. Radiobiological basis of hadrontherapy. *Rivista medica.* 2008;14(1):31-42.

Belli S, Vanacore N. Sports and amyotrophic lateral sclerosis [letter]. *Journal of the neurological sciences.* 2008;269(1-2):191.

Beltrame A, Arzese A, Camporese A, Rorato G, Crapis M, Tarabini-Castellani G, Boscutti G, Pizzolitto S, Calianno G, Matteelli A, Di Muccio T, Gramiccia M, Viale P. Acute renal failure due to visceral leishmaniasis by Leishmania infantum successfully treated with a single high dose of liposomal amphotericin B. *Journal of travel medicine.* 2008;15(5):358-60.

Benigni R, Bossa C, Richard AM, Yang C. A novel approach: chemical relational databases, and the role of the ISSCAN database on assessing chemical carcinogenity. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(01):48-56.

Benigni R, Bossa C. Predictivity and reliability of QSAR models: the case of mutagens and carcinogens. *Toxicology mechanisms and methods.* 2008;18(2-3):137-47.

Benigni R, Bossa C. Relazioni struttura-attività nella stima e nella regolamentazione del rischio chimico. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(10):3-6.

Berlutti F, Superti FED, Nicoletti M, Morea C, Frioni A, Ammendolia MG, Battistoni A, Valenti P. Bovine lactoferrin inhibits the efficiency of invasion of respiratory A549 cells of different iron-regulated morphological forms of Pseudomonas aeruginosa and Burkholderia cenocepacia. *International journal of immunopathology and pharmacology.* 2008;21(1):51-9.

Bernini R, Cacchi S, Fabrizi G, Forte G, Niembro S, Petrucci F, Pleixats R, Prastaro A, Sebastián RM, Soler R, Tristany M, Vallribera A. Phosphine-free perfluoro-tagged palladium nanoparticles supported on fluorous silica gel: application to the Heck reaction. *Organic letters.* 2008;10(4):561-4.

Berry A, Greco A, Giorgio M, Pelicci PG, De Kloet ER, Alleva E, Minghetti L, Cirulli F. Deletion of the life span determinant p66Shc improves performance in a spatial memory task, decreases levels of oxidative stress markers in the hippocampus and increases levels of the neurotrophin BDNF in adult mice. *Experimental gerontology.* 2008;43(3):200-8.

Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, Walker AS, Dorrucci M, Sabin C, Phillips A, Porter K, CASCADE consortium. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Annals of neurology.* 2008;63(2):213-21.

Biava M, Cirilli R, Fares V, Ferretti R, Gallinella B, La Torre F, Poce G, Porretta GC, Supino S, Villani C. HPLC enantioseparation and absolute configuration of novel anti-inflammatory pyrrole derivatives. *Chirality.* 2008;20(6):775-80.

Biava M, Porretta GC, Poce G, Supino S, Manetti F, Forli S, Botta M, Sautebin L, Rossi A, Pergola C, Ghelardini C, Norcini M, Makovec F, Giordani A, Anzellotti P, Cirilli R, Ferretti R, Gallinella B, La Torre F, Anzini M, Patrignani P. Synthesis, in vitro, and in vivo biological evaluation and molecular

docking simulations of chiral alcohol and ether derivatives of the 1,5-diarylpyrrole scaffold as novel anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorganic & medicinal chemistry.* 2008;16(17):8072-81.

Bigioni M, Benzo A, Irrissuto C, Lopez G, Curatella B, Maggi C, Manzini S, Crea A, Caroli S, Cubadda F, Binaschi M. Antitumour effect of combination treatment with Sabarubucin (MEN 10755) and cisplatin (DDP) in human lung tumour xenograft. *Cancer chemotherapy and pharmacology.* 2008;62(4):621-9.

Bilia AR, Sannella AR, Vincieri FF, Messori L, Casini A, Gabbiani C, Severini C, Majori G. Antiplasmodial effects of a few selected natural flavonoids and their modulation of Artemisinin activity. *Natural product communications.* 2008;3(12):1999-2002.

Binetti L, Marcello I, Di Benedetto C. Databases on chemical agents available at Italian level. Preface. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(01):3-4.

Binetti L, Marcello I, ed. Databases on chemical agents available at Italian level. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(01):3-111.

Binetti R, Ceccarelli F, Costamagna FM, D'Angiolini A, Fabri A, Ferri M, Riva G, Roazzi P, Trucchi D, Marcello I. The ISS Carcinogens Data Bank (BDC). *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(01):31-42.

Binetti R, Costamagna FM, Ceccarelli F, D'Angiolini A, Fabri A, Riva G, Satalia S, Marcello I. The ISS National Inventory of Chemical Substances (INSC). *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(01):16-26.

Binetti R, Costamagna FM, Marcello I. Exponential growth of new chemicals and evolution of information relevant to risk control. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(01):13-5.

Binetti R. Convegno Il Regolamento REACH: aspetti tecnici e applicativi. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9-10 giugno 2008. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(7-8):18.

Bisogno T, Martire A, Petrosino S, Popoli P, Di Marzo V. Symprom-related changes of endocannabinoid and palmitoylethanolamide levels in brain areas of R6/2 mice, a transgenic model of Huntington's disease. *Neurochemistry international.* 2008;52(1-2):307-13.

Blasi MF, Carere M, Pompa MG, Rizzuto E, Funari E. Water-related diseases outbreaks reported in Italy. *Journal of water and health.* 2008;6(3):423-32.

Bocca B, Mattei D, Pino A, Alimonti A. Contenuto dei metalli nell'organismo. Seconda parte. *Ambiente.* 2008;19(69):48-59.

Boccolini D, Di Luca M, Toma L, Severini F, Van Germet G, Mancini Barbieri F, Massa AA, Luty A, Romi R. Feeding preferences and vector competence of anopheles labranchiae from maremma plain (tuscany), a former hyperendemic area in central italy [abstract]. *Parassitologia.* 2008;50(1-2):137.

Bochicchio F. The radon issue: considerations on regulatory approaches and exposure evaluations on the basis of recent epidemiological results. *Applied radiation and isotopes.* 2008;66(11):1561-6.

Boirivant M, Amendola A, Butera A, Sanchez M, Xu L, Marinaro M, Kitani A, Di Giacinto C, Strober W, Fuss IJ. A transient breach in the epithelial barrier leads to regulatory T-cell generation and resistance to experimental colitis. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1612-23.

Boirivant M, Amendola A, Butera A. Intestinal microflora and immunoregulation. *Mucosal immunology.* 2008;1(1 Suppl):S47–S49.

Bonadonna L, ed. Valutazione dei rischi igienico-sanitari legati al riutilizzo di acque di derivazione marina per usi compatibili. *Ingegneria ambientale.* 2008;(10-11):534.

Bonci D, Coppola V, Musumeci M, Addario A, Giuffrida R, Memeo L, D'Urso L, Pagliuca A, Biffoni M, Labbaye C, Bartucci M, Muto G, Peschle C, De Maria R. The miR-15a-miR-16-1 cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities [letter]. *Nature medicine.* 2008;14(11):1271-7.

Bonci D, Musumeci M, Coppola V, Addario A, Conticello C, Hahne M, Gulisano M, Grignani F, De Maria R. Blocking the APRIL circuit enhances acute myeloid leukemia cell chemosensitivity. *Haematologica.* 2008;93(12):1899-1902.

Boniglia C, Carratù B, Di Stefano S, Giammarioli S, Mosca M, Sanzini E. Lectins, trypsin and a-amylase inhibitors in dietary supplements containing Phaseolus vulgaris. *European food research and technology.* 2008;227(3):689-93.

Bonsignore LT, Chiarotti F, Alleva E, Cirulli F. Assessing the interplay between fear and learning in mice exposed to a live rat in a spatial memory task (MWM). *Animal cognition.* 2008;11(3):557-62.

Bonura A, Gulino L, Trapani A, Di Felice G, Tinghino R, Amoroso S, Geraci D, Valenta R, Westritschnig K, Scala E, Mari A, Colombo P. Isolation, expression and immunological characterization of a calcium-binding protein from Parietaria pollen. *Molecular immunology.* 2008;45(9):2465-73.

Boraschi D, Abebe Alemayehu M, Aseffa A, Chiodi F, Chisi J, Del Prete G, Doherty TM, Elhassan I, Engers H, Gyan B, Harandi AM, Kariuki T, Kironde F, Kouriba B, Langhorne J, Laskay T, Medaglini D, Olesen O, Onyebujoh P, Palma C, Sauerwein R, Sibanda E, Steinhoff U, Tagliabue A, Thiel A, Vahedi M, Troye-Blomberg M. Immunity against HIV/AIDS, malaria, and tuberculosis during co-infection with neglected infectious diseases: recommendations for the European Union research priorities. *PLoS neglected tropical diseases.* 2008;2(6):e255.

Borsetti A, Baroncelli S, Maggiorella MT, Bellino S, Moretti S, Sernicola L, Belli R, Ridolfi B, Farcomeni S, Negri D, Cafaro A, Ensoli B, Titti F. Viral outcome of simian-human immunodeficiency virus SHIV-89.6P adapted to cynomolgus monkeys. *Archives of virology.* 2008;153(3):463-72.

Bots S, Tijhuis M, Giampaoli S, Kromhout D, Nissinen A. Lifestyle- and diet-related factors in late-life depression--a 5-year follow-up of elderly European men: the FINE study. *International journal of geriatric psychiatry.* 2008;23(5):478-84.

Brambilla G, Iamiceli AL, Ferri F, di Domenico A. Normative and pre-normative aspects for the management of actual and perspective POPs in meat and meat products. *Meat science.* 2008;78(1-2):25-33.

Branca M, Ciotti M, Giorgi C, Santini D, Di Bonito L, Costa S, Benedetto A, Bonifacio D, Di Bonito P, Paba P, Accardi L, Syrjanen S, Favalli C, Kari S, HPV-PathogenISS Study Group. Predicting high-risk human papillomavirus (HPV) infection, progression of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and prognosis of cervical cancer with a panel of 13 biomarkers tested in multivariate modeling. *International journal of gynecological pathology.* 2008;27(2):265-73.

Branchi I, D'Andrea I, Armida M, Cassano T, Pezzola A, Potenza RL, Morgese MG, Popoli P, Alleva E. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: investigating early-phase onset of behavioral dysfunction in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat model. *Journal of neuroscience research.* 2008;86(9):2050-61.

Brand A, Rebulla P, Engelfriet CP, Reesink HW, Beguin Y, Baudoux E, Kogler G, Ebrahimi M, Grazzini G, Nanni Costa A, Bosi A, Sacchi N, Lombardini L, Pupella S, Lecchi L, Calderon Garciduenas ED, van Beckhoven JM, de Wit HJC, Fibbe WE, Zhiburt EB, Bart T, Beksac M, Navarrete C, Regan F. Cord blood banking. *Vox sanguinis.* 2008;95:335-48.

Bravo E, Amrani S, Aziz M, Harnafi H, Napolitano M. Ocimum basilicum ethanolic extract decreases cholesterol synthesis and lipid accumulation in human macrophages. *Fitoterapia.* 2008;79(7-8):515-23.

Brescianini S, Medda E, Cocchi G, Corsello G, De Curtis M, Ghirri P, Memo L, Arpino C, Stazi MA. The Italian longitudinal cohort of newborn twins: a research opportunity [abstract]. *Early human development.* 2008;84(Suppl):S39.

Briancesco R, Coccia AM, Chiaretti G, Della Libera S, Semproni M, Bonadonna L. Assessment of microbiological and parasitological quality of composted wastes: health implications and hygienic measures. *Waste management & research.* 2008;26(2):196-202.

Brick K, Pizzi E. A novel series of compositionally biased substitution matrices for comparing Plasmodium proteins. *BMC bioinformatics.* 2008;9:236.

Brick K, Watanabe J, Pizzi E. Core promoters are predicted by their distinct physicochemical properties in the genome of Plasmodium falciparum. *Genome biology.* 2008;9(12):R178.

Brigotti M, Carnicelli D, Ravanelli E, Barbieri S, Ricci F, Bontadini A, Tozzi AE, Scavia G, Caprioli A, Tazzari PL. Interactions between Shiga toxins and human polymorphonuclear leukocytes. *Journal of leukocyte biology.* 2008;84(4):1019-27.

Brun P, Scarpa M, Grillo A, Palù G, Mengoli C, Zecconi A, Spigaglia P, Mastrantonio P, Castagliuolo I. Clostridium difficile TxAc314 and SLP36kDa enhance the immune response toward a co-administered antigen. *Journal of medical microbiology.* 2008;57(Pt 6):725-31.

Brunetto B, Binetti R, Ceccarelli F, Costamagna FM, D'Angiolini A, Fabri A, Ferri M, Marcello I, Riva G, Roazzi P, Trucchi D, Tinghino R. The ISS sensitizing agents data bank (BDS). *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(01):64-74.

Bucciardini R, Massella M, Corpolongo A, Narciso P, Fragola V, Mirra M, Donnini S, Viganò O, Costarelli S, Tozzi V. T20Qol: an observational multicenter cohort study to evaluate the quality of life in HIV-patients treated with enfuvirtide (ENF, T-20) in combination with an optimized background therapy. *Biologics: targets & therapy.* 2008;2(3):577-81.

Buongiorno AM, Morelli S, Sagratella E, Cipriani R, Mazzaferro S, Morano S, Sensi M. Immunogenicity of advanced glycation end products in diabetic patients and in nephropathic non diabetic patients on hemodialysis or after renal transplantation. *Journal of endocrinological investigation.* 2008;31(6):558-62.

Burra P, Tomat S, Villa E, Gasbarrini A, Nanni Costa A, Conconi MT, Forbes SJ, Farinati F, Cozzi E, Alison MR, Russo FP, Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Experimental hepatology applied to stem cells. *Digestive and liver disease.* 2008;40:54-61.

Buttari B, Profumo E, Mancinelli R, Cesta Incani U, Tosti ME, Attilia ML, Ceccanti M, Riganò R. Chronic and acute alchohol exposure prevents monocyte-derived dentritic cells from differentiating and maturing. *International journal of immunopathology and pharmacology.* 2008;21(4):929-39.

Cacci E, Ajmone-Cat MA, Anelli T, Biagioni S, Minghetti L. In vitro neuronal and glial differentiation from embryonic or adult neural precursor cells are differently affected by chronic or acute activation of microglia. *Glia.* 2008;56(4):412-25.

Cacciò SM, Beck R, Lalle M, Marinculic A, Pozio E. Multilocus genotyping of Giardia duodenalis reveals striking differences between assemblages A and B. *International journal for parasitology.* 2008;38(13):1523-31.

Cagigi A, Nilsson A, De Milito A, Chiodi F. B cell immunopathology during HIV-1 infection: lessons to learn for HIV-1 vaccine design. *Vaccine.* 2008;26(24):3016-25.

Caglieri A, Goldoni M, De Palma G, Mozzoni P, Gemma S, Testai E, Vichi S, Panico F, Corradi M, Tagliaferri S, Costa LG. Exposure to low levels of hexavalent chromium: target doses and comparative effects on two human pulmonary cell lines. *Acta biomedica.* 2008;79(Suppl 1):104-15.

Calcabrini A, Arancia G, Molinari A, Gonzales-Porque P, Bozzuto G, Colone M, Martin AM. In vitro study on the mechanism of action of lauryl gallate in human cultured cancer cells [abstract]. 2008.

Calcabrini A, Arancia G, Molinari A, Gonzales-Porque P, Bozzuto G, Colone M, Martin AM. In vitro study on the mechanism of action of lauryl gallate in human cultured cancer cells [abstract]. 2008.

Calcabrini A, Arancia G, Molinari A, Gonzales-Porque P, Bozzuto G, Colone M, Martin-Pérez J. In vitro study on the mechanism of action of lauryl gallate in human cultured cancer cells [abstract]. *Cytometry Part A.* 2008;(73A):57-8.

Calcagnini G, Triventi M, Censi F, Mattei E, Bartolini P, Kainz W, Bassen HI. In-vitro investigation of pacemaker lead heating induced by magnetic resonance imaging: the role of the implant geometry. *Journal of magnetic resonance imaging.* 2008;28(4):879-86.

Calcagnini G, Triventi M, Mattei E, Censi F, Giansanti D, Maccioni G, Bartolini P, Macellari V. Short message service (SMS) as a practical tool for monitoring of home-care therapeutic/rehabilitative programs in elderly [abstract]. *Gerontechnology: International journal on the fundamental aspects of technology to serve the ageing society.* 2008;7(2):83.

Calvani MJ, Di Lallo D, Polo A, Spinelli A, Zappalà D, Zicari AM. Hospitalizations for pediatric anaphylaxis. *International journal of immunopathology and pharmacology.* 2008;21(4):977-83.

Camilli R, Bonnal RJ, Superti FED, Iacono M, Rizzi E, De Bellis G, Marchetti M, Del Grosso MFR, Mulas L, Oggioni MR, Pantosti A. Identificazione di un nuovo batteriofago in un isolato clinico di Streptococcus pneumoniae [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2008;10(1):46.

Camilli R, Del Grosso MFR, Iannelli F, Pantosti A. A new genetic element carrying the erythromycin resistance determinant erm(TR) in Streptococcus pneumoniae. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2008;52(2):619-25.

Camoni L, Regine V, Salfa MC, Nicoletti G, Canuzzi P, Magliocchetti N, Rezza G, Suligoi B, Gruppo di Studio SERT. Prevalenza e determinanti dell'infezione da HIV in tossicodipendenti iniettivi e non iniettivi in trattamento presso i Ser.T. Prevalence and determinants of HIV among IDUs and non-IDUs attending public drug-treatment centres in Italy. *Bollettino sulle dipendenze.* 2008;31(3):161-71.

Campa A, Chavanis P, Giansanti A, Morelli G. Dynamical phase transitions in long-range Hamiltonian systems and Tsallis distributions with time-dependent index. *Physical review E.* 2008;78(4):040102(4).

Campa A, Giansanti A, Morigi G, Sylos Labini F, ed. Dynamics and thermodynamics of systems with long-range interactions: theory and experiments [proceedings]. *AIP Conference Proceedings.* 2008;970.

Campa A, Giansanti A, Morigi G, Sylos Labini F. Systems with long-range interactions: an introduction [proceedings]. *AIP Conference Proceedings.* 2008;970:25-9.

Campa A. The study of the equilibrium and of the dynamical properties of long-range interacting systems [proceedings]. *AIP Conference Proceedings.* 2008;970:3-21.

Campitelli L, Di Martino A, Spagnolo D, Smith GJD, Di Trani L, Facchini M, De Marco MA, Foni E, Chiapponi C, Moreno Martin A, Chen H, Delogu M, Donatelli I. Molecular analysis of avian influenza viruses circulating in Eurasia in 1999-2005: detection of multiple reassortant genotypes. *Journal of general virology.* 2008;89:48-59.

Campoccia D, Baldassarri L, Pirini V, Ravaioli S, Montanaro L, Arciola CR. Molecular epidemiology of Staphylococcus aureus from implant orthopedic infections: ribotypes, agr polymorphism, leukocidal toxins and antibiotic resistance. *Biomaterials.* 2008;29(30):4108-16.

Candido A, Chionne P, Milazzo L, Dettori S, Madonna E, Taffon S, Kondili LA, Barca A, Hassan HJ, Rapicetta M. Nucleic acid testing (NAT) for HCV RNA in Italian transfusion centres: an external quality assessment. *Journal of clinical virology.* 2008;41(4):277-82.

Canese R, Adriani W, Marco EM, De Pasquale F, Fabi F, Lorenzini P, De Luca N, Podo F, Laviola G. Peculiar response to methylphenidate in adolescent compared to adult rats: a Ph-MRI study [abstract]. *Magma.* 2008;21(Suppl 1):52.

Cantón R, Novais Â, Carattoli A, Poirel L, Pitout JD, Peixe L, Baquero F, Cantón R, Nordmann P. Dissemination of clonally related Escherichia coli strains expressing the extended spectrum beta-Lactamase CTX-M-15. *Emerging infectious diseases.* 2008;14(2):195-200.

Capellari S, Parchi P, Cortelli P, Avoni P, Casadei GP, Bini C, Baruzzi A, Lugaresi E, Pocchiari M, Gambetti P, Montagna P. Sporadic fatal insomnia in a fatal familial insomnia pedigree. *Neurology.* 2008;70(11):884-5.

Capobianco F, Butteroni C, Barletta B, Corinti S, Afferni C, Tinghino R, Boirivant M, Di Felice G. Oral sensitization with shrimp Tropomyosin induces in mice allergen-specific IgE, T cell response and systemic anaphylactic reactions. *International immunology.* 2008;20(8):1077-86.

Capone F, Adriani W, Shumilina M, Izykenova G, Granstrem O, Dambinova S, Laviola G. Autoantibodies against opioid or glutamate receptors are associated with changes in morphine reward and physical dependence in mice. *Psychopharmacology.* 2008;197(4):535-48.

Cappelli G, Bumbaca C, Colizzi V, Rezza G. Il programma di sostegno al centro di ricerca, formazione e prevenzione dell'AIDS "Chantal Biya", Yaoundé, Camerun. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(02):3-7.

Caprari P, Tarzia A, Mojoli G, Martorana MC. Nuove frontiere dell'emoreologia per lo studio delle emazie normali e patologiche [abstract]. *Blood transfusion.* 2008;6(Suppl 1):S263.

Caputo A, Brocca Cofano E, Castaldello A, Voltan R, Gavioli R, Srivastava IK, Barnett SW, Cafaro A, Ensoli B. Characterization of immune responses elicited in mice by intranasal co-immunization with HIV-1 Tat, gp140 ?V2Env and/or SIV Gag proteins and the nontoxicogenic heat-labile Escherichia coli enterotoxin. *Vaccine.* 2008;26(9):1214-27.

Caputo A, Sparnacci K, Ensoli B, Tondelli L. Functional polymeric nano/microparticles for surface adsorption and delivery of protein and DNA vaccines. *Current drug delivery.* 2008;5(4):230-42.

Carattoli A, García Fernández A, Varesi P, Fortini D, Gerardi S, Penni A, Mancini C, Giordano A. Molecular epidemiology of Escherichia coli producing extended-spectrum ß-lactamases isolated in Rome, Italy. *Journal of clinical microbiology.* 2008;46(1):103-8.

Carbone P, Pierannunzio D, Taruscio D. Costituzione del coordinamento nazionale dei registri delle malformazioni congenite. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;206-7.

Carere M, Depropris L, Funari E, Musmeci L, Onorati F. Assessment and managrment of contaminated sediments in Italian marine coastal water. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(03):239-43.

Carere M, Marcheggiani S, Miniero R, Pilozzi A, Mancini L. Risk assesment elements for the management of contaminated sediments. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(03):217.

Caroli S, Turnheim D. Development, implementation and compliance monitoring of the principles of good laboratory practice. Preface. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(04):321.

Carpinelli G, Arcella A, Battaglia G, Santoro F, De Maria R, Podo F, Orlandi M, Melchiorri D, Giangaspero F, Nicoletti F. Effetto del blocco farmacologico dei recettori metabotropici del glutammato: risonanza magnetica in modelli sperimentali ottenuti dall'impianto di linee cellulari continue, cellule primarie e staminali di glioblastoma umano [abstract]. *Rivista medica.* 2008;14(57 Suppl 3):64-5.

Carratù B, Boniglia C, Giammarioli S, Mosca M, Sanzini E. Free amino acids in botanicals and botanical preparations. *Journal of food science.* 2008;73(5):C323-C328.

Carunchio I, Mollinari C, Pieri M, Merlo D, Zona C. GABA(A) receptors present higher affinity and modified subunit composition in spinal motor neurons from a genetic model of amyotrophic lateral sclerosis. *European journal of neuroscience.* 2008;28(7):1275-85.

Casella I, Lindner H, Zenzmaier C, Riitano D, Berger P, Costa T. Non gonadotropin-releasing hormone-mediated transcription and secretion of large human glycoprotein hormone a-subunit in human embryonic kidney-293 cells. *Endocrinology.* 2008;149(3):1144-54.

Casolari S, Briganti E, Zanotti M, Zauli T, Nicoletti L, Magurano F, Fortuna C, Fiorentini C, Ciufolini MG, Rezza G. A fatal case of encephalitis associated with chikungunya virus infection. *Scandinavian journal of infectious diseases.* 2008;40(11-12):995-6.

Cassone A, Belardelli F, Pocchiari M, Finlay B, Singh B, Fiore E, Picard J. First meeting "Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and Italian National Institute of Health (ISS) - Memorandum of Understanding (MOU) Steering Group (CIMSG). April 9, 2008. Istituto Superiore di Sanità, Rome. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(06):3-11.

Cassone A. Fungal vaccines: real progress from real challenge. *Lancet infectious diseases.* 2008;8(2):114-24.

Cassone A. Some priority themes in the research agenda of infectious diseases at the ISS: molecular epidemiology, advanced diagnostics of infection, vaccines. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(06):5-6.

Cassone M, Del Grosso MFR, Pantosti A, Giordano A, Pozzi G. Detection of genetic elements carrying glycopeptide resistance clusters in Enterococcus by DNA microarrays. *Molecular and cellular probes.* 2008;22(3):162-7.

Casulli A, Manfredi MT, La Rosa G, Di Cerbo AR, Genchi C, Pozio E. Echinococcus ortleppi and E. granulosus G1, G2 and G3 genotypes in Italian bovines . *Veterinary parasitology.* 2008;155(1-2):168-72.

Catalano L, Liumbruno GM, Piccinini V, Pupella S, Calteri D, Pravatà G, Calizzani G, Grazzini G. Il sistema informativo dei servizi trasfusionali [abstract]. *Blood transfusion.* 2008;6(1 Suppl):S272.

Catalano L, Liumbruno GM, Pupella S, Piccinini V, Calteri D, Pravatà G, Calizzani G, Grazzini G. Indagine conoscitiva sulle procedure di autotrasfusione in Italia [abstract]. *Blood transfusion.* 2008;6(1 Suppl):S168.

Ceccarini A, Falcone MA, Ferrari P. NLM Italian MeSH translation: evolution in progress. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries.* 2008;4(1):3-6.

Cenciarelli C, Tanzarella C, Vitale I, Pisano C, Crateri P, Meschini S, Arancia G, Antoccia A. The tubulin-depolymerising agent combretastatin-4 induces ectopic aster assembly and mitotic catastrophe in lung cancer cells H460. *Apoptosis.* 2008;13(5):659-69.

Censi F, Calcagnini G, Bartolini P, Cervi E, Diemberger I, Corazza I, Boriani G. Effect of ECG Filtering on Time Domain Analysis of the P-Wave. *Computers in cardiology.* 2008;35:1077-80.

Censi F, Calcagnini G, Bartolini P. Fibrillazione atriale: approcci clinici basati sull'elaborazione dei segnali cardiaci. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(06):3-7.

Censi F, Ricci C, Calcagnini G, Triventi M, Ricci RP, Santini M, Bartolini P. Time-domain and morphological analysis of the P-wave. Part I: technical aspects for automatic quantification of P-wave features. *Pacing and clinical electrophysiology.* 2008;31(7):874-83.

Censi F, Ricci C, Calcagnini G, Triventi M, Ricci RP, Santini M, Grammatico A, Bartolini P. Time-domain and morphological analysis of the P-wave. Part II: effects of atrial pacing on P-wave features. *Pacing and clinical electrophysiology.* 2008;31(8):935-42.

Cesaroni G, Forastiere F, Agabiti N, Valente P, Zuccaro P, Perucci CA. Effect of the Italian smoking ban on population rates of acute coronary events. *Circulation.* 2008;117(9):1183-8.

Chadman KK, Shiaoching G, Scattoni ML, Boltuck SE, Gandhy SU, Heintz N, Crawley JN. Minimal aberrant behavioral phenotypes of Neuroligin-3 R451C knockin mice. *Autism research.* 2008;1(3):147-58.

Chiera F, Meccia E, Degan P, Aquilina G, Pietraforte D, Minetti M, Lambeth D, Bignami M. Overexpression of human NOX1 complex induces genome instability in mammalian cells. *Free radical biology and medicine.* 2008;44(3):332-42.

Chiesa C, Osborn J, Haass C, Natale F, Spinelli M, Scapillati E, Spinelli A, Pacifico L. Ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, and insulin concentrations at birth: is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry? *Clinical chemistry.* 2008;54(3):550-8.

Chimenti F, Maccioni E, Secci D, Bolasco A, Chimenti P, Granese A, Carradori S, Alcaro S, Ortuso F, Yanez M, Orallo Cambeiro F, Cirilli R, Ferretti R, La Torre F. Synthesis, stereochemical identification, and selective inhibitory activity against human monoamine oxidase-B of 2-methylcyclohexylidene-(4-arylthiazol-2-yl)hydrazones. *Journal of medicinal chemistry.* 2008;51(16):4874-80.

Ciammaruconi A, Grassi S, De Santis R, Faggioni G, Pittiglio V, D'Amelio R, Carattoli A, Cassone A, Vergnaud G, Lista F. Fieldable genotyping of Bacillus anthracis and Yersinia pestis based on 25-loci Multi Locus VNTR analysis. *BMC microbiology.* 2008;8:21.

Ciardullo S, Aureli F, Coni E, Guandalini E, Iosi F, Raggi A, Rufo G, Cubadda F. Bioaccumulation potential of dietary arsenic, cadmium, lead, mercury, and selenium in organs and tissues of rainbow trout (Oncorhyncus mykiss) as a function of fish growth. *Journal of agricultural and food chemistry.* 2008;56(7):2442-51.

Ciccaglione AR, Marcantonio C, Tritarelli E, Tataseo P, Ferraris A, Bruni R, Dallapiccola B, Gerosolimo G, Costantino A, Rapicetta M. Microarray analysis identifies a common set of cellular genes modulated by different HCV replicon clones. *BMC genomics.* 2008;9:309.

Ciceroni C, Arcella A, Mosillo P, Battaglia G, Mastrantoni E, Oliva M, Carpinelli G, Santoro F, Sale P, Ricci-Vitiani L, De Maria R, Pallini R, Giangaspero F, Nicoletti F, Melchiorri D. Type-3 metabotropic glutamate receptors negatively modulate bone morphogenetic protein receptor signaling and support the tumourigenic potential of glioma-initiating cells. *Neuropharmacology.* 2008;55(4):568-76.

Ciceroni L, Pinto A, Ciarrocchi S, Ciervo A. Bartonella infections in Italy. *Clinical microbiology and infection.* 2008;15(Suppl 1):1-2.

Ciervo A, Mancini F, Sale P, Russo MA, Cassone A. Real-time polymerase chain reaction and laser capture microdissection: an efficient combination tool for the Chlamydophila pneumoniae DNA

quantification and localization of infection in atherosclerotic lesions an efficient combination tool for the Chlamydophila pneumoniae DNA quantification and localization of infection in atherosclerotic lesions. *International journal of immunopathology and pharmacology.* 2008;21(2):421-8.

Ciofi Degli Atti ML, Filia A, Raponi M, Montella S, Santamaria F. Il morbillo per immagini: ci ricordiamo di questa "antica malattia" e delle sue complicanze? *Rivista di immunologia e allergologia pediatrica.* 2008;(3):22-5.

Ciofi Degli Atti ML, Merler S, Rizzo C, Ajelli M, Massari M, Manfredi P, Furlanello C, Scalia Tomba G, Iannelli M. Mitigation measures for pandemic influenza in Italy: an individual based model considering different scenarios. *PLoS ONE.* 2008;3(3):e1790.

Ciofi Degli Atti ML. Vaccini e devolution: è possibile superare la diversità di offerta tra regioni? [editorial]. *Medico e bambino.* 2008;27(2):75-6.

Cirilli R, Ferretti R, De Santis E, Gallinella B, Zanitti L, La Torre F. High-performance liquid chromatography separation of enantiomers of flavanone and 2'-hydroxychalcone under reversed-phase conditions. *Journal of chromatography.* 2008;1190(1-2):95-101.

Cirilli R, Ferretti R, Gallinella B, Bilia AR, Vincieri FF, La Torre F. Enantioseparation of kavain on chiralpak IA under normal-phase, polar organic and reversed-phase conditions. *Journal of separation science.* 2008;31(12):2206-10.

Cirilli R, Ferretti R, Gallinella B, De Santis E, Zanitti L, La Torre F. High-performance liquid chromatography enantioseparation of proton pump inhibitors using the immobilized amylose-based Chiralpak IA chiral stationary phase in normal-phase, polar organic and reversed-phase conditions. *Journal of chromatography A.* 2008;1177(1):105-13.

Cirulli F, Capone F, Alleva E. Terapie e attività assistite con gli animali: approcci innovativi per integrare terapie tradizionali e migliorare la qualità della vita dell'anziano. *Pro terza età.* 2008;14(38):10-5.

Clementi M, Tiboni GM, Causin R, La Rocca C, Maranghi F, Raffagnato F, Tenconi R. Pesticides and fertility: an epidemiological study in Northeast Italy and review of the literature. *Reproductive toxicology.* 2008;26(1):13-18.

Clinical Trial of Nutritional Supplements and Age-Related Cataract Study Group, Maraini G, Williams SL, Sperduto RD, Ferris F, Milton RC, Clemons TE, Rosmini F, Ferrigno L. A randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of multivitamin supplementation for age-related lens opacities. *Ophthalmology.* 2008;115(4):599-607.

Colella A, Calcagnini G, Licciardi C, Censi F, Bartolini P, Gensini GF, Giaccardi M. Daily monitoring of physical activity and HRV in patients with CRT [abstract]. *Giornale italiano di aritmologia e cardiostimolazione.* 2008;11(4):25-6.

Coleman M, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, Baili P, Rachet B, Gatta G, Kakulinen T, Micheli A, Sant M, Weir HK, Elwood JM, Tsukuma H, Koifman S, Azevedo e Silva G, Francisci S, Santaquilani M, Verdecchia A, Storm H, Young JL, CONCORD Working Group. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet oncology.* 2008.

Colone M, Angiolella L, Calcabrini A, Toccacieli L, Mastrangelo N, Testa C, Arancia G, Maras B, Palamara AT, Stringaro A. Oxidative stress in Candida albicans [abstract]. *Cytometry Part A.* 2008;(73A):59.

Colone M, Mondello F, Calcabrini A, Toccacieli L, Girolamo A, Mastrangelo N, Arancia G, Stringaro A. Meccanismo di azione dell'olio essenziale di Melaleuca alternifolia in Candida albicans [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2008;10(1):91.

Colone M, Mondello F, Calcabrini A, Toccacieli L, Girolamo A, Mastrangelo N, Ramoni C, Arancia G, Stringaro A. Mechanisms of action of Melaleuca alternifolia (Tea Tree) oil on Candida albicans [abstract]. *Cytometry Part A.* 2008;59.

Colucci M, Maione F, Bonito MC, Piscopo A, Di Giannuario A, Pieretti S. New insights of dimethyl sulphoxide effects (DMSO) on experimental in vivo models of nociception and inflammation. *Pharmacological research.* 2008;57(6):419-25.

Colucci M, Mastriota M, Di Giannuario A, Pieretti S. Modelli sperimentali nella ricerca di nuovi analgesici e antinfiammatori di origine vegetale. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):40-2.

Coluccio P, D'Amore E. Nuove linee guida per la sistemazione e la tutela degli animali da laboratorio. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(11):7-9.

Condello M, Molinari A, Marra M, Tempera G, Tandurella E, Arancia G, Agostinelli E. MDL 72527, a lysosomotropic compound, enhances the cytotoxic effect of the spermine oxidation products on multidrug resistant melanoma cells [abstract]. *Cytometry Part A.* 2008;(73A):64-5.

Conicella E, Raucci U, Vanacore N, Vigevano F, Reale A, Pirozzi N, Valeriani M. The child with headache in a pediatric emergency department. *Headache.* 2008;48(7):1005-11.

Conti L, Cardone M, Varano B, Puddu P, Belardelli F, Gessani S. Role of cytokine environment and cytokine receptor expression on the generation of functionally distinct dendritic cells from human monocytes. *European journal of immunology.* 2008;38(3):750-62.

Conti L, Cardone M, Varano B, Puddu P, Belardelli F, Gessani S. Role of the cytokine environment and cytokine receptor expression in the generation of functionally distinct dendritic cells from human monocytes [abstract]. *Minerva medica.* 2008;99(3 Suppl. 1):40-1.

Conti L, Gessani S. GM-CSF in the generation of dendritic cells from human blood monocyte precursors: recent advances. *Immunology.* 2008;213(9-10):859-70.

Conti ME, Alimonti A, Bocca B. Environmental exposure to platinum group elements released by automotive catalytic converters: the risk for children. *International journal of environment and health.* 2008;2(3-4):439-62.

Conti ME, Iacobucci M, Cecchetti G, Alimonti A. Influence of weight on the content of trace metals in tissues of Mytilus galloprovincialis (Lamark, 1819): a forecast model. *Environmental monitoring and assessment.* 2008;141(1-3):27-34.

Conticello C, Adamo L, Vicari L, Giuffrida R, Iannolo G, Anastasi G, Caruso L, Moschetti G, Cupri A, Palumbo AG, Gulisano M, De Maria R, Giustolisi R, Di Raimondo F. Antitumor activity of Bortezomib alone and in combination with trail in human acute myeloid leukemia. *Acta haematologica.* 2008;120(1):19-30.

Cosentino U, Pitea D, Moro G, Saracino G, Caria P, Varì MR, Colombo L, Forloni G, Tagliavini F, Salmona M. The anti-fibrillogenic activity of tetracyclines on PrP 106-126: a 3D-QSAR study. *Journal of molecular modeling.* 2008;14(10):987-94.

Crestini A, Piscopo P, Carletti V, Rivabene R, Albani D, Forloni G, Confaloni A. A cellular model bearing the Swedish Alzheimer's mutation [abstract]. *Clinical neuropathology.* 2008;27(Jul/Aug):265.

Creti R, Baldassarri L, Montanaro L, Arciola CR. The Alpha-like surface proteins: an example of an expanding family of adhesins. *International journal of artificial organs.* 2008;31(9):834-40.

Creti R, Orefici G, Unità Operative del Progetto ISS-CCM "Valutazione delle infezioni neonatali precoci e tardive da streptococco di gruppo B (GBS) nel nostro paese e dei sierotipi circolanti causa di malattia". Progetto ISS-CCM: "Valutazione delle infezioni neonatali precoci e tardive da streptococco di gruppo B (GBS) nel nostro paese e dei sierotipi circolanti causa di malattia". Elaborazione dei questionari sui protocolli per la profilassi e la diagnosi [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2008;10(1):48.

Cristofori M, Binkin N, Perra A, Fontana G, Colitti S, Bella A, Lorenzoni L, Sargentis M, Casaccia V, Cupello C, Gambarini C, Scardetta P, Dittami A, Gruppo Epidemiologia in Azione. "Passi d'argento": primo studio pilota sul distretto di Orvieto. Un'indagine su salute e qualità di vita nella terza età. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(09):i-ii.

Croci L, Dubois E, Cook N, De Medici D, Schultz AC, China B, Rutjes SA, Hoorfar J, Van der Poel WH. Current methods for extraction and concentration of enteric viruses from fresh fruit and vegetables: towards international standards. *Food analytical methods.* 2008;1(2):73-84.

Cusanno F, Cisbani E, De Leo R, Frullani S, Garibaldi F, Iodice M, Lagamba L, Magliozzi ML, Marrone S, Urciuoli GM, Perdrisat CF, Pentchev LP, Punjabi V, Wojtsekhowski BB. Forward Spectrometer for Large Acceptance Experiments in Hall A at Jefferson Lab for the 12-GeV Upgrade [proceedings]. *46. International Winter Meeting on Nuclear Physics. Proceedings.* 2008;(Suppl. 129):249-53.

Dalla Via L, Marini AM, Salerno S, La Motta C, Condello M, Arancia G, Agostinelli E, Toninello A. Synthesis and biological activity of 1,4-dihydrobenzothiopyrano[4,3-c]pyrazole derivatives, novel pro-apoptotic mitochondrial targeted agents. *Bioorganic & medicinal chemistry.* 2008;17(1):326-36.

D'Ambrosio A, Colucci M, Pugliese O, Quintieri F, Boirivant M. Cholera toxin B subunit promotes the induction of regulatory T cells by preventing human dendritic cell maturation. *Journal of leukocyte biology.* 2008;84(3):661-8.

D'Ancona F, Rizzo C, Goglio A, Aiello E, Demattè L. Micronet. Rete informatica per la raccolta multicentrica di dati epidemiologici da laboratori di microbiologia. *Notizie dal cineca.* 2008;60(11):37-9.

Daprà F, Scalone A, Mignone W, Ferroglio E, Mannelli A, Biglino A, Zanatta R, Gradoni L, Rosati S. Validation of a recombinant based antibody ELISA for diagnosis of human and canine leishmaniasis. *Journal of immunoassay & immunochemistry.* 2008;29(3):244-56.

D'Archivio M, Santangelo C, Scazzocchio B, Varì R, Filesi C, Masella R, Giovannini C. Modulatory effects of polyphenols on apoptosis induction: relevance for cancer prevention. *International journal of molecular sciences.* 2008;9(3):213-28.

D'Archivio M, Scazzocchio B, Filesi C, Varì R, Maggiorella MT, Sernicola L, Santangelo C, Giovannini C, Masella R. Oxidised LDL up-regulate CD36 expression by the Nrf2 pathway in 3T3-L1 preadipocytes. *FEBS letters.* 2008;582(15):2291-8.

Davanzo F, Settimi L, Marcello I, Sesana F, Urbani E, Bissoli M, Ferruzzi M, Borghini R, Giarratana T, Travaglia A, Assisi F, Moro P, Severgnini P, Rebutti I, Dimasi V, Pirina A, Della Puppa T, Binetti R. Intossicazioni da alchil nitriti "Poppers": casistica rilevata dal Centro Antiveleni di Milano, 2004-2007. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(02):iii-iv.

Davanzo F, Settimi L, Sesana F, Maiozzi P, Roazzi P, Urbani E, Bissoli M, Ferruzzi M, Borghini R, Giarratana T, Travaglia A, Assisi F, Moro P, Severgnini P, Rebutti I, Dimasi V, Pirina A, Della Puppa T. Sorveglianza delle esposizioni pericolose: la casistica rilevata dal Centro Antiveleni di Milano nel 2005. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(04):iii-iv.

De Benedectis P, Gallo T, Iob A, Coassin R, Squecco G, Ferri G, D'Ancona F, Marangon S, Capua I, Mutinelli F. Emergence of fox rabies in North-Eastern Italy. *Eurosurveillance.* 2008;13(45):19033.

De Castro P, Bedetti C, Modigliani S. Storie e memorie di un ente di ricerca quale contributo alla ricostruzione della storia della sanità pubblica. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(03):7-9.

De Castro P, Di Benedetto C, Poltronieri E, Roazzi P. The open access policy of the Italian National Institute of Health: steps forward to innovative publishing habits. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries.* 2008;4(4):11-4.

De Castro P, Poltronieri E. L'Istituto Superiore di Sanità adotta una politica innovativa a favore dell'accesso aperto alle pubblicazioni scientifiche. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(02):8-9.

De Castro P. Editoriale. Il Notiziario dell'Istituto Superiore di sanità ha compituto vent'anni. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(01):3-4.

De Castro P. IATE: sharing European Union specific terminology in 23 languages. *European science editing.* 2008;34(1):20.

De Castro P. Preserving the hidden heritage of scientific research institutions. *European science editing.* 2008;34(2):39-40.

De Felip E, Abballe A, Casalino F, di Domenico A, Domenici P, Iacovella N, Ingelido AM, Pretolani E, Spagnesi M. Serum levels of PCDDs, PCDFs and PCBs in non-occupationally exposed population groups living near two incineration plants in Tuscany, Italy. *Chemosphere.* 2008;72(1):25-33.

De Girolamo G, Picardi A, Santone G. La ricerca sui servizi di salute mentale in Italia. Una overview dei progetti di ricerca PROGRES. *Tendenze nuove.* 2008;(6):639-70.

De Girolamo G, Rucci P, Gaddini A, Picardi A, Santone G. Compulsory admissions in Italy: results of a national survey. *International journal of mental health.* 2008;37(4):48-61.

de Koning-Ward T, Olivieri A, Bertuccini L, Hood A, Silvestrini F, Charvalias K, Berzosa Dìaz P, Camarda G, McElwain T, Papenfuss T, Healer J, Baldassarri L, Crabb BS, Alano P, Ranford-Cartwright LC. The role of osmiophilic bodies and Pfg377 expression in female gametocyte emergence and mosquito infectivity in the human malaria parasite Plasmodium falciparum. *Molecular microbiology.* 2008;67(2):278-90.

De Luca A, Marrone A, Binkin N, Perra A, Gruppo di coordinamento OKkio alla SALUTE. Il punto sui bimbi che "saltano" la prima colazione. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(12):iii-iv.

De Luca G, Russo MT, Degan P, Tiveron C, Zijno A, Meccia E, Ventura I, Mattei E, Nakabeppu Y, Crescenzi M, Pepponi R, Pezzola A, Popoli P, Bignami M. A role for oxidized DNA precursors in Huntington disease-like striatal neurodegeneration. *PLoS genetics.* 2008;4(11):e1000266.

De Orsi D, Giannini G, Gagliardi L, Carpani I, Tonelli D. Identification and quantitation of vitamins K in cosmetic products for facial skin protection. *Journal of cosmetic science.* 2008;59(6):459-67.

De Orsi D, Pellegrini M, Pichini S, Mattioli D, Marchei E, Gagliardi L. High-performance liquid chromatography-diode array and electrospray-mass spectrometry analysis of non-allowed substances in cosmetic products for preventing hair loss and other hormone-dependent skin diseases. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.* 2008;48(3):641-8.

de Sola Llopis S, Miguelez-Pan M, Peña-Casanova J, Poudevida S, Farré M, Pacifici R, Böhm P, Abanades S, Verdejo Garcia A, Langohr K, Zuccaro P, de La Torre R. Cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: a two-year follow-up study. *Journal of psychopharmacology.* 2008;22(5):498-510.

Dehò L, Walwema R, Cappelletti A, Sukati H, Sibandze D, Almaviva M, Buttò S, Ensoli B, Galli M, Balotta C. Subtype assignment and phylogenetic analysis of HIV type 1 strains in patients from Swaziland. *AIDS research and human retroviruses.* 2008;24(2):323-5.

Del Gaudio C, Bianco A, Grigioni M. Electrospun bioresorbable trileaflet heart valve prosthesis for tissue engineering: in vitro functional assessment of a pulmonary cardiac valve design. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(02):178-86.

Del Gaudio C, Grigioni M, Bianco A, De Angelis G. Electrospun bioresorbable heart valve scaffold for tissue engineering. *International journal of artificial organs.* 2008;31(1):68-75.

Della Monaca S, Bortolin E, Fattibene P, La Civita S, Onori S. A retrospective dosimetry method based on luminescence measurements of food seasonings [abstract]. *Radioprotection.* 2008;43(5):190.

Della Seta M, Graziani MS. Il sito dell'AIFA. *Biblioteche oggi.* 2008;26(10):56-7.

Della Seta M, Leone L, Napolitani F, Pizzarelli S, Poltronieri E. Italian Bioethics Thesaurus (TIB): towards standardisation in biomedical terminology. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries.* 2008;4(1):20-6.

Dente MG, Riccardo F, Fabiani M, Ranghiasci A, Nacca G, Meduri FR, Declich S, Rete EpiSouth-EpiMed. Il progetto europeo EPISOUTH e il progetto italiano EPIMED. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(04):11-4.

D'Errigo P, Seccareccia F, Fusco D, Perucci CA. Re: editorial comment by Dr Menicanti [letter]. *European journal of cardio-thoracic surgery.* 2008;34(2):468-9.

D'Errigo P, Seccareccia F, Rosato S, Manno V, Badoni G, Fusco D, Perucci CA, Research Group of the Italian CABG Outcome Project. Comparison between an empirically derived model and the EuroSCORE system in the evaluation of hospital performance: the example of the Italian CABG Outcome Project. *European journal of cardio-thoracic surgery.* 2008;33(3):325-33.

Descamps C, Tromson D, Tranchant N, Isambert A, Bridier A, De Angelis C, Onori S, Bucciolini M, Bergonzo P. Clinical studies of optimised single crystal and polycrystalline diamonds for radiotherapy dosimetry. *Radiation measurements.* 2008;43:933-8.

Di Bartolo I, Martelli F, Inglese N, Pourshaban M, Caprioli A, Ostanello F, Ruggeri FM. Widespread diffusion of genotype 3 hepatitis E virus among farming swine in Northern Italy. *Veterinary microbiology.* 2008;132(1-2):47-55.

Di Benedetto R, Denti MA, Salvati S, Sanchez M, Attorri L, David G, Di Biase A. RNAi-mediated silencing of ABCD3 gene expression in rat C6 glial cells: a model system to study PMP70 function. *Neurochemistry international.* 2008;52(6):1106-13.

Di Benedetto R, Giammarioli S, Masella R, Giovannini C, Aureli P. Alimenti addizionati con fitosteroli: efficacia e sicurezza d'uso. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(05):3-8.

Di Bonaventura C, Mari F, Vanacore N, Fattouch J, Zarabla A, Berardelli A, Manfredi M, Prencipe M, Giallonardo A. Status epilepticus in epileptic patients related syndromes, precipitating factors, treatment and outcome in a video-EEG population-based study. *Seizure: European journal of epilepsy.* 2008;17(6):535-48.

Di Carlo B, Dini V, Tabocchini MA, Sapora O. HL60 Human Promyelocitic Cell Line, a Model System for Oxidative Damage Studies [abstract]. *Cytometry Part A.* 2008;73a(1):70.

Di Carlo F, Marincola M, Quaranta A, Bedini R, Pecci R. Analisi microTAC di impianti a connessione conometrica. *Dental cadmos.* 2008;76(3):55-60.

Di Castro A, Bonci D, Musumeci M, Grassi F. Green fluorescent protein incorporation by mouse myoblasts may yield false evidence of myogenic differentiation of human haematopoietic stem cells. *Acta physiologica.* 2008;193(3):249-56.

Di Felice G, Barletta B, Butteroni C, Corinti S, Tinghino R, Colombo P, Boirivant M. Use of probiotic bacteria for prevention and therapy of allergic diseases. Studies in mouse model of allergic sensitization. *Journal of clinical gastroenterology.* 2008;42(Suppl 3 Pt 1):S130-S132.

Di Girolamo F, Raggi C, Birago C, Pizzi E, Lalle M, Picci L, Pace T, Bachi A, de Jong J, Janse CJ, Waters AP, Sargiacomo M, Ponzi M. Plasmodium lipid rafts contain proteins implicated in vesicular trafficking and signalling as well as members of the PIR superfamily, potentially implicated in host immune system interactions. *Proteomics.* 2008;8(12):2500-13.

Di Lonardo A, Fagnani C, Pulciani S, ed. I microarray. *Caleidoscopio.* 2008;221.

Di Lonardo A, Pulciani S, Fagnani C. Dalla doppia elica ai microarray. *Caleidoscopio.* 2008;221:7-20.

Di Prospero Fanghella P, Izzo P, Morassi E. The ISS dangerous substances classification and labelling database. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(01):27-30.

Di Pucchio T, Chatterjee B, Smed-Sorensen A, Clayton S, Palazzo A, Montes M, Xue Y, Mellman I, Bancherau J, Connolly JE. Direct proteasome-independent cross-presentation of viral antigen by plasmacytoid dendritic cells on major histocompatibility complex class I. *Nature immunology.* 2008;9(5):551-7.

Di Santo R, Costi R, Roux A, Miele G, Cuzzucoli Crucitti G, Iacovo A, Rosi F, Lavecchia A, Marinelli L, Di Giovanni C, Novellino E, Palmisano L, Andreotti M, Amici R, Galluzzo CM, Nencioni L, Palamara AT, Pommier Y, Marchand C. Novel Quinolinonyl Diketo acid derivatives as HIV-1 integrase inhibitors: Design, synthesis and biological activities. *Journal of medicinal chemistry.* 2008;51(15):4744-50.

D'Ilio S, Petrucci F, D'Amato M, Di Gregorio M, Senofonte O, Violante N. Method validation for determination of arsenic, cadmium, chromium and lead in milk by means of dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analytica chimica acta.* 2008;624(1):59-67.

Dini V, Belli M, Sapora O, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Bystander Effect Studies in HL60 Human Promyelocytes [abstract]. *Radioprotection.* 2008;4(5):119-.

Dini V, Belli M, Sapora O, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Effetti bystander in promielociti umani HL60 [abstract]. *Radiazioni, ricerca e applicazioni.* 2008;11(1 Suppl):27.

Dommarco R, Generali T, Amendola G, Attard Barbini D, Girolimetti S, Pelosi P, Stefanelli P, Santilio A. Convegno Attività dell'amministrazione pubblica in materia di controllo dei residui di fitofarmaci negli alimenti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 21 dicembre 2007. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(03):11-3.

Donati S, Basevi V, Morciano C, Mele A. Linee guida nella gravidanza fisiologica. *Giornale italiano di ostetricia e ginecologia.* 2008;30(6-7):274-6.

Donati S, Ciofi Degli Atti ML, Giambi C, Bella A, De Mei B, Toschi M, Filia A, Declich S, Rota MC, Lana S, De Santis S, Ranghiasci A, Meduri FR, Salmaso S, Gruppo di lavoro PreGio. La PREvenzione del carcinoma della cervice uterina nelle GIOvani donne: Progetto PreGio [abstract]. *Panorama della sanità.* 2008;36(Suppl):464.

Donati S. Analisi dell'evento nascita attraverso il certificato di assistenza al parto. *Gyneco Aogoi.* 2008;19(5):14-5.

Donelli G, Guaglianone E, Di Rosa R, Basoli A, Fiocca F, Cardines R, Mastrantonio P. Biofilm microbici associati all'impianto di stent biliari [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2008;10(1):110.

Donelli G. Saccharomyces boulardii: meccanismi di azione e effetti bioterapici nelle disbiosi intestinali [proceedings]. *NeUroGastroenterologia: Notiziario dell'Associazione per la NeUroGastroenterologia e la Motilità Gastrointestinale (ANEMGI).* 2008;59-60.

Donfrancesco C, Lo Noce C, Dima F, Palmieri L, Ciccarelli P, Brignoli O, Riccardi G, Giampaoli S. An Italian general practitioner network survey on obesity [abstract]. *Circulation.* 2008;117(11):e215.

Donfrancesco C, Lo Noce C, Dima F, Palmieri L, Ciccarelli P, Brignoli O, Riccardi G, Giampaoli S. An Italian general practitioners network survey on obesity [abstract]. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation.* 2008;15(Suppl. 1).

D'Orazio M, Scotti R, Nicolini L, Cervoni L, Rotilio G, Battistoni A, Gabbianelli R. Regulatory and structural properties differentiating the chromosomal and the bacteriophage-associated Escherichia coli O157:H7 Cu, Zn superoxide dismutases. *BMC microbiology.* 2008;8:166.

Drago F, Silvetti MS, De Santis A, Grutter G, Biancalana G, Calcagnini G, Censi F, Bartolini P. Rate-adapting pacing in a 7-year-old boy using ventricular contractility information. *Pediatrics international.* 2008;50(1):127-9.

D'Ugo E, Canitano A, Catone S, Argentini C, Giuseppetti R, Orobello S, Palmieri G, Rapicetta M. Kinetics of WHV-HDV replication in acute fatal course of woodchuck hepatitis. *Archives of virology.* 2008;153(11):2069-76.

Dujardin J, Campino L, Cañavate C, Dedet J, Gradoni L, Soteriadou K, Mazeris A, Ozbel Y, Boelaert M. Spread of vector-borne diseases and neglect of Leishmaniasis, Europe. *Emerging infectious diseases.* 2008;14(7):1013-8.

Early DS, Fontana L, Davidson NO. Translational approaches to addressing complex genetic pathways in colorectal cancer. *Translational research.* 2008;151(1):10-6.

Elamin EM, Guizani I, Guerbouj S, Gramiccia M, El Hassan AM, Di Muccio T, Taha MA, Mukhtar MM. Identification of Leishmania donovani as cause of cutaneous leishmaniasis in Sudan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2008;102(1):54-7.

Ensoli B, Fiorelli V, Ensoli F, Lazzarin A, Visintini R, Narciso P, Di Carlo A, Monini P, Magnani M, Garaci E. The therapeutic phase I trial of the recombinant native HIV-1 Tat protein [letter]. *AIDS.* 2008;22(16):2207-9.

Eramo A, Lotti F, Sette G, Pilozzi E, Biffoni M, Di Virgilio A, Conticello C, Ruco L, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell death and differentiation.* 2008;15(3):504-14.

Esin S, Batoni G, Counoupas C, Stringaro A, Brancatisano FL, Colone M, Maisetta G, Florio W, Arancia G, Campa M. Direct binding of human NK cell natural cytotoxicity receptor NKp44 to the surfaces of mycobacteria and other bacteria. *Infection and immunity.* 2008;76(4):1719-27.

Esposito G, Alloni D, Antonelli F, Ballarini F, Belli M, Campa A, Dini V, Friedland W, Facoetti A, Furusawa Y, Liotta M, Ottolenghi A, Paretzke H, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Frammentazione del DNA in fibroblasti umani dopo irradiazione con ioni ferro [abstract]. *Radiazioni, ricerca e applicazioni.* 2008;11(1 Suppl):27.

Fagnani C, Annesi-Maesano I, Brescianini S, D'Ippolito C, Medda E, Nisticò L, Patriarca V, Rotondi D, Toccaceli V, Stazi MA. Heritability and shared genetic effects of asthma and hay fever: an italian study of young twins. *Twin research and human genetics.* 2008;11(2):121-31.

Falbo V, Floridia G, Tosto F, Censi F, Salvatore M, Ravani A, Ferlini A, Melis MA, Grasso M, Dagna Bricarelli F, Taruscio D. The Italian External Quality Assessment Scheme for fragile X syndrome: the results of a 5-year survey. *Genetic testing.* 2008;12(2):279-88.

Falchetti ML, Mongiardi MP, Fiorenzo P, Petrucci G, Pierconti F, D'Agnano I, D'Alessandris G, Alessandri G, Gelati M, Ricci-Vitiani L, Maira G, Larocca LM, Levi A, Pallini R. Inhibition of telomerase in the endothelial cells disrupts tumor angiogenesis in glioblastoma xenografts. *International journal of cancer.* 2008;122(6):1236-42.

Fanelli M, Caprodossi S, Ricci-Vitiani L, Porcellini A, Tomassoni-Ardori F, Amatori S, Andreoni F, Magnani M, De Maria R, Santoni A, Minucci S, Pelicci PG. Loss of pericentromeric DNA methylation pattern in human glioblastoma is associated with altered DNA methyltransferases expression and involves the stem cell compartment. *Oncogene.* 2008;27(3):358-65.

Fantini A, Di Salvo R, Bartalini O, Bellini V, Bocquet JP, Casano L, Ghio FMA, Girolami B. First measurements of the S beam asymmetry in ? photoproduction on the neutron. *Physical review C.* 2008;78(1):015203-1/12.

Fantuzzi L, Spadaro F, Purificato C, Cecchetti S, Podo F, Belardelli F, Gessani S, Ramoni C. Phosphatidylcholine-specific phopspholipase C activation is required for CCR5-dependent, NF-KB-driven CCL2 secretion elicited in response to HIV-1 gp120 in human primary macrophages. *Blood.* 2008;111(7):3355-63.

Faralli C, Guderzo S, Ferrari M, Morassi E, Deodati S. Accessibilità dei siti web: l'ISS è valutatore. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(05):9-10.

Fasanella A, Tonello F, Garofolo G, Muraro L, Carattoli A, Adone R, Montecucco C. Protective activity and immunogenicity of two recombinant anthrax vaccines for veterinary use. *Vaccine.* 2008;26(45):5684-88.

Fattibene P, La Civita S, De Coste V, Onori S. Analysis of sources of uncertainty of tooth enamel EPR signal amplitude. *Radiation measurements.* 2008;43:827-30.

Fattorini L, Iona E, Cirillo D, Migliori G, Orefici G, Aziz M, Wright A, Tafaj S, Baig B, Mulliqi-Osmani G, Maungate S, Cuna Z, Al-Busaidy S, Al-Suwaidi Z, Ceyhan I. External quality control of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility: results of two rounds in endemic countries. *International journal of tuberculosis and lung disease.* 2008;12(2):214-7.

Fazio C, Neri A, Starnino S, Sofia T, Mastrantonio P, Stefanelli P. Characterization of invasive serogroup Y meningococci in Italy: prevalence of ST-23 complex/cluster A3. *New microbiologica.* 2008;31(4):467-72.

Fazzo L, Belli S, Minichilli F, Mitis F, Santoro M, Martina L, Pizzuti R, Comba P, Martuzzi M, Bianchi F. Cluster analysis of mortality and malformations in the Provinces of Naples and Caserta (Campania Region). *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(01):99-111.

Fedele G, Nasso M, Spensieri F, Palazzo R, Frasca L, Watanabe M, Ausiello CM. Lipopolysaccharides from Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis differently modulate human dendritic cell functions resulting in divergent prevalence of Th17-polarized responses. *Journal of immunology.* 2008;181(1):208-16.

Felicetti F, Errico MC, Bottero L, Segnalini P, Stoppacciaro A, Biffoni M, Felli N, Mattia G, Petrini M, Colombo MP, Peschle C, Carè A. The promyelocytic leukemia zinc finger-microRNA-221/-222 pathway

controls melanoma progression through multiple oncogenic mechanisms. *Cancer research.* 2008;68(8):2745-54.

Fenicia L, Anniballi F. Centro nazionale di riferimento per il botulismo. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(06):11-5.

Ferketich AK, Gallus S, Colombo P, Fossati R, Apolone G, Zuccaro P, La Vecchia C. Physician-delivered advice to quit smoking among Italian smokers. *American journal of preventive medicine.* 2008;35(1):60-3.

Ferketich AK, Gallus S, Iacobelli N, Zuccaro P, Colombo P, La Vecchia C. Smoking in Italy 2007, with a focus on the young. *Tumori.* 2008;94(6):793-7.

Fernandez LC, Errico MC, Bottero L, Penkov D, Resnati M, Blasi F, Carè A. Oncogenic HoxB7 requires TALE cofactors and is inactivated by a dominant-negative Pbx1 mutant in a cell-specific manner. *Cancer letters.* 2008;266(2):144-55.

Ferranti P, Fabbrocino S, Cerulo MG, Bruno M, Serpe L, Gallo P. Characterisation of biotoxins produced by a cyanobacteria bloom in Lake Averno using two LC-MS-based techniques. *Food additives and contaminants.* 2008;25(12):1530-7.

Ferrara E, Patriarca M. EURACHEM: un'associazione per la qualità delle misurazioni analitiche in Europa. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(7-8):13-7.

Ferrara F, Ademollo N, Delise M, Fabietti F, Funari E. Alkylphenols and their ethoxylates in seafood from the Tyrrhenian Sea. *Chemosphere.* 2008;72(9):1279-85.

Ferraro D, Genovese D, Argentini C, Giordano V, Pizzillo P, Stroffolini T, Craxì A, Rapicetta M, Di Stefano R. Phylogenetic reconstruction of HCV genotype 1b dissemination in a small city centre: the Camporeale model. *Journal of medical virology.* 2008;80(10):1723-31.

Ferré S, Quiroz C, Woods AS, Cunha RA, Popoli P, Ciruela F, Lluis C, Franco R, Azdad K, Shiffman SN. An Update on Adenosine A2A-Dopamine D2 receptor interactions. Implications for the Function of G Protein-Coupled Receptors. *Current pharmaceutical design.* 2008;14(15):1468-74.

Ferrelli RM, Nulvesu ML, Taratufolo A, Gattola F, Bonciani M, Fauci A, Mazzaccara A. Formazione in tecniche delle scienze sociali applicate ai servizi sanitari e sviluppo organizzativo nell'ASL di Viterbo. *FOR: Rivista AIF per la formazione.* 2008;75:54-61.

Ferretti G, Ferranti C, Crovella T, Fiori M, Civitareale C, Marchiafava C, Delli Quadri F, Cammarata P, Palleschi L. Simultaneous analysis of 17alpha-estradiol and 17beta-estradiol in bovine serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography B. Analytical technologies in the biomedical and life sciences.* 2008;871(1):135-40.

Ferrini AM, Mannoni V, Suffredini E, Cozzi L, Croci L. Evaluation of antibacterial resistance in Vibrio strains isolated from imported seafood and Italian aquaculture settings. *Food analytical methods.* 2008;1(3):164-70.

Filia A, Barale A, Malaspina S, Finarelli AC, Borrini B, Moschella L, Carraro V, Ferro A, Pavan A, Nicoletti L, Magurano F, Pompa MG, Ciofi Degli Atti ML. Focolai di morbillo in Italia, gennaio 2006-febbraio 2008. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(03):iii-iv.

Filia A, De Crescenzo M, Seyler T, Bella A, Ciofi Degli Atti ML, Nicoletti L, Magurano F, Salmaso S. Measles resurges in Italy: preliminary data from September 2007 to May 2008. *Eurosurveillance.* 2008;13(29):18928.

Filomeni G, Turella P, Dupuis ML, Forini O, Ciriolo MR, Cianfriglia M, Pezzola S, Federici G, Caccuri AM. 6-(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-ylthio)hexanol, a specific glutathione S-transferase inhibitor, overcomes the multidrug resistance (MDR)-associated protein 1-mediated MDR in small cell lung cancer. *Molecular cancer therapeutics.* 2008;7(2):371-9.

Fina D, Sarra M, Fantini MC, Rizzo A, Caruso R, Caprioli F, Stolfi C, Cardolini I, Dottori M, Boirivant M, Pallone F, MacDonald TT, Monteleone G. Regulation of gut inflammation and th17 cell response by interleukin-21. *Gastroenterology.* 2008;134(4):1038-48.

Fiore A, Casale M, Aureli P. Enterobacter sakazakii:epidemiology, clinical presentation, prevention and control. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(03):275-80.

Fiorini D, Fiselier K, Biedermann M, Ballini R, Coni E, Grob K. Contamination of grape seed oil with mineral oil paraffins. *Journal of agricultural and food chemistry.* 2008;56(23):11245-50.

Flex E, Petrangeli V, Stella L, Chiaretti S, Hornakova T, Knoops L, Ariola C, Fodale V, Clappier E, Paoloni F, Martinelli S, Fragale A, Sanchez M, Tavolaro S, Messina M, Cazzaniga G, Camera A, Pizzolo G, Tornesello A, Vignetti M, Battistini A, Cavé H, Gelb BD, Renauld J, Biondi A, Constantinescu SN, Foà R, Tartaglia M. Somatically acquired JAK1 mutations in adult acute lymphoblastic leukemia. *Journal of experimental medicine.* 2008;205(4):751-8.

Florese RH, Wiseman RW, Venzon D, Karl JA, Demberg T, Larsen K, Flanary L, Kalyanaraman V, Ranajit P, Titti F, Patterson LJ, Heath MJ, O'Connor DH, Cafaro A, Ensoli B, Robert-Guroff M. Comparative study of Tat vaccine regimens in Mauritian cynomolgus and Indian rhesus macaques: influence of Mauritian MHC haplotypes on susceptibility/resistance to SHIV89.6P infection. *Vaccine.* 2008;26(26):3312-21.

Floridia G, Censi F, Lanni S. CGH array ed applicazioni. *Caleidoscopio.* 2008;221:31-41.

Floridia M, Giuliano M, Palmisano L, Vella S. Gender differences in the treatment of HIV infection. *Pharmacological research.* 2008;58(3-4):173-82.

Floridia M, Polizzi C, Mattei A, Baroncelli S, Pirillo MF, Galluzzo CM, Mancini MG, Donnini S, Amici R. HIV, gravidanza e terapia antiretrovirale. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(02):11-4.

Floridia M, Ravizza M, Bucceri A, Lazier L, Viganò A, Alberico S, Guaraldi G, Anzidei G, Guerra B, Citernesi A, Sansone M, Baroncelli S, Tamburrini E, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Factors influencing gestational age-adjusted birthweight in a national series of 600 newborns from mothers with HIV. *HIV clinical trials.* 2008;9(5):287-97.

Floridia M. La sorveglianza nazionale sul trattamento antiretrovirale in gravidanza. *ReAd files. Resistenza e adesione alle terapie nella cura dell'AIDS.* 2008;9(2):30-4.

Foglia Manzillo V, Pagano A, Guglielmino R, Gradoni L, Restucci B, Oliva G. Extranodal gammadelta-T-cell lymphoma in a dog with leishmaniasis. *Veterinary clinical pathology.* 2008;37(3):298-301.

Fontana L, Fiori ME, Albini S, Cifaldi L, Giovinazzi S, Forloni M, Boldrini R, Donfrancesco A, Federici V, Giacomini P, Peschle C, Fruci D. Antagomir-17-5p abolishes the growth of therapy-resistant neuroblastoma through p21 and BIM. *PLoS ONE.* 2008;3(5):e2236.

Fontana L, Sorrentino A, Condorelli G, Peschle C. Role of microRNAs in haemopoiesis, heart hypertrophy and cancer. *Biochemical society transactions.* 2008;36(6):1206-10.

Fontana L. Calorie restriction and cardiometabolic health. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation.* 2008;15(1):3-9.

Formichetti P, Morgana JG, Izzo G, Mancini L, ed. La qualità ambientale del Fosso della Casaccia (Roma). Valutazione dell'impatto ecologico dello scarico di acque reflue del Centro ENEA "Casaccia". *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(20).

Forte G, Petrucci F, Bocca B. Metal allergens of growing significance: epidemiology, immunotoxicology, strategies for testing and prevention. *Inflammation and allergy drug targets.* 2008;7(3):145-62.

Fragale A, Gabriele L, Stellacci E, Borghi P, Perrotti E, Ilari R, Lanciotti A, Remoli AL, Venditti M, Belardelli F, Battistini A. IFN regulatory factor-1 negatively regulates CD4+CD25+ regulatory T cell differentiation by repressing foxp3 expression. *Journal of immunology.* 2008;181(3):1673-82.

Franchini M, Caruso C, Perico A, Pacifici R, Monleón Getino T, Garcia-Algar O, Rossi S, Pichini S. Assessment of foetal exposure to cigarette smoke after recent implementations of smoke-free policy in Italy. *Acta Paediatrica.* 2008;97(5):546-50.

Franchitto A, Pirzio LM, Prosperi E, Sapora O, Bignami M, Pichierri P. Replication fork stalling in WRN-deficient cells is overcome by prompt activation of a MUS81-dependent pathway. *Journal of cell biology.* 2008;183(2):241-53.

Franciotta D, Columba Cabezas S, Andreoni L, Ravaglia S, Jarius S, Romagnolo S, Tavazzi E, Bergamaschi R, Zardini E, Aloisi F, Marchioni E. Oligoclonal IgG band patterns in inflammatory demyelinating human and mouse diseases. *Journal of neuroimmunology.* 2008;200(1-2):125-8.

Franciotta D, Salvetti M, Lolli F, Serafini B, Aloisi F. B cells and multiple sclerosis. *Lancet neurology.* 2008;7(9):852-8.

Francisci S, Gigli A, Gesano G, Follino-Gallo P. Decomposing differences in acute myocardial infarction fatality in Italian regions. *Health care management science.* 2008;11(2):11-120.

Frasca L, Nasso M, Spensieri F, Fedele G, Palazzo R, Malavasi F, Ausiello CM. IFN-gamma arms human dendritic cells to perform multiple effector functions. *Journal of immunology.* 2008;180(3):1471-81.

Frazzoli C, Bocca B. Validation, uncertainty estimation and application of a sector field ICP MS-based method for As, Cd and Pb in cow's milk and infant formulas. *Microchimica Acta.* 2008;162(1-2):43-50.

Frazzoli C, Cammarone R, Caroli S. Investigation of palladium and platinum contamination in food by means of Sector Field Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Food additives and contaminants.* 2008;24(5):546-52.

Funari E, Testai E. Human health risk assessment related to cyanotoxin exposure. *Critical reviews in toxicology.* 2008;38(2):97-125.

Fuochi PG, Alberti A, Bortolin E, Corda U, La Civita S, Onori S. PSL study of irradiated food: NaCl as a possible reference material [abstract]. *Radiation measurements.* 2008;43:483-6.

Fuso A, Nicolia V, Cavallaro RA, Ricceri L, D'Anselmi F, Coluccia P, Calamandrei G, Scarpa S. B-vitamin deprivation induces hyperhomocysteinemia and brain s-adenosylhomocysteine, depletes brain S-adenosylmethionine, and enhances PS1 and BACE expression and amyloid-ß deposition in mice. *Molecular and cellular neuroscience.* 2008;37(4):731-46.

Gabbianelli M, Morsilli O, Massa A, Pasquini L, Cianciulli P, Testa U, Peschle C. Effective erythropoiesis and HbF reactivation induced by kit ligand in ß-thalassemia. *Blood.* 2008;111(1).

Gabutti G, Rota MC, Marcello G, De Donno A, Bella A, Ciofi Degli Atti ML, Crovari P, Seroepidemiology Group. The epidemiology of Varicella Zoster virus infection in Italy. *BMC public health.* 2008;8:372.

Gagliardi L, Bonadonna L, Briancesco R, De Orsi D, Della Libera S, Andreotti M, Donati G, Dorato S, Gorni R, Semproni M. Un'indagine su prodotti cosmetici per protezione solare: aspetti relativi alla determinazione del PaO (Period after Opening). *Rivista italiana delle sostanze grasse.* 2008;85(2):107-19.

Gainotti S, Galeotti F, Izzicupo F, Petrini C, Raschetti R. Antipsychotics in individuals with intellectual disability. *Lancet.* 2008;371(2623):1501-2.

Gainotti S, Moran NE, Petrini C, Shickle D. Ethical models underpinning responses to threats to public health: a comparison of approaches to communicable disease control in Europe. *Bioethics.* 2008;22(9):466-76.

Gainotti S, Petrini C. Problematiche etiche collegate ai test genetici. *Caleidoscopio.* 2008;221:91-9.

Galetta P, Dionisi AM, Filetici E, Benedetti I, Arena S, Owczarek S, Lana S, Bella A, Scavia G, Rizzo C, Seyler T, Minelli F, Marziano ML, Graziani C, Ciofi Degli Atti ML, Caprioli A, Luzzi I, Laboratori della rete Enter-Net Italia. Enter-net: sorveglianza delle infezioni da patogeni enterici. Isolamenti di Salmonella spp., E. coli produttori di verocitotossina e Campylobacter spp. da infezioni umane e da fonti ambientali in Italia nel 2006. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(05):11-7.

Gallo FR, Multari G, Giambenedetti M, Federici E. Chemical fingerprinting of Lawsonia inermis L. using HPLC, HPTLC and densitometry. *Phytochemical analysis.* 2008;19(6):550-9.

Gallo P, Grimaldi S, Latronico MVG, Bonci D, Pagliuca A, Gallo P, Ausoni S, Peschle C, Condorelli G. A lentiviral vector with a short troponin-I promoter for tracking cardiomyocyte differentiation of human embryonic stem cells. *Gene therapy.* 2008;15(3):161-70.

Gallo P, Nasi A, Vinci F, Fiori M, Brambilla G, Serpe L. The use of plasmatic acceptors as specific ligands in affinity chromatography cleanup of veterinary drugs from biological matrices. *Analytical and bioanalytical chemistry.* 2008;391(4):1153-62.

Gallo V, Panico S, Tumino R, Krogh V, Palli D, Vanacore N, Riboli E, Vineis P, Middleton L, NeuroEPIC, Ragusa, Naples WG. NeuroEPIC - A prospective cohort study on neurodegeneration [abstract]. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):205.

Gallus S, Tramacere I, Zuccaro P, Colombo P, Boffetta P, La Vecchia C. Attitudes and perceptions towards increasing of cigarette price: a population-based survey in Italy [letter]. *Preventive medicine.* 2008;47(4):454-5.

Galluzzo CM, Pintor A, Pezzola A, Grieco R, Borsini F, Popoli P. Behavioural and neurochemical characterization of the adenosine A2A receptor antagonist ST1535. *European journal of pharmacology.* 2008;579(1-3):149-52.

Gancheva V, Yordanov ND, Callens F, Vanhaelewyn G, Raffi J, Bortolin E, Onori S, Malinen E, Sagstuen E, Fabisiak S, Peimel-Stuglik Z. An international intercomparison on "self-calibrated" alanine EPR dosimeters. *Radiation physics and chemistry.* 2008;77:357-64.

García Fernández A, Chiaretto G, Bertini A, Villa L, Fortini D, Ricci A, Carattoli A. Multilocus sequence typing of IncI1 plasmids carrying extended-spectrum-ß-lactamases in Escherichia coli and Salmonella of human and animal origin. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2008;61:1229-33.

Garcia-Algar O, Kulaga V, Gareri J, Koren G, Vall O, Zuccaro P, Pacifici R, Pichini S. Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city. *Therapeutic drug monitoring.* 2008;30(2):249-54.

Garulli B, Stillitano MG, Barnaba V, Castrucci MR. Primary CD8+ T-cell response to soluble ovalbumin is improved by chloroquine treatment in vivo. *Clinical and vaccine immunology.* 2008;15(10):1497-504.

Gasparini M, Masciarelli G, Vanacore N, Ottaviani D, Salati E, Talarico G, Lenzi GL, Bruno G. A descriptive study on constructional impairment in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *European journal of neurology.* 2008;15(6):589-97.

Gasparini M, Spadaro L, Talarico G, Vanacore N, Antinucci L, Canevelli M, Lenzi GL, Bruno G. Behavioural disturbances in dementia and caregiver's distress: a 18-month follow-up study [abstract]. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):206.

Gattuso A, Fiore A, D'Ottavio MC, Casale M, Gianfranceschi MV. Presenza di Listeria monocytogenes in mozzarella. *Industrie alimentari.* 2008;47(476):3-6, 11.

Gaudi S, Carlini F, De Orsi D, Paradisi S, Bozzuto G, Toccacieli L, Formisano G, Weisz A, Arcieri R, Vella S. Identification of novel molecular targets for arresting prostate cancer cell proliferation [abstract]. *European journal of human genetics.* 2008;16(Suppl 2):234.

Gaudiano MC, Di Maggio A, Antoniella E, Valvo L, Bertocchi P, Manna L, Bartolomei M, Alimonti S, Rodomonte A. An LC method for the simultaneous screening of some common counterfeit and substandard antibiotics. Validation and uncertainty estimation. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.* 2008;48(2):303-9.

Gauzzi MC, Gessani S. IRF4: a novel molecular player shaping dendritic cell development and activation. *Current trends in immunology.* 2008;9:77-84.

Gavioli R, Cellini S, Castaldello A, Voltan R, Gallerani E, Gagliardoni F, Fortini C, Brocca Cofano E, Triulzi C, Cafaro A, Srivastava IK, Barnett SW, Caputo A, Ensoli B. The Tat protein broadens T cell responses directed to the HIV-1 antigens Gag and Env: implications for the design of new vacciniation strategies against AIDS. *Vaccine.* 2008;26(5):727-37.

Gelb BD, Tartaglia M. LEOPARD Syndrome. *GeneReviews.* 2008.

Geraci A. Assistenza e approccio olistico alla persona gravemente malata. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(04):15-6.

Gherardi G, Imperi M, Berardi A, Pataracchia M, Baldassarri L, Orefici G, Dicuonzo G, Creti R. Fattori di virulenza e epidemiologia molecolare di ceppi di GBS da infezione neonatale invasiva in Emilia Romagna, 2005-2008 [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2008;10(1):28.

Giacomozzi C, Ilsbroukx S, Macellari V, Rogante M, Schifini Mf, Huijgens B, Prats E, Spitali MC, Tasies S, Zampolini M, Vollenbroek-Hutten M, Hermens H. Clinical assessment of the HELLODOC telerehabilitation service. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(02):154-63.

Giacomozzi C, Magni R, Rogante M, Scattareggia marchese s, Cordella D, Ilsbroukx S, Ratti A, Schifini Mf, Termos JM, Campobello G, Huijgens B, Macellari V. Tele-rehabilitation and e-learning: the HELLODOC educational experience. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(02):145-53.

Giambi C, Bella A, Barale A, Montù D, Marchisio M, Oddone M, Zito S, Martini V, Vulcano A, Calvani A, Patti AM, Ciofi Degli Atti ML. Valutazione della risposta anticorpale contro i poliovirus di tipo 1,2,3 dopo somministrazione di vaccini esavalenti. *Annali di igiene.* 2008;20(Suppl. 3):99-104.

Giambi C, Bella A, Barale A, Montù D, Marchisio M, Oddone M, Zito S, Rapicetta M, Chionne P, Madonna E, Ciofi Degli Atti ML. A cohort study to evaluate persistence of hepatitis B immunogenicity after administration of hexavalent vaccines. *BMC infectious diseases.* 2008;8:100.

Giambi C, Filia A, Ciofi Degli Atti ML, Rota MC, Salmaso S. Allarme rosolia: promuovere gli interventi per vaccinare le donne suscettibili in età fertile. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(05):i-ii.

Giammarioli AM, Maselli A, Casagrande A, Gambardella L, Gallina A, Spada M, Giovannetti A, Proietti E, Malorni V, Pierdominici M. Pyrimethamine induces apoptosis of melanoma cells via a caspase and cathepsin double-edged mechanism. *Cancer research.* 2008;68(13):5291-300.

Giammarioli S, Medda E, Stacchini P, Olivieri A. Ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità nel programma di iodoprofilassi in Italia. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(7-8):8-12.

Giammarioli S, Sanzini E. Efficacia e sicurezza degli integratori antiossidanti. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(09):3-7.

Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Panico S, Vanuzzo D, Pilotto L, Cesana G, Ferrario M, Mattiello A, Lo Noce C, Stamler J. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year cardiovascular disease incidence in women and men: results form the CUORE Project [abstract]. *Circulation.* 2008;117(11):e279.

Giampaoli S, Riccio C, Vanuzzo D. L'applicazione italiana delle linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari.. *Giornale italiano di cardiologia.* 2008;9(1):60-7.

Giampaoli S, Rielli R, Donfrancesco C, De Sanctis Caiola P, Demattè L, Laurendi G, De Rosa M, Addis A, Palmieri L. A sustainable community action for cardiovascular prevention: the CUORE Project experience [abstract]. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation.* 2008;15(Suppl. 1).

Giampietri C, Petrungaro S, Musumeci M, Coluccia P, Antonangeli F, De Cesaris P, Filippini A, Marano G, Ziparo E. c-Flip overexpression reduces cardiac hypertrophy in response to pressure overload. *Journal of hypertension.* 2008;26(5):1008-1016.

Giannandrea F, Settimi L, Figà Talamanca I. Use of personal protective equipment in pregnant greehouse workers. *Occupational medicine.* 2008;58(1):52-7.

Giannattasio C, Poleggi A, Puopolo M, Pocchiari M, Antuono P, Dal Forno G, Wekstein DR, Matera MG, Seripa D, Acciarri A, Bizzarro A, Lauria A, Masullo C. Survival in Alzheimer's Disease Is Shorter in Women Carrying Heterozygosity at Codon 129 of the PRNP Gene and No APOE epsi4 Allele. *Dementia and geriatric cognitive disorders.* 2008;25(4):354-8.

Giannella M, Monaco M, Nicosia R, Chiarini F, Pantosti A, Venditti M. A dialysis patient with bacteremia caused by a Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA) carrying the Staphylococcal Chromosome Cassette (SCC) mec type V [letter]. *Journal of chemotherapy.* 2008;20(3):402-4.

Giansanti D, Maccioni G, Cesinaro S, Benvenuti F, Macellari V. Assessment of fall-risk by means of a neural network based on parameters assessed by a wearable device during posturography. *Medical engineering & physics.* 2008;30(3):367-72.

Giansanti D, Maccioni G, Macellari V, Mattei E, Triventi M, Censi F, Calcagnini G, Bartolini P. A novel, user-friendly step counter for home telemonitoring of physical activity. *Journal of telemedicine and telecare.* 2008;14(7):345-8.

Giansanti D, Maccioni G, Macellari V. New neural network classifier of fall-risk based on the Mahalanobis distance and kinematic parameters assessed by a wearable device. *Physiological measurement.* 2008;29(3):N11-N19.

Giansanti D, Maccioni G, Morelli S. An experience of health technology assessment in new models of care for subjects with Parkinson's disease by means of a new wearable device. *Telemedicine and e-health.* 2008;14(5):467-72.

Giansanti D, Maccioni G. Design and construction of a closed loop phantom for skin-contact thermography. *Medical engineering & physics.* 2008;30(1):41-7.

Giansanti D, Macellari V, Maccioni G. Telemonitoring and telerehabilitation of patients with Parkinson's disease: health technology assessment of a novel wearable step counter. *Telemedicine and e-health.* 2008;14(1):76-83.

Giansanti D, Morelli S, Maccioni G, Lanzetta M, Macellari V. Health technology assessment of a homecare device for telemonitoring and telerehabilitation for patients after hand transplantation. *Telemedicine and e-health.* 2008;14(1):69-75.

Gigantesco A, Morosini P. Development, reliability and factor analysis of a self-administered questionnaire which originates from the World Health Organization's Composite International Diagnostic Interview - Short Form (CIDI-SF) for assessing mental disorders. *Clinical practice and epidemiology in mental health.* 2008;(4):8.

Gioiosa L, Raggi C, Ricceri L, Jasmin J, Frank PG, Capozza F, Lisanti MP, Alleva E, Sargiacomo M, Laviola G. Altered emotionality, spatial memory and cholinergic function in caveolin-1 knock-out mice. *Behavioural brain research.* 2008;188(2):255-62.

Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, Lombardo FL, Mannucci E, Turco S, Spila Alegiani S, Raschetti R, Velussi M, Ferrannini E, Diabetes and Informatics Study Group. Recurrence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2008;31(11):2154-9.

Giordano F, Abballe A, Carbone P, De Felip E, di Domenico A, Ferro F, Grammatico P, Ingelido AM, Mantovani A, Marra V, Marrocco G, Valentini S, Figà Talamanca I. Esposizione prenatale a interferenti endocrini e rischio di ipospadia nella prole. Studio caso-controllo in due ospedali pediatrici di Roma. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(09):iii-iv.

Giorgi C, Di Bonito P, Grasso F, Mochi S, Accardi L, Donà MG, Branca F, Costa S, Mariani L, Agarossi A, Ciotti M, Kari S, HPV-Pathogen ISS Study Group. Clinical and epidemiological correlates of antibody response to human papillomaviruses (HPVs) as measured by a novel ELISA based on denatured recombinant HPV16 late (L) and early (E) antigens. *Infectious agents and cancer.* 2008;3:9.

Giovannetti A, Pierdominici M, Aiuti F. T-cell homeostasis: the dark(ened) side of common variable immunodeficiency [letter]. *Blood.* 2008;112(2):446.

Giovannetti A, Pierdominici M, Di Iorio A, Cianci R, Murdaca G, Puppo F, Pandolfi F, Paganelli R. Apoptosis in the homeostasis of the immune system and in human immune mediated diseases. *Current pharmaceutical design.* 2008;14:253-68.

Giovannetti A, Pierdominici M. Chemokines in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Indian journal of medical research.* 2008;127(2):108-11.

Giovannetti A, Stifano G, Pierdominici M. Evaluating T cell homeostasis in the biomedical laboratory. *MEDLAB Magazine.* 2008;(3):26-9.

Giovannini C, Scazzocchio B, Matarrese P, Varì R, D'Archivio M, Di Benedetto R, Casciani S, Dessì MR, Straface E, Malorni V, Masella R. Apoptosis induced by oxidized lipids is associated with up-regulation of p66Shc in intestinal Caco-2 cells: protective effects of phenolic compounds. *Journal of nutritional biochemistry.* 2008;19(2):118-28.

Giovannone T, Migliau G, Bedini R, Ferrari M, Gallottini L. Shaping outcomes using two Ni-Ti rotary instruments in simulated canals. *Minerva stomatologica.* 2008;57(4):143-50.

Gissler M, Hannikainen-Ingman K, Donati S, Jahn A, Da Silva MO, Hemminki E, REPROSTAT Group. The feasibility of European reproductive health indicators. *European journal of contraception and reproductive health care.* 2008;13(4):376-86.

Giubilei F, Medda E, Fagnani C, Bianchi V, De Carolis A, Salvetti M, Sepe-Monti M, Stazi MA. Heritability of neurocognitive functioning in the elderly: evidence from an Italian twin study. *Age and ageing.* 2008;36(6):640-6.

Giufrè M, Carattoli A, Cardines R, Mastrantonio P, Cerquetti M. Variation in expression of HMW1 and HMW2 adhesins in invasive nontypeable Haemophilus influenzae isolates. *BMC microbiology.* 2008;8:83.

Giuliani A. Analisi dei dati negli esperimenti di microarray. *Caleidoscopio.* 2008;221:59-89.

Giuliani A. Cell dynamics and the onset of collective behaviour in gene regulation. *FEBS journal.* 2008;275(10):2355.

Giustini M, Settimi L, Vignally P, Davanzo F. Confronto di fonti informative per la sorveglianza dei suicidi e dei tentati suicidi in Italia. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(10):i-ii.

Glunde K, Mori N, Takagy T, Cecchetti S, Ramoni C, Iorio E, Podo F, Bhujwalla Z. Choline kinase silencing in breast cancer cells results in compensatory upregulation of phosphatidylcholine-specific phospholipase C [proceedings]. *Proceedings on CD-ROM - International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Scientific meeting and exhibition.* 2008.

Gomez Morales MA, Ludovisi A, Amati M, Cherchi S, Pezzotti P, Pozio E. Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of human trichinellosis. *Clinical vaccine and immunology.* 2008;15(11):1723-9.

Gomez Morales MA, Ludovisi A, Giuffra E, Manfredi MT, Piccolo G, Pozio E. Allergenic activity of Molicola horridus (Cestoda, Trypanorhyncha), a cosmopolitan fish parasite, in a mouse model. *Veterinary parasitology.* 2008;157:314-20.

Gonullu N, Aktas Z, Kayacan CB, Salcioglu M, Carattoli A, Yong D, Walsh TR. Dissemination of CTX-M-15 ß-lactamase genes carried on Inc FI and FII plasmids among clinical isolates of escherichia coli in a university hospital in Istanbul, Turkey. *Journal of clinical microbiology.* 2008;46(3):1110-2.

Gori Savellini G, Di Genova G, Terrosi C, Di Bonito P, Giorgi C, Valentini M, Docquier J-D, Cusi MG. Immunization with Toscana virus N-Gc proteins protects mice against virus challenge. *Virology.* 2008;375(2):521-8.

Gradoni L, Soteriadou K, Louzir H, Dakkak A, Ozensoy Toz S, Jaffe C, Dedet J, Campino L, Cañavate C, Dujardin J. Drug regimens for visceral leishmaniasis in Mediterranean countries. *Tropical medicine and international health.* 2008;13(10):1272-6.

Grande NM, Plotino G, Pecci R, Bedini R, Pameijer CH, Somma F. Micro-computerized tomographic analysis of radicular and canal morphology of premolars with long oval canals. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics.* 2008;106(3):e70-e76.

Grande S, Luciani AM, Rosi A, Guidoni L, Viti V. Identification of amide protons of glutathione in MR spectra of tumour cells. *NMR in biomedicine.* 2008;21(10):1057-65.

Grandolfo M, Spinelli A. Una legge sotto utilizzata. *Sapere.* 2008;74(3):6-15.

Graziani C, Busani L, Dionisi AM, Lucarelli C, Owczarek S, Ricci A, Mancin M, Caprioli A, Luzzi I. Antimicrobial resistance in Salmonella enterica serovar Typhimurium from human and animal sources in Italy. *Veterinary microbiology.* 2008;128(3-4):414-8.

Grossi P, Fehily D, Porta E, Venettoni S, Nanni Costa A. Infezione da virus West Nile in Italia: strategie per la prevenzione della trasmissione con il trapianto di organi e tessuti in Italia. *Trapianti.* 2008;12(4):141-5.

Guaraldi G, Cocchi S, Motta A, Ciaffi S, Codeluppi M, Bonora S, Di Benedetto F, Masetti M, Floridia M, Baroncelli S, Pinetti D, D'Avolio A, Bertolini A, Esposito R. A pilot study on the efficacy, pharmacokinetics and safety of atazanavir in patients with end-stage liver disease. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2008;62(6):1356-64.

Gudmundsotter L, Bernasconi D, Hejdeman B, Sandstrom E, Alaeus A, Lidman K, Ensoli B, Wahren B, Buttò S. Cross clade immune responses to Gag p24 in patients infected with different HIV-1 subtypes and correlation with HLA class I and II alleles. *Vaccine.* 2008;26(40):5182-7.

Guidoni L, Grande S, Luciani AM, Palma A, Viti V, Barone P, Sordi P, Di Castro E, Di Felice C, Lo Bosco A. Distribuzione tridimensionale della dose mediante lettura ottica di dosimetro fricke-gel [abstract]. *Radiazioni, ricerca e applicazioni.* 2008;11(1 Suppl):17.

Hjelmborg J, Fagnani C, Silventoinen K, McGue M, Korkeila M, Christensen K, Rissanen A, Kaprio J. Genetic influences on growth traits of BMI: a longitudinal study of adult twins. *Obesity.* 2008;16(4):847-52.

Huber V, Filippazzi P, Iero M, Fais S, Rivoltini L. More insights into the immunosuppressive potential of tumor exosomes. *Journal of translational medicine.* 2008;6:63.

Iacobelli N, Gallus S, Petridou E, Zuccaro P, Colombo P, Pacifici R, La Vecchia C, Negri E. Smoking behaviors and perceived risk of injuries in Italy, 2007. *Preventive medicine.* 2008;47(1):123-6.

Iacobini C, Ricci C, Scipioni A, Sansoni V, Mazzitelli G, Frasheri A, Serino M, Federici M, Pricci F, Menini S, Pugliese G. Galectin-3 ablation protects from nonalcoholic steatohepatitis induced by high fat diet [abstract]. *Diabetologia.* 2008;51(Suppl 1):s528.

Iacono M, Villa L, Fortini D, Bordoni R, Imperi F, Bonnal RJ, Sicheritz-Ponten T, De Bellis G, Visca P, Cassone A, Carattoli A. Whole-genome pyrosequencing of an epidemic multidrug-resistant Acinetobacter baumannii strain belonging to the European clone II group. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2008;52(7):2616-25.

Iannolo G, Conticello C, Memeo L, De Maria R. Apoptosis in normal and cancer stem cells. *Critical reviews in oncology hematology.* 2008;66(1):42-51.

Iavarone I, Pirastu R, Comba P. Workshop Avvio del programma strategico nazionale "Ambiente e salute". Istituto Superiore di Sanità, Roma, 5 giugno 2008. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(06):16-9.

Iavicoli I, Bocca B, Caroli S, Caimi S, Alimonti A, Carelli G, Fontana L. Exposure of Rome city tram drivers to airborne platinum, rhodium and palladium. *Journal of occupational and environmental medicine.* 2008;50(10):1158-66.

Iavicoli I, Carelli G, Bocca B, Caimi S, Fontana L, Alimonti A. Environmental and biological monitoring of iridium in the city of Rome. *Chemosphere.* 2008;71(3):568-73.

Iero M, Valenti R, Huber V, Parmiani G, Fais S, Rivoltini L. Tumor-released exosomes and their implication in cancer immunity. *Cell death and differentiation.* 2008;15(1):80-8.

Ignatov A, Bartalini O, Bellini V, Bocquet JP, Calvat P, Capogni M, Casano M, Ghio FMA, Girolami B, et al. New experimental and simulated results on nuclear media effects in meson photoproduction off nuclei. *Progress in particle and nuclear physics.* 2008;61(1):253-9.

Imperi M, Gherardi G, Pataracchia M, Baldassarri L, Facinelli B, Cardona F, Orefici G, Creti R. Fattori di virulenza, antibiotico resistenza ed epidemiologia molecolare di ceppi di S. dysgalactiae subsp. equisimilis da infezioni invasive, non invasive e da portatori [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2008;10(1):28.

Indovina P, Rainaldi G, Santini MT. Hypoxia increases adhesion and spreading of MG-63 three-dimensional tumor spheroids. *Anticancer research.* 2008;28:1013-22.

Iorio E, Glunde K, Takagy T, Ricci A, Pisanu ME, Canevari S, Bhujwalla Z, Podo F. Elevated choline kinase protein expression and activity correlate with increased MRS-detected phosphocholine levels in ovarian carcinomas [proceedings]. *Proceedings on CD-ROM - International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Scientific meeting and exhibition.* 2008;16:247.

Iorio E, Ricci A, Pisanu ME, Di Vito M, Canese R, Mezzanzanica D, Canevari S, Podo F. Phosphatidylcholine-specific phospholipase C contributes to the increase of phosphocholine in ovarian cancer cells [proceedings]. *Proceedings on CD-ROM - International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Scientific meeting and exhibition.* 2008;16:245.

Iorio E, Ricci A, Pisanu ME, Di Vito M, Castellano A, de Cecco L, Mezzanzanica D, Canevari S, Podo F. Biochemical and genomic characterization of enzymes contributing to phosphocholine MRS signal in ovary cancer [abstract]. *Magma.* 2008;21(Suppl 1):269.

Iorio E, Testa C, Stringaro A, Condello M, Arancia G, Lococo E, Carnevale R, Lenti L, Strom R, Podo F. Effects of mitochondrial impairment on lipid metabolism monitored by NMR in intact HuT 78 lymphoblastoid cells [abstract]. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine.* 2008;21(Suppl. 1):269.

Iorio E, Torosantucci A, Bromuro C, Chiani P, Ferretti A, Giannini M, Cassone A, Podo F. Candida albicans cell wall comprises a branched ß-D-(1-6)-glucan with ß-D-(1-3)-side chains. *Carbohydrate research.* 2008;343(6):1050-61.

Jensen SB, Di Santo R, Olsen AK, Pedersen K, Costi R, Cirilli R, Cumming P. Synthesis and cerebral uptake of 1-(1-[(11)C]methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethanone, a novel tracer for positron emission tomography studies of monoamine oxidase type A. *Journal of medicinal chemistry.* 2008;51(6):1617-22.

King LA, Levy-Bruhl D, O'Flanagan D, Bacci S, Lopalco P, Kudjawu Y, Salmaso S, VENICE country specific gate keepers and contact points. Introduction of human papillomavirus (HPV) vaccination into national immunisation schedules in Europe: results of the VENICE 2007 survey. *Eurosurveillance.* 2008;13(33):18954.

Knellwolf AL, Deligne J, Chiarotti F, Auleley GR, Palmieri S, Boisgard Blum C, Panei P, Autret-Leca E. Prevalence and patterns of methylphenidate use in French children and adolescents. *European journal of clinical pharmacology.* 2008;64(3):311-7.

Kremer JR, Brown KE, Jin L, Santibanez S, Sergey V, Shulga V, Magurano F, Fortuna C. High genetic diversity of measles virus, World Health Organization European Region, 2005-2006. *Emerging infectious diseases.* 2008;14(1):107-14.

Krishnan A, Giuliani A, Tomita M. Evolution of gene regulatory networks: robustness as an emergent property of evolution. *Physica A.* 2008;387:2170-86.

Krishnan A, Giuliani A, Zbilut JP, Tomita M. Implications from a network-based topological analysis of ubiquitin unfolding simulations. *PLoS ONE.* 2008;3(5):e2149.

Krishnan A, Tomita M, Giuliani A. Evolution of gene regulatory networks: Robustness as an emergent property of evolution. *Physica A.* 2008;387:2170-86.

Krishnan A, Zbilut JP, Tomita M, Giuliani A. Proteins as networks: usefulness of graph theory in protein science. *Current protein & peptide science.* 2008;9(1):28-8.

Kroneman A, Harris J, Vennema H, Duizer E, van Duynhoven Y, Gray JJ, Iturriza-Gómara M, Böttiger B, Falkenhorst G, Johnsen C, von Bonsdorff C, Maunula L, Kuusi M, Pothier P, Gallay A, Schreier E, Koch J, Szücs G, Reuter G, Krisztalovics K, Lynch M, McKeown P, Foley B, Coughlan S, Ruggeri FM, Di Bartolo I, Vainio K, Isakbaeva E, Poljsak-Prijatelj M, Hocevar Grom A, Bosch A, Buesa J, Sánchez-Fauquier A, Hernandéz-Pezzi G, Hedlund K-O, Koopmans M. Data quality of 5 years of central norovirus outbreak reporting in the European Network for food-borne viruses outbreak. *Journal of public health.* 2008;30(1):82-90.

Kroneman A, Verhoef L, Harris J, Vennema H, Duizer E, van Duynhoven Y, Gray JJ, Iturriza-Gómara M, Böttiger B, Falkenhorst G, Johnsen C, von Bonsdorff C, Maunula L, Kuusi M, Pothier P, Gallay A, Schreier E, Koch J, Szücs G, Reuter G, Krisztalovics K, Lynch M, McKeown P, Foley B, Coughlan S, Ruggeri FM, Di Bartolo I, Vainio K, Isakbaeva E, Poljsak-Prijatelj M, Hocevar Grom A, Mijovski JZ, Bosch A, Buesa J, Sánchez-Fauquier A, Hernandéz-Pezzi G, Hedlund K-O, Koopmans M. Analysis of integrated virological and epidemiological reports of norovirus outbreaks collected within the foodborne viruses in Europe network from 1 July 2001 to 30 June 2006. *Journal of clinical microbiology.* 2008;46(9):2959-65.

La Regina G, D'Auria FD, Tafi A, Piscitelli F, Olla S, Caporuscio F, Nencioni L, Cirilli R, La Torre F, Rodrigues De Melo N, Kelly SL, Lamb DC, Artico M, Botta M, Palamara AT, Silvestri R. 1-[(3-Aryloxy-3-aryl)propyl]-1H-imidazoles, new imidazoles with potent activity against Candida albicans and dermatophytes. Synthesis, structure-activity relationship, and molecular modeling studies. *Journal of medicinal chemistry.* 2008;51(13):3841-55.

La Rocca C, Alivernini S, Badiali M, Cornoldi A, Iacovella N, Silvestroni L, Spera G, Turrio Baldassarri L. TEQs and body burden for PCDDs, PCDFs, and dioxin-like PCBs in human adipose tissue. *Chemosphere.* 2008;73(1):92-6.

La Rosa G, Pourshaban M, Iaconelli M, Muscillo M. Recreational and drinking waters as a source of norovirus gastroenteritis outbreaks: a review and update. *Environmental biotechnology.* 2008;4(1):15-24.

Labbaye C, Spinello I, Quaranta MT, Pelosi E, Pasquini L, Petrucci E, Biffoni M, Nuzzolo ER, Billi M, Foà R, Brunetti E, Grignani F, Testa U, Peschle C. A three-step pathway comprising PLZF/miR-146a/CXCR4 controls megakaryopoiesis. *Nature cell biology.* 2008;10(7):788-801.

Lagorio S, Grande E, Martina L. Rassegna degli studi epidemiologici sul rischio di tumori tra i militari della Guerra del Golfo e delle missioni nei Balcani. *Epidemiologia e prevenzione.* 2008;32(3):145-55.

Lalosevic D, Lalosevic V, Klem I, Stanojev-Jovanovic D, Pozio E. Pulmonary capillariasis miming bronchial carcinoma. *American journal of tropical medicine and hygiene.* 2008;78(1):14-6.

Lamagni T, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, Vuopio-Varkila J, Bouvet A, Creti R, Ekelund K, Koliou M, Reinert RR, Stathi A, Strakova L, Ungureanu V, Schalén C, Strep-EURO Study Group, Jasir A. Epidemiology of severe Streptococcus pyogenes disease in Europe. *Journal of clinical microbiology.* 2008;46(7):2359-67.

Lamberti A, Baglio G, Binkin N, Cattaneo C, Fontana G, Perra A, Spinelli A. Sistema di indagini sui rischi comportamentali in età 6-17 anni [abstract]. *Panorama della sanità.* 2008;36(Suppl):411.

Lande R, Gafa V, Serafini B, Giacomini E, Visconti A, Remoli ME, Severa M, Parmentier M, Ristori G, Salvetti M, Aloisi F, Coccia EM. Plasmacytoid dendritic cells in multiple sclerosis: intracerebral recruitment and impaired maturation in response to interferon-ß. *Journal of neuropathology and experimental neurology.* 2008;67(5):388-401.

Lapi F, Gallo E, Bernasconi S, Vietri M, Menniti Ippolito F, Raschetti R, Gori L, Firenzuoli F, Mugelli A, Vannacci A. Myopathies associated with herbal remedies: spontaneous reports from the Italian surveillance system of natural health products [letter]. *British journal of clinical pharmacology.* 2008;66(4):572-4.

Lattanzi W, Parrilla C, Fetoni A, Logroscino G, Straface G, Pecorini G, Stigliano E, Tampieri A, Bedini R, Pecci R, Michetti F, Gambotto A, Robbins PD, Pola E. Ex vivo-transduced autologous skin fibroblasts expressing human Lim mineralization protein-3 efficiently form new bone in animal models. *Gene therapy.* 2008;15(9):1330-43.

Lavilla S, Gonzàlez-Lopez JJ, Sabaté M, García Fernández A, Larrosa MN, Bartolomé RM, Carattoli A, Prats G. Prevalence of qnr genes among extended-spectrum ß-lactamase-producing enterobacterial isolates in Barcelona, Spain. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2008;61(2):291-5.

Laviola G, Hannan AJ, Macrì S, Solinas M, Jaber M. Effects of enriched environment on animal models of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. *Neurobiology of disease.* 2008;31(2):159-68.

Lega I, Gigantesco A. Disturbi mentali comuni in Italia: il progetto EPREMED e lo studio ESEMeD. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(09):11-5.

Leone G, Delfini M, Di Cocco ME, Borioni A, Barbucci R. The applicability of an amidated polysaccharide hydrogel as a cartilage substitute: structural and reological characterization. *Carbohydrate research.* 2008;343(2):317-27.

Leone L, Pizzarelli S, Della Seta M. SIBIL: un sistema integrato per la bioetica in linea. *Sicurezza sanitaria.* 2008;16(95):4-10.

Leone L. Memories from Helsinki. First-timers' impressions. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries.* 2008;4(3).

Leoni C, Buratti FM, Testai E. The participation of human hepatic P450 isoforms, flavin-containing monooxygenases and aldehyde oxidase in the biotransformation of the insecticide fenthion. *Toxicology and applied pharmacology.* 2008;233(2):343-52.

LeRose JJ, de Jager CW, Feuerbach RJ, Higinbotham D, Reitz B, Cisbani E, Cusanno F, Frullani S, Garibaldi F, et al. Hypernuclear spectroscopy via (e,e'K+) in JLab's Hall A. *Nuclear physics A.* 2008;804(1-4):116-24.

Li Voti P, Falla M, Zarabla A, Albanesi V, Pulitano P, Mecarelli O, Vanacore N. Outcome research in a University Epilepsy Center [abstract]. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):208.

Liguori V, De Iuliis P, Di Biasi M, Selva L, Aureli P, Fenicia L, Anniballi F. Primi episodi di botulismo infettivo dei puledri in Italia: casi clinici. *Argomenti.* 2008;10(2):62-4.

Liguori V, De Iuliis P, Fenicia L, Anniballi F, Aureli P. A case of wound botulism in a foal affected by gastric ulcers in Italy. *Journal of equine veterinary science.* 2008;28(8):476-8.

Liumbruno GM, Catalano L, Pupella S, Calteri D, Piccinini V, Pravatà G, Calizzani G, Grazzini G. The Chikungunya epidemic in Italy and its impact on the blood supply [abstract]. *Transfusion.* 2008;48(Suppl 2):24a.

Liumbruno GM, Catalano L, Pupella S, Piccinini V, Calteri D, Pravatà G, Calizzani G, Grazzini G. The Italian national blood information system [abstract]. *Transfusion.* 2008;48(Suppl 2):322a.

Longo B, Novati S, Montieri S, Pontali E, Taglia F, Leo G, Babudieri S, Starnini G, Monarca R, Suligoi B, Rezza G, Ciccozzi M, Italian Study Group on HIV in Prisons (ISGHP). HIV-1 diversity among inmates of Italian prisons. *Journal of medical virology.* 2008;80(10):1689-94.

Luciani AM, Grande S, Palma A, Rosi A, Giovannini C, Sapora O, Viti V, Guidoni L. Identificazione di segnali di spettroscopia 1H NMR per lo studio di stress metabolico indotto da radiazioni in cellule tumorali [abstract]. *Radiazioni, ricerca e applicazioni.* 2008;11(1 Suppl):20.

Lungarini S, Aureli F, Coni E. Coumarin and cinnamaldehyde in cinnamon marketed in Italy: a natural chemical hazard? *Food additives and contaminants.* 2008;25(11):1297-305.

Lunghi P, Giuliani N, Mazzera L, Lombardi G, Ricca M, Corradi A, Cantoni AM, Salvatore L, Riccioni R, Costanzo A, Testa U, Levrero M, Rizzoli V, Bonati A. Targeting MEK/MAPK signal transduction module potentiates ATO-induced apoptosis in multiple myeloma cells through multiple signaling pathways. *Blood.* 2008;112(6):2450-62.

Maccalli C, Di Cristanziano V, Fodale V, Corsi D, D'Agostino G, Petrangeli V, Laurenti L, Guida S, Mazzocchi A, Arienti F, Perrone MP, Castelli C, Rivoltini L, Zagonel V, Tartaglia M, Parmiani G, Belardelli F. Induction of both CD8+ and CD4+ T-Cell-mediated responses in colorectal cancer patients by colon antigen-1. *Clinical cancer research.* 2008;14(22):7292-303.

Macellari V, Scattareggia marchese s, Giacomozzi C. HELLODOC: a European experience on Tele-rehabilitation. Preface. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(02):123-4.

Macrì S, Chiarotti F, Würbel H. Maternal separation and maternal care act independently on the development of HPA responses in male rats. *Behavioural brain research.* 2008;191(2):227-34.

Maggini M, Aprile V, Baldissera S, D'Argenzio A, Lopresti S, Mingozzi O, Scondotto S, Binkin N, Giusti A, Perra A, Caffari B. L'assistenza alle persone con diabete in Italia: lo studio QUADRI. *Clinical management issues.* 2008;2(3):143-9.

Maggini M, Pricci F. Dalla ricerca di base all'assistenza per la prevenzione delle complicanze del diabete. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(7-8):3-7.

Malchiodi Albedi F, Matteucci A, Bernardo A, Minghetti L. PPAR-?, microglial cells and ocular inflammation: new venues for potential therapeutic approaches. *PPAR research.* 2008;2008:295784.

Malchiodi Albedi F, Vanacore N, Diociaiuti M. Calcitonin therapy and oligomer neurotoxicity: an underestimated risk? [letter]. *Neurotoxicology.* 2008;29(6):1150-1.

Mallano A, Zamboni S, Carpinelli G, Santoro F, Flego M, Ascione A, Gellini M, Tombesi M, Podo F, Cianfriglia M. Generation and characterization of a human single-chain fragment variable (scFv) antibody against cytosine deaminase from yeast. *BMC biotechnology.* 2008;8:68.

Mancardi GL, Amato MP, D'Alessandro R, Drago F, Milanese C, Popoli P, Provinciali L, Rossi P, Savettieri G, Tedeschi G, Tola Mr, Vanacore N, Covezzoli A, De Rosa M, Piccinni C, Montanaro N, Periotto L, Addis A, Martini N. Natalizumab: a country-based surveillance program. *Neurological sciences.* 2008;29(2 Suppl):s235-s237.

Mancini L, Rosemann S, Puccinelli C, Ciadamidaro S, Marcheggiani S, Aulicino FA. Microbiological indicators and sediment management. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(03):268-72.

Mangia A, Antonucci F, Brunetto M, Capobianchi M, Fagiuoli S, Guido M, Farci P, Lampertico P, Marzano A, Niro G, Pisani G, Prati D, Puoti M, Raimondo G, Santantonio T, Smedile A, Lauria F. The use of molecular assays in the managment of viral hepatitis. *Digestive and liver disease.* 2008;40(6):395-404.

Mannino S, Molinari A, Sabatino G, Ciafrè SA, Colone M, Maira G, Anile C, Arancia G, Mangiola A. Intratumoral vs systemic administration of meta-tetrahydroxyphenilchlorin for photodynamic therapy of malignant gliomas: assessment of uptake and spatial distribution in C6 rat glioma model. *International journal of immunopathology and pharmacology.* 2008;21(1):227-31.

Mantovani A, Maranghi F, La Rocca C, Tiboni GM, Clementi M. The role of toxicology to characterize biomarkers for agrochemicals with potential endocrine activities. *Reproductive toxicology.* 2008;26(1):1-7.

Maranghi F, Tassinari R, Moracci G, Macrì C, Mantovani A. Effects of a low oral dose of diethylstilbestrol (DES) on reproductive tract development in F1 female CD-1 mice. *Reproductive toxicology.* 2008;26(2):146-50.

Marcheggiani S, Iaconelli M, D'Angelo AM, Pierdominici E, La Rosa G, Muscillo M, Equestre M, Mancini L. Microbiological and 16S rRNA analysis of sulphite-reducing clostridia from river sediments in central Italy. *BMC microbiology.* 2008;8:171.

Marchei E, Colone P, Nastasi GG, Calabrò C, Pellegrini M, Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S. On-site screening and GC-MS analysis of cocaine and heroin metabolites in body-packers urine. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.* 2008;48(2):383-7.

Marchei E, Joya X, Garcia-Algar O, Vall O, Pacifici R, Pichini S. Ultrasensitive detection of nicotine and cotinine in teeth by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry [letter]. *Rapid communications in mass spectrometry.* 2008;22(16):2609-12.

Marchei E, Muñoz JA, García-Algar O, Pellegrini M, Vall O, Zuccaro P, Pichini S. Development and validation of a liquid chromatograph?□ mass spectrometry assay for hair analysis of methylphenidate. *Forensic science international.* 2008;176(1):42-6.

" Marchetti M, Ammendolia MG, Superti FED. Attività anti-HSV-2 della lattoferrina: studio del ruolo dei glicosaminoglicani [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2008;10(1):74.

Marchetti M, Ammendolia MG, Superti FED. Glycosaminoglycans are not indispensable for the anti-herpes simplex virus type 2 activity of lactoferrin. *Biochimie.* 2008;91(1):155-9.

Margutti P, Matarrese P, Conti F, Colasanti T, Delunardo F, Capozzi A, Garofalo T, Profumo E, Riganò R, Siracusano A, Alessandri C, Salvati B, Valesini G, Malorni V, Sorice M, Ortona E. Autoantibodies to the C-terminal subunit of RLIP76 induce oxidative stress and endothelial cell apoptosis in immune-mediated vascular diseases and atherosclerosis. *Blood.* 2008;111(9):4559-70.

Margutti P, Ortona E, Delunardo F, Tagliani A, Profumo E, Riganò R, Buttari B, Teggi A, Siracusano A. Thioredoxin peroxidase from Echinococcus granulosus: a candidate to extend the antigenic panel for the immunodiagnosis of human cystic echinococcosis. *Diagnostic microbiology and infectious disease.* 2008;60(3):279-85.

Marianelli C, Martucciello A, Tarantino M, Vecchio R, Iovane G, Galiero G. Evaluation of molecular methods for the detection of Brucella species in water buffalo milk. *Journal of dairy science.* 2008;91(10):3779-86.

Marianelli C, Petrucca A, Pasquali P, Ciuchini F, Styliani P, Cipriani P. Use of MLVA-16 typing to trace the source of a laboratory-acquired Brucella infection [letter]. *Journal of hospital infection.* 2008;68(3):274-6.

Marinaccio A, Scarselli A, Binazzi A, Altavista P, Belli S, Mastrantonio M, Pasetto R, Uccelli R, Comba P. Asbestos related diseases in Italy: an integrated approach to identify unexpected professional or environmental exposure risks at municipal level. *International archives of occupational and environmental health.* 2008;81(8):993-1001.

Mariotti S, Sargentini V, Marcantonio C, Todero E, Teloni R, Gagliardi MC, Ciccaglione AR, Nisini R. T-cell-mediated and antigen-dependent differentiation of human monocyte into different dendritic cell subsets: a feedback control of Th1/Th2 responses. *FASEB journal.* 2008;22(9):3370-9.

Mariutti GF. La direttiva della UE per la protezione dei lavoratori esposti alla radiazione ottica. *Giornale italiano di medicina del lavoro e ergonomia.* 2008;30(1 Suppl):441-6.

Maroli MN, Rossi L, Baldelli R, Capelli G, Ferroglio E, Genchi C, Gramiccia M, Mortarino M, Pietrobelli M, Gradoni L. The northward spread of leishmaniasis in Italy: evidence from retrospective and ongoing studies on the canine reservoir and phlebotomine vectors. *Tropical medicine and international health.* 2008;13(2):256-64.

Martelli F, Di Bartolo I, Caprioli A, Ruggeri FM, Ostanello F. L'epatite E negli animali e nell'uomo. Prima parte: caratteristiche generali dell'infezione. *Summa. Animali da reddito.* 2008;4(Mag):17-23.

Martelli F, Ghinassi B, Lorenzini RN, Vannucchi AM, Rana RA, Nishikawa M, Partamian S, Migliaccio G, Migliaccio AR. Thrombopoietin inhibits murine mast cell differentiation. *Stem cells.* 2008;26(4):912-9.

Marti D, Deco G, Mattia M, Gigante G, Del Giudice P. A Fluctuation-Drivem Mechanism for Slow Decision Processes in Reverberant Networks. *PLoS ONE.* 2008;3(7):e2534.

Martinelli P, Agangi A, Sansone M, Maruotti GM, Buffolano W, Paladini D, Pizzuti R, Floridia M. Epidemiological and clinical features of pregnant women with HIV: a 21-year perspective from a highly specialized regional center in southern Italy. *HIV clinical trials.* 2008;9(1):36-42.

Martinelli S, Torreri P, Tinti M, Stella L, Bocchinfuso G, Flex E, Grottesi A, Ceccarini M, Palleschi A, Cesareni G, Castagnoli L, Petrucci TC, Gelb BD, Tartaglia M. Diverse driving forces underlie the invariant occurrence of the T42A, E139D, I282V and T468M SHP2 amino acid substitutions causing Noonan and LEOPARD syndromes. *Human molecular genetics.* 2008;17(13):2018-29.

Martorana MC, Caprari P, Mojoli G, Marinelli L, Tarzia A, Mannella E, Cianciulli P. Interazione tra alterazioni trombofiliche e viscosità ematica nel paziente con anemia falciforme [abstract]. *Blood transfusion.* 2008;6(Suppl 1):S140.

Masci G, Diociaiuti M, Crescenzi V. ATRP synthesis and association properties of thermoresponsive anionic block copolymers. *Journal of polymer science. Part A, Polymer chemistry.* 2008;46(14):4830-42.

Masocco M, Kodra Y, Vichi M, Conti S, Meli P, Frova L, Pace M, Taruscio D. Neurofibromatosis type 1: a study based on Italian death certificates [abstract]. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):208-9.

Masocco M, Pompili M, Vichi M, Vanacore N, Lester D, Tatarelli R. Suicide and marital status in Italy. *Psychiatric quarterly.* 2008;79(4):275-85.

Matarrese P, Ciarlo L, Tinari A, Piacentini M, Malorni V. Xeno-cannibalism as an exacerbation of self-cannibalism: a possible fruitful survival strategy for cancer cells. *Current pharmaceutical design.* 2008;14(3):245-52.

Matarrese P, Manganelli V, Garofalo T, Tinari A, Gambardella L, Ndebele K, Khosravi-Far R, Sorice M, Degli Esposti M, Malorni V. Endosomal compartment contributes to the propagation of CD95/Fas-mediated signals in type II cells. *Biochemical journal.* 2008;413(3):467-78.

Mattei D, Salvatore G, Bruno M. Harmful algal blooms: new methods of control and management. *International journal of environment and health.* 2008;1(3):473-92.

Mattei E, Triventi M, Calcagnini G, Censi F, Kainz W, Mendoza G, Bassen HI, Bartolini P. Complexity of MRI induced heating on metallic leads: experimental measurements of 374 configurations. *Biomedical engineering online.* 2008;7:11.

Mattia G, Milazzo L, Vulcano F, Pascuccio M, Macioce G, Hassan JH, Giampaolo A. Long-term platelet production assessed in NOD/SCID mice injected with cord blood CED34+ cells, thrombopoietin-amplified in clinical grade serum-free culture. *Experimental hematology.* 2008;6(2):244-52.

Mattia M, Marzi S, Caccia B. La ricerca del piano di cura ottimale in IMRT e sue complessità. *Radiazioni, ricerca e applicazioni.* 2008;11(1):13-5.

Mattioli B, Straface E, Matarrese P, Quaranta MG, Giordani L, Malorni V, Viora M. Leptin as an immunological adjuvant: enhanced migratory and CD8+T cell stimulatory capacity of human dendritic cells exposed to leptin. *FASEB journal.* 2008;22(6):2012-22.

Mazzarella G, Binkin N, Perra A, Gruppo di coordinamento OKkio alla SALUTE. Obesità severa del bambino e fattori correlati. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(12):i-iii.

McEwen I, Mulloy B, Hellwig E, Kozerski L, Beyer T, Rodomonte A, Wanko R, Speiser JM. Determination of oversulphated chondroitin sulphate and dermatan sulphate in unfractionated heparin by 1H-NMR. *Pharmeuropa Bio.* 2008;1:31-9.

Meakins S, Fisher IST, Berghold C, Gerner-Smidt P, Tschäpe H, Cormican M, Luzzi I, Schneider F, Wannett W, Coia J, Echeita A, Threlfall JE, Enter-net participants. Antimicrobial drug resistance in human nontyphoidal Salmonella isolates in Europe 2000-2004: a report from the Enter-net International Surveillance Network. *Microbial drug resistance.* 2008;14(1).

Mele A, Tosti ME, Mariano A, Pizzuti R, Ferro A, Borrini B, Zotti C, Lopalco P, Curtale F, Balocchini E, Spada E, SEIEVA collaborating group. Acute hepatitis B 14 years after the implementation of the universal vaccination in Italy: areas of improvement and emerging challenges. *Clinical infectious diseases.* 2008;46(6):868-75.

Meloni F, Accapezzato D, Agresti C, Aloisi F, Ristori G, Salvetti M, Furlan R, Gianvito M, Barnaba V, Paroli M. Dendritic cells loaded with apoptotic oligodendrocytes as a source of myelin T-cell epitopes in multiple sclerosis. *Clinical immunology.* 2008;129(2):286-94.

Menegon M, Sannella AR, Majori G, Severini C. Detection of novel point mutations in the Plasmodium falciparum ATPase6 candidate gene for resistance to artemisinins. *Parasitology International.* 2008;57(2):233-5.

Menini S, Iacobini C, Ricci C, Scipioni A, Sansoni V, Mazzitelli G, Simonelli P, Cordone S, Serino M, Federici M, Pricci F, Pugliese G. Accelerated artheroscerosis in mice knockout for galectin-3 fed a high fat diet [abstract]. *Diabetologia.* 2008;51(Suppl. 1):s528.

Menini S, Iacobini C, Ricci C, Scipioni A, Sansoni V, Simonelli P, Frasheri A, Serino M, Federici M, Pricci F, Pugliese G. Aterosclerosi accelerata in topi knockout per galectina-3 mantenuti in dieta iperlipidica [abstract]. *Il diabete.* 2008;(1 Suppl 1):5.

Menniti Ippolito F, Mazzanti G, Vitalone A, Firenzuoli F, Santuccio C. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products: the case of propolis [proceedings]. *Drug safety.* 2008;31(5):419-23.

Menon V, De Bernardis F, Calderone RA, Chauhan N. Transcriptional profiling of the Candida albicans Ssk1p receiver domain point mutants and their virulence. *FEMS yeast research.* 2008;8(5):756-63.

Mercatelli N, Coppola V, Bonci D, Miele F, Costantini A, Guadagnoli M, Bonanno E, Muto G, Vanni Frajese G, De Maria R, Giusto Spagnoli L, Farace MG, Ciafrè SA. The inhibition of the highly expressed Mir-221 and Mir-222 impairs the growth of prostate carcinoma xenografts in mice. *PLoS ONE.* 2008;3(12):e4029.

Meschini S, Condello M, Calcabrini A, Marra M, Formisano G, Lista P, De Milito A, Federici E, Arancia G. The plant alkaloid voacamine induces apoptosis-independent autophagic cell death on both sensitive and multidrug resistant human osteosarcoma cells. *Autophagy.* 2008;4(8):1020-33.

Meschini S, Condello M, Calcabrini A, Marra M, Formisano G, Lista P, Federici E, Arancia G. The plant alkaloid voacamine induces autophagy and chemosensitizing effect on multidrug resistant tumor cells [abstract]. *Cytometry Part A.* 2008;73A:65-6.

Mezzatesta ML, Trovato G, Gona F, Nicolosi V, Nicolosi D, Carattoli A, Fadda G, Nicoletti G, Stefani S. In vitro activity of tigecycline and comparators against carbapenem-susceptible and resistant Acinetobacter baumannii isolated from severe infections in Italy. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials.* 2008;7(1):4.

Migliaccio AR, Martelli F, Verrucci M, Migliaccio G, Vannucchi AM, Ni H, Xu M, Jiang Y, Nakamoto B, Papayannopoulou T, Hoffman R. Altered SDF-1/CXCR4 axis in patients with primary myelofibrosis and in the Gata 1low mouse model of the disease. *Experimental hematology.* 2008;36(2):158-71.

Migliorati G, Prencipe V, Ripani A, Di Francesco C, Casaccia C, Crudeli S, Ferri N, Giovannini A, Marconi MM, Marfoglia C, Melai V, Savini G, Scortichini G, Semprini P, Ruggeri FM. Gastroenteritis outbreak at holiday resort, central Italy. *Emerging infectious diseases.* 2008;14(3):474-8.

Minetti M, Leto TL, Malorni V. Radical generation and alterations of erythrocyte integrity as bioindicators of diagnostic or prognostic value in COPD? *Antioxidants & redox signaling.* 2008;10(4):829-36.

Minetti M, Pietraforte D, Straface E, Metere A, Matarrese P, Malorni V. Red blood cells as a model to differentiate between direct and indirect oxidation pathways of peroxynitrite. *Methods in enzymology.* 2008;440:253-72.

Miniero R, Carere C, De Felip E, Iacovella N, Rodrigues De Melo N, Alleva E, di Domenico A. The use of common swift (Apus apus), an aerial feeder bird, as a bioindicator of persistent organic microcontaminants. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(02):187-94.

Mirra M. Impiego delle mappe concettuali per la definizione e analisi delle specifiche informatiche nell'ambito di studi clinici. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(11):16-9.

Mladenova Z, Korsun N, Geonova T, Di Bartolo I, Fiore L, Ruggeri FM, The Norovirus Study Group. Prevalence and Molecular Epidemiology of Noroviruses Detected in Outbreak and Sporadic Cases of Acute Gastroenteritis in Bulgaria. *Journal of medical virology.* 2008;81(12):2161-8.

Modonesi C, Farina L, Licata I, Germano R, Zbilut JP, Giuliani A. A contemporary pathology of science. Commentary. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(03):211-3.

Molinari A, Bombelli C, Mannino S, Stringaro A, Toccacieli L, Calcabrini A, Colone M, Bozzuto G, Mangiola A, Maira G, Luciani P, Mancini G, Arancia G. A new transfection strategy in the photodynamic therapy of malignant gliomas [abstract]. *Cytometry Part A.* 2008;(73A):66.

Molinari P, Casella I, Costa T. Functional complementation of high efficiency resonance energy transfer. A new tool for the study of protein binding interactions in living cells. *Biochemical journal.* 2008;409(1):251-61.

Mondello F, Girolamo A, Scaturro M, Fontana S, Pinci F, Ricci ML. Attività in vitro dell'olio essenziale di Melaleuca Alternifolia Cheel (Tea Tree Oil) in fase liquida e gassosa nei confronti di Legionella Pneumophila [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2008;45.

Morace G, Kusov YY, Dzagurov G, Beneduce F, Gauss-Müller V. The unique role of domain 2A of the hepatitis A virus precursor polypeptide P1-2A in viral morphogenesis. *Journal of biochemistry and molecular biology.* 2008;41(9):678-83.

Moran NE, Gainotti S, Petrini C. From compulsory to voluntary immunisation: Italy's National Vaccination Plan (2005-7) and the ethical and organisational challenges facing public health policy-makers across Europe. *Journal of medical ethics.* 2008;34(9):669-74.

Mordini E, Gainotti S, Petrini C. Ethical implications of an emerging discipline: biometrics. *European science editing.* 2008;34(3):66-9.

Morello M, Canini A, Mattioli P, Sorge R, Alimonti A, Bocca B, Forte G, Martorana A, Bernardi G, Sancesario G. Sub-cellular localization of manganese in the basal ganglia of normal and manganese-treated rats. An electron spectroscopy imaging and electron energy-loss spectroscopy study. *Neurotoxicology.* 2008;29(1):60-72.

Moresco RM, Lavazza T, Belloli S, Lecchi M, Pezzola A, Todde S, Matarrese M, Carpinelli A, Turolla E, Zimarino V, Popoli P, Malgaroli A, Fazio F. Quinolinic acid induced neurodegeneration in the striatum: a combined in vivo and in vitro analysis of receptor changes and microglial activation. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2008;35(4):704-15.

Morini L, Marchei E, Pellegrini M, Groppi A, Stramesi C, Vagnarelli F, Garcia-Algar O, Pacifici R, Pichini S. Liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection for the measurement of ethyl glucuronide and ethyl sulfate in meconium: new biomarkers of gestational ethanol exposure?. *Therapeutic drug monitoring.* 2008;30(6):725-32.

Morisco F, Pagliaro L, Caporaso N, Bianco E, Sagliocca L, Fargion S, Smedile A, Salvagnini M, Mele A. Consensus recommendations for managing asymptomatic persistent non-virus non-alcohol related elevation of aminotransferase levels suggestions for diagnostic procedures and monitoring. *Digestive and liver disease.* 2008;40(7):585-98.

Mosca M, Boniglia C, Carratù B, Giammarioli S, Nera V, Sanzini E. Determination of a-amylase inhibitor activity of phaseolamin from kidney bean (Phaseolus vulgaris) in dietary supplements by HPAEC-PAD. *Analytica chimica acta.* 2008;617(1-2):192-5.

Mosconi P, Colombo C, Satolli R, Donati S, Mele A, Liberati A. Quando usare la terapia ormonale sostitutiva e cosa devono sapere le donne. *Ricerca e pratica.* 2008;24(5):209-20.

Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Micolajczyk R, Massari M, Salmaso S, Scalia Tomba G, Wallinga J, Heijne J, Sadkowska-Todys M, Rosinska M, Edmunds WJ. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS medicine.* 2008;5(3):e74.

Mozzetta A, Antinone V, Alfani S, Neri P, Foglio Bonda PG, Pasquini P, Puddu P, Picardi A. Mental health in patients with systemic sclerosis: a controlled investigation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2008;22(3):336-40.

Mugnai MA, Margheri MC, Sili C, Turicchia S, Soldati E, Maffettone E, Funari E, Scardala S, Di Brizio M, Ventura S. The cyanobacterial community of Lake Trasimeno. *Algological studies.* 2008;128(1):37-64.

Mukaratirwa S, Dzoma BM, Matenga E, Ruziwa SD, Sacchi L, Pozio E. Experimental infections of baboons (Papio spp.) and vervet monkeys (Cercopithecus aethiops) with Trichinella zimbabwensis and successful treatment with ivermectin. *Onderstepoort journal of veterinary research.* 2008;75:181-8.

Muscillo M, Pourshaban M, Iaconelli M, Fontana S, Di Grazia A, Manzara S, Fadda G, Santangelo R, La Rosa G. Detection and quantification of human adenoviruses in surface waters by nested PCR, TaqMan real-time PCR and cell culture assays. *Water, air, and soil pollution.* 2008;191(1-4):83-93.

Musmeci L, Bellino M, Binetti R, Ceccarelli F, Costamagna FM, D'Angiolini A, Fabri A, Falleni F, Ferri M, Piccardi A, Roazzi P, Trucchi D, Marcello I. The ISS reclamation data bank. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(01):75-80.

Mustazza C, Borioni A, Sestili I, Sbraccia M, Rodomonte A, Del Giudice MR. Synthesis and pharmacological evaluation of 1,2-dihydrospiro[isoquinoline-4(3H)-,4'-piperidin]-3-ones as nociceptin receptor agonists. *Journal of medicinal chemistry.* 2008;51(4):1058-62.

Nanni Costa A, Grossi P, Gianelli Castiglione A, Grigioni WF. Quality and safety in the Italian donor evaluation process. *Transplantation.* 2008;85(8S):S52-S56.

Nanni Costa A, Grossi P, Porta E, Venettoni S, Fehily D. Measures taken to reduce the risk of West Nile Virus transmission by transplantation in Italy. *Eurosurveillance.* 2008;13(42):19009.

Napolitani F, De Castro P. Our culture is changing rapidly, and so is the culture of science editing. *European science editing.* 2008;34(1):9-10.

Napolitani F. Towards a new information space - innovations and renovations [proceedings]. *European science editing.* 2008;34(4):109.

Napolitano M, Cantafora A, Bravo E. Influence of LDL and activation status on macrophage cholesterol accumulation [abstract]. *Nutrition metabolism and cardiovascular diseases.* 2008;18(Suppl 1):S52.

Newman WG, Clayton-Smith J, Metcalfe K, Cole R, Tartaglia M, Brancati F, Morara S, Novelli A, Liu X, Siminovitch KA, Mundlos S, Tassabehji M, Black GCM. Geroderma osteodysplastica maps to a 4Mb locus on chromosome 1q24. *American journal of medical genetics.* 2008;146A(23):3034-7.

Nicastri E, Paglia MG, Severini C, Ghirga P, Bevilacqua N, Narciso P. Plasmodium falciparum multiple infections, disease severity and host characteristics in malaria affected travellers returning from Africa. *Travel medicine and infectious disease.* 2008;6(4):205-9.

Nicastri E, Palmisano L, Sarmati L, D'Ettorre G, Parisi SG, Andreotti M, Buonomini AR, Pirillo MF, Narciso P, Bellagamba R, Vullo V, Montano M, Di Perri G, Andreoni M. HIV-1 Residual viremia and proviral DNA in patients with suppressed plasma viral load (<400 HIV-RNA cp/ml) during different antiretroviral regimens. *Current HIV research.* 2008;6(3):261-6.

Nicoletti L, Ciccozzi M, Marchi A, Fiorentini C, Martucci P, D'Ancona F, Ciofi Degli Atti ML, Pompa MG, Rezza G, Ciufolini MG. Chikungunya and Dengue viruses in travelers [letter]. *Emerging infectious diseases.* 2008;14(1):177-8.

Nielsen S, Ruperto N, Gerloni V, Simonini G, Cortis E, Lepore L, Alpigiani MG, Zulian F, Corona F, Alessio M, Barcellona R, Gallizzi R, Rossi F, Magni-Manzoni S, Lombardini G, Filocamo G, Raschetti R, Martini A, Ravelli A, Italian Pediatric Rheumatology Study Group. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology.* 2008;26(4):688-92.

Nisticò L, Cotichini R, Lagalla G, Provinciali L, Logroscino G, Zoccolella S, Mandrioli J, Sola P, Monsurrò MR, Trojsi F, Mazzini L, Nasuelli N, Beghi E, Millul A, Cima V, Sorarù G, La Bella V, Spataro R, Bongioanni P, Rossi B, Giacomelli E, Inghilleri M, Antonini G, Bucci E, Pontieri E, Benincasa D, Chiò A, Vanacore N, Toccaceli V, Leone M. Evaluation of genetic and environmental factors in a cohort of twins with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) [abstract]. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):210.

Nobili M, Morbiducci U, Ponzini R, Del Gaudio C, Balducci A, Grigioni M, Montevecchi FM, Redaelli A. Numerical simulation of the dynamics of a bileaflet prosthetic heart valve using a fluid-structure interaction approach. *Journal of biomechanics.* 2008;41(11):2539-50.

Noble JE, Wang L, Cerasoli E, Knight AE, Porter RA, Gray E, Howe C, Hannes E, Corbisier P, Wang J, Wu L, Altieri I, Patriarca M, Hoffman A, Resch-Genger U, Ebert B, Voigt J, Shigeri Y, Vonsky MS, Konopelko LA, Gaigalas AK, Bailey MJA. An international comparability study to determine the sources of uncertainty associated with a non competitive sandwich fluorescent ELISA. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2008;46(7):1033-45.

Norelli S, El Daker S, D'Ostilio D, Mele F, Mancini F, Taglia F, Ruggieri A, Ciccozzi M, Cauda R, Ciervo A, Barreca ML, Pistello M, Bendinelli M, Savarino A. Response of feline immunodeficiency virus (FIV) to tipranavir may provide new clues for development of broad-based inhibitors of retroviral proteases acting on drug-resistant HIV-1. *Current HIV research.* 2008;6(4):306-17.

Notariello M, Goffredo R, Biancardi E, Zoccolella S, Vanacore N, Rinaldi G, Trevisano M, Specchio LM. Preliminary results from an observational study on the incidence of early-onset poststroke epileptic seizures [abstract]. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):210.

Nuccetelli C, Risica S. Thorium series in the environment: measurement, dose assessment and regulation. *Applied radiation and isotopes.* 2008;66(11):1657-60.

Nusca A, D'Alessandro D, Funari E. Indicatori di qualità microbiologica delle acque: problemi e prospettive. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità.* 2008;20:531-44.

Ognibene E, Adriani W, Caprioli A, Ghirardi O, Ali SF, Aloe L, Laviola G. The effect of early maternal separation on brain derived neurotrophic factor and monoamine levels in adult heterozygous reeler mice. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry.* 2008;32(5):1269-76.

Ognibene E, Bovicelli P, Adriani W, Saso L, Laviola G. Behavioral effects of 6-bromoflavanone and 5-methoxy-6,8-dibromoflavanone as anxiolytic compounds. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry.* 2008;32(1):128-34.

Olivieri A, Silvestrini F, Sanchez M, Alano P. A 140-bp AT-rich sequence mediates positive and negative transcriptional control of a Plasmodium falciparum developmentally regulated promoter. *International journal for parasitology.* 2008;38(3-4):299-312.

Onori S, Boniglia C, Bortolin E. Il ruolo e l'attività dell'ISS nell'ambito dell'identificazione degli alimenti irradiati [abstract]. *Radiazioni, ricerca e applicazioni.* 2008;11(1):14.

Onori S, De Coste V, Fattibene P, La Civita S. Native and short-life signals in dentine EPR spectrum. *Radiation measurements.* 2008;43:831-6.

Orlando G, Mastrantonio P, D'Angelo M, Bonanni L, Di Cocco P, Greco S, Tabilio A, Famulari A, Pisani F. Unusual saprophytic bacterial infection as emerging opportunistic pathogens in kidney transplantations [letter]. *Nephrology dialysis transplantation.* 2008;23(2):776.

Orlando G, Pisani F, Mastrantonio P, Bonanni L, Di Cocco P, D'Angelo M, Tabilio A, Famulari A. Eubacterium plautii infection in a kidney transplant recipient: a noteworthy case of pleural effusion and fever. *Clinical transplantation.* 2008;22(4):520-4.

Orsi C, Rielli R, Donfrancesco C, Palmieri L, De Sanctis Caiola P, Dima F, Dematté L, Laurendi G, De Rosa M, Addis A, Giampaoli S. A sustainable community action for cardiovascular prevention: the CUORE Project experience [abstract]. *Circulation.* 2008;117(11):e276.

Ortiz-Ferron G, Yerbes R, Eramo A, Lopez-Pérez AI, De Maria R, Lopez-Rivas A. Roscovitine sensitizes breast cancer cells to TRAIL-induced apoptosis through a pleiotropic mechanism. *Cell research.* 2008;18(6):664-76.

Ortona E, Margutti P, Matarrese P, Franconi F, Malorni V. Redox state, cell death and autoimmune diseases: a gender perspective. *Autoimmunity reviews.* 2008;7(7):579-84.

Pacello F, Ceci P, Ammendola S, Pasquali P, Chiancone E, Battistoni A. Periplasmic Cu,Zn superoxide dismutase and cytoplasmic Dps concur in protecting Salmonella enterica serovar Typhimurium from extracellular reactive oxygen species. *Biochimica et biophysica acta-general subjects.* 2008;1780(2):226-32.

Pagliano P, Costantini S, Gradoni L, Faella FS, Spasiano A, Mascarella G, Prossomariti L, Fusco U, Ricchi P. Case report: distinguishing visceral leishmaniasis from intolerance to pegylated interferon-a in a thalassemic splenoctomized patient treated for chronic hepatitis C. *American journal of tropical medicine and hygiene.* 2008;79(01):9-11.

Palazzo R, Spensieri F, Massari M, Fedele G, Frasca L, Carrara S, Goletti D, Ausiello CM. Use of whole-blood samples in in-house bulk and single-cell antigen-specific gamma interferon assays for surveillance of Mycobacterium tuberculosis infections. *Clinical and vaccine immunology.* 2008;15(2):327-37.

Palleschi S, De Angelis S, Rossi B, Diana L, Papa V, Severini G, Splendiani G. Homocysteinemia correlates with plasma thiol redox status in patients with end-stage renal disease. *Nephron. Clinical practice.* 2008;108(2):c106-c112.

Pallini R, Ricci-Vitiani L, Banna GL, Signore M, Lombardi DG, Todaro M, Stassi G, Martini M, Maira G, Larocca LM, De Maria R. Cancer stem cell analysis and clinical outcome in patients with glioblastoma multiforme. *Clinical cancer research.* 2008;14(24):8205-12.

Palma C, Iona E, Giannoni F, Pardini M, Brunori L, Fattorini L, Del Giudice G, Cassone A. The LTK63 adjuvant improves protection conferred by Ag85B DNA-protein prime-boosting vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection by dampening IFN-y response. *Vaccine.* 2008;26(33):4237-43.

Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Modeling the decline in coronary heart disease deaths in Italy, 1980-2000: assessing contributions from risk factors and treatments [abstract]. *Circulation.* 2008.

Palmieri L, Donfrancesco C, Panico S, Vanuzzo D, Pilotto L, Cesana G, Ferrario M, Mattiello A, Sega R, Stamler J. Favourable cardioascular risk profile and 10-year cardiovascular disease incidence in women and men: results from the CUORE Project [abstract]. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation.* 2008;15(Suppl. 1).

Palmieri L, Vanuzzo D, Spolaore P, Barchielli A, de Campora E, Pilotto L, Brocco S, Dima F, D'Argenio P, Giampaoli S. The Italian register of cardiovascular disease: attack rates changes between 1998 and 2003 [abstract]. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation.* 2008;15(Suppl 1).

Palmisano L, Giuliano M, Chiarotti F, Zanchetta M, Andreotti M, Pirillo MF, Riva E, Antonelli G, De Rossi A, Vella S. Modifications of HIV-1 DNA and provirus-infected cells during 24 months of intermittent higly active antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 2008;48(1):68-71.

Palumbo G, Mattarei M, Vichi M, Salvaterra L, Tomasi M, Leoncini L, Mercurio A, Morosini P. Disturbi mentali gravi: un'indagine nella popolazione di una zona montana del Trentino. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(12):11-5.

Palumbo MC, Farina L, De Santis A, Giuliani A, Colosimo A, Morelli G, Ruberti I. Collective behavior in gene regulation: Post transcriptional regulation and temporal compartmentalization of cellular cycles. *FEBS journal.* 2008;275(10):2364-71.

Panei P, Knellwolf AL, Bonati M, Masi G, Zuddas A, Costantino A, Arcieri R, Costabile E. Psycotropic drug used for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in Italian children and adolescent population [abstract]. *Drug safety.* 2008;31(10):893.

Panico S, Palmieri L, Donfrancesco C, Vanuzzo D, Chiodini P, Cesana G, Ferrario M, Mattiello A, Pilotto L, Sega R, Giampaoli S, Stamler J. Preventive potential of body mass reduction to lower cardiovascular risk: the Italian Progetto CUORE study. *Preventive medicine.* 2008;47(1):53-60.

Pantosti A, Del Grosso MFR, Cassone A. Convegno Prima giornata europea degli antibiotici. Per un uso consapevole degli antibiotici. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(11):20-1.

Panusa A, Gagliardi L. Counterfeit homeopathic medicinal products: syrups. A simple and rapid LC-ESI-MS method to detect preservatives not declared in label. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.* 2008;47(4-5):786-9.

Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, Todarello O, Pellicani V, Santamato A, Scapicchio P, Maggi S, Scafato EP, Gandin C, Capurso A, Solfrizzi V, Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Depressive symptoms, vascular risk factors and mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders.* 2008;25(4):336-46.

Paoletti L, Bruni BM, Arrizza L, Mazziotti Tagliani S, Pacella A. A micro-analytical SEM-EDS method applied to the quantitative chemical compositions of fibrous amphiboles. *Periodico di mineralogia.* 2008;77(2):63-73.

Paradisi S, Matteucci A, Fabrizi C, Denti M, Abeti R, Breit SN, Malchiodi Albedi F, Mazzanti M. Blockade of chloride intracellular ion channel 1 stimulates Aß phagocytosis. *Journal of neuroscience research.* 2008;86(11):2488-98.

Pasetto R, Comba P, Pirastu R. Lung cancer mortality in a cohort of workers in a petrochemical plant: occupational or residential risk? *International journal of occupational and environmental health.* 2008;14:124-8.

Pasetto R, Saitta P, Bracci C. Sviluppo di un'indagine epidemiologica in un sito inquinato: il contributo imprevisto della sociologia e della medicina legale. *Epidemiologia e prevenzione.* 2008;32(6):325-8.

Pasquali P, Ammendola S, Pistoia C, Petrucci P, Tarantino M, Valente C, Marenzoni ML, Rotilio G, Battistoni A. Attenuated Salmonella enterica serovar Typhimurium lacking the ZnuABC transporter confers immune-based protection against challenge infections in mice. *Vaccine.* 2008;26(27-28):3421-6.

Patrizio M, Musumeci M, Stati T, Fecchi K, Mattei E, Catalano L, Marano G. Propranolol promotes Egr1 gene expression in cardiomyocytes via ß-adrenoceptors. *European journal of pharmacology.* 2008;587(1-3):85-9.

Patrizio M, Vago V, Musumeci M, Fecchi K, Sposi NM, Mattei E, Catalano L, Stati T, Marano G. cAMP-mediated ß-adrenergic signaling negatively regulates Gq-coupled receptor-mediated fetal gene response in cardiomyocytes. *Journal of molecular and cellular cardiology.* 2008;45(6):761-9.

Pecci R, Meleo D, Pacifici L, Bedini R. Microtomography characterization of scaffolds for bone regeneration [abstract]. *Tissue engineering. Part A.* 2008;4(5):880.

Penitente R, Nicolò C, Van den Elzen P, Di Sante G, Agrati C, Aloisi F, Sercarz Eli E, Ria F. Administration of PLP139–151 primes T cells distinct from those spontaneously responsive in vitro to this antigen. *Journal of immunology.* 2008;180(10):6611-22.

Perego GB, Valsecchi S, Censi F, Schreuder JJ, Padeletti L. Coherent Averaging Improves the Evaluation of Left Ventricular Dyssynchrony by Conductance Catheter.. *Journal of clinical monitoring and computing.* 2008;22(6):435-43.

Pesenti-Gritti P, Spatola CAM, Fagnani C, Ogliari A, Patriarca V, Stazi MA, Battaglia M. The co-occurrence between internalizing and externalizing behaviors: a general population twin study. *European child & adolescent psychiatry.* 2008;17(2):82-92.

Petkova S, Mihov L, Vutova K, Tsenov I, La Rosa G, Pozio E. Epidemiological and clinical patterns of Trichinellosis in Bulgaria from 1995 to 2002 [letter]. *Parasite.* 2008;15(1):86-8.

Petrini C, Gainotti S. A personalist approach to public-health ethics. *Bulletin of the World Health Organization.* 2008;86(8):624-9.

Petrini C, Gainotti S. Ethics in translational research [letter]. *British medical journal.* 2008;337:a863.

Petrini C, Guidoni L, Vella S. Linee guida per i trattamenti dei dati personali nell'ambito di sperimentazioni cliniche di medicinali. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(11):3-6.

Petrini C. Aspetti etici e deontologici della relazione terapeutica con i soggetti incapaci [abstract]. *Giornale di neuropsicofarmacologia.* 2008;30(2-4):54.

Petrini C. Ethics in translational public health [letter]. *Journal of public health.* 2008;30(4):514-5.

Petrini C. From evidence based bioethics to evidence based social policies [letter]. *European journal of epidemiology.* 2008;23:75.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (aprile 2008). *Biologi Italiani.* 2008;14-26.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (dicembre 2007). *Biologi Italiani.* 2008;38(2):35-44.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (febbraio 2008). *Biologi Italiani.* 2008;38(4):30-44.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (gennaio 2008). *Biologi Italiani.* 2008;38(3):20-30.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (giugno 2008). *Biologi Italiani.* 2008;38(8):21-30.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (luglio - agosto 2008). *Biologi Italiani.* 2008;38(9):28-41.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (maggio 2008). *Biologi Italiani.* 2008;38(7):19-29.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (marzo 2008). *Biologi Italiani.* 2008;38(5):24-38.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (novembre 2007). *Biologi Italiani.* 2008;38(1):23-34.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (ottobre 2008). *Biologi Italiani.* 2008;38(11):30-7.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (settembre 2008). *Biologi Italiani.* 2008;38(10):37-47.

Picardi A, Battisti F, De Girolamo G, Morosini P, Norcio B, Bracco R, Biondi M. Symptom structure of acute mania: a factor study of the 24-item Brief Psychiatric Rating Scale in a national sample of patients hospitalized for a manic episode. *Journal of affective disorders.* 2008;108(1-2):183-9.

Piccinini V, Vulcano F, Palmieri S, Catalano L, Giampaolo A, Hassan JH. Sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (SMITT): anno 2005. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(01):11-5.

Piccinini V, Vulcano F, Palmieri S, Catalano L, Giampaolo A, Hassan JH. Sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione (SMITT): anno 2006. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(03):3-6.

Pichini S, Pellegrini M, Gareri J, Koren G, Garcia-Algar O, Vall O, Vagnarelli F, Zuccaro P, Marchei E. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry for fatty acid ethyl esters in meconium: assessment of prenatal exposure to alcohol in two European cohorts. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.* 2008;48(3):927-33.

Pichini S, Pujadas M, Marchei E, Pellegrini M, Fiz J, Pacifici R, Zuccaro P, Farré M, de La Torre R. Liquid chromatograph?□atmospheric pressure ionization electrospray mass spectrometry determination of hallucinogenic designer drug? in urine of consumers. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.* 2008;47(2):335-342.

Pietraforte D, Brambilla G, Camerini S, Scorza G, Peri L, Loizzo A, Crescenzi M, Minetti M. Formation of an adduct by clenbuterol, a ß-adrenoceptor agonist drug, and serum albumin in human saliva at the acidic pH of the stomach. Evidence for an aryl radical-based process. *Free radical biology and medicine.* 2008;45(2):124-35.

Pietrella D, Lupo P, Rachini A, Sandini S, Ciervo A, Perito S, Bistoni F, Vecchiarelli A. A Candida albicans mannoprotein deprived of its mannan moiety is efficiently taken up and processed by human dendritic cell and induces T-cell activation without stimulating proinflammatory citokine production. *Infection and immunity.* 2008;76(9):4359-67.

Pino A, Bocca B, Alimonti A. Esposizione dell'uomo ai metalli. Monitoraggio sulla salute. *Sicurezza sanitaria.* 2008;16(96):42-54.

Piras P, Binkin N, Perra A, Gruppo PASSI 2006. La depressione nella popolazione delle ASL partecipanti allo studio trasversale PASSI, 2006. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(01):iii-iv.

Pirzio LM, Pichierri P, Bignami M, Franchitto A. Werner syndrome helicase activity is essential in maintaining fragile site stability. *Journal of cell biology.* 2008;180(2):305-14.

Pisani G, Marino F, Cristiano K, Bisso GM, Mele C, Luciani F, Wirz M, Gentili G, External Quality Assessment Participants. External Quality Assessment for the detection of HCV RNA, HIV RNA and HBV DNA in plasma by nucleic acid amplification technology: a novel approach. *Vox sanguinis.* 2008;95(1):8-12.

Piscopo P, Bernardo A, Calamandrei G, Venerosi A, Valanzano A, Bianchi D, Confaloni A, Minghetti L. Altered expression of cyclooxygenase-2, presenilins and oxygen radical scavenging enzymes in a rat model of global perinatal asphyxia. *Experimental neurology.* 2008;209(1):192-8.

Piscopo P, Marcon G, Piras MR, Crestini A, Malvezzi Campeggi L, Deiana E, Cherchi R, Tanda F, Deplano A, Vanacore N, Tagliavini F, Pocchiari M, Giaccone G, Confaloni A. A novel PSEN2 mutation associated with a peculiar phenotype. *Neurology.* 2008;70(17):1549-54.

Piscopo P, Talarico G, Spadoni O, Malvezzi Campeggi L, Crestini A, Gasparini M, Vanacore N, Lenzi GL, Pocchiari M, Confaloni A, Bruno G. A novel Italian presenilin 2 mutation (S175C) [abstract]. *Alzheimer's & dementia.* 2008;4(4 Suppl 2):T595.

Pocchiari M, Ladogana A, Graziano S, Puopolo M. Creutzfeldt-Jakob disease: hopes for therapy. *European journal of neurology.* 2008;15(5):435-436.

Pocchiari M. Transmissible spongiform encephalopathies or prion diseases: research at the ISS. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(06):10-1.

Podo F, Iorio E. NMR-visible mobile lipids in cultured cells [proceedings]. *Magma.* 2008;21(Suppl. 1):6.

Pogna NE, Gazza L, Vincentini O, De Vincenzi M. Variation in noxiousness of different wheat species for celiac patients. *Journal of plant interactions.* 2008;3(1):57-67.

Poirel L, Figueiredo S, Cattoir V, Carattoli A, Nordmann P. Acinetobacter radioresistens as a silent source of carbapenem resistance for Acinetobacter spp. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2008;52(4):1252-6.

Polci ML, Petrucci TC. Array di proteine: tecnologie ed applicazioni cliniche. *Caleidoscopio.* 2008;221:43-57.

Poleggi A, Bizzarro A, Acciarri A, Antuono P, Bagnoli S, Cellini E, Dal Forno G, Giannattasio C, Lauria A, Matera MG, Nacmias B, Puopolo M, Seripa D, Sorbi S, Wekstein DR, Pocchiari M, Masullo C. Codon 129 polymorphism of prion protein gene in sporadic Alzheimer's disease. *European journal of neurology.* 2008;15(2):173-8.

Poltronieri E, De Castro P. Taking the first steps towards institutional open access. *Research information.* 2008;(36):14-5.

Pontrelli G, Boccia D, Di Renzi M, Massari M, Giugliano F, Pastore Celentano L, Taffon S, Genovese D, Di Pasquale S, Scalise F, Rapicetta M, Croci L, Salmaso S. Epidemiological and virological characterization of a large community-wide outbreak of hepatitis A in southern Italy. *Epidemiology and infection.* 2008;136(8):1027-34.

Popoli P, Blum D, Domenici MR, Burnouf S, Chern Y. A critical evaluation of adenosine A2A receptors as potentially "druggable" targets in Huntington's disease. *Current pharmaceutical design.* 2008;14(15):1500-11.

Pozio E, Bossù T. Zoonosi ittiche nell'Italia centrale. Il caso opisthorchiasi. *Alimenti & bevande: igiene, sicurezza, controlli.* 2008;10(10):37-42.

Pozio E, Rossi P. Guidelines for the identification and development of sampling methods and design of suitable protocols for monitoring of Trichinella infection in indicator species. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(02):200-4.

Pozio E. Infezioni parassitarie trasmesse con gli alimenti. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(09):16.

Pravatà G, Liumbruno GM, Pupella S, Catalano L, Piccinini V, Calteri D, Calizzani G, Grazzini G. Gli italiani, la medicina trasfusionale e la donazione di sangue [abstract]. *Blood transfusion.* 2008;6(1 Suppl):S109.

Preti A, Picardi A, Fioritti A, Cappiello V, Santone G, De Girolamo G, PROGRES Study Group. A comparison between former forensic and non-forensic patients living in psychiatric residential facilities: a national survey in Italy. *Journal of forensic psychiatry & psychology.* 2008;19(1):108-26.

Pricci F, Gaddini L, Villa M, Matteucci A, Mallozzi C, Di Stasi AMM, Malchiodi Albedi F, Petrucci TC. Activation of angiotensin II signalling pathways in high glucose-treated rat retinas [abstract]. *Diabetologia.* 2008;51(Suppl 1):S87.

Pricci F, Villa M, Gaddini L, Matteucci A, Mallozzi C, Di Stasi AMM, Malchiodi Albedi F, Petrucci TC. Attivazione del segnale intracellulare dell'angiotensina II in un modello sperimentale di colture tissutali retiniche esposte ad alto glucosio [abstract]. *Il Diabete.* 2008;1(Suppl 1):26.

Principe S, Maras B, Schininà ME, Pocchiari M, Cardone F. Unraveling the details of prion (con)formation(s): recent advances by mass spectrometry. *Current opinion in drug discovery development.* 2008;11(5):697-707.

Prischich F, De Rinaldis M, Bruno F, Egeo G, Santori C, Zappaterreno A, Fattouch J, Di Bonaventura C, Bada J, Russo G, Pizzuti A, Cardona F, Sa' a, Vullo V, Giallonardo A, D'Erasmo E, Pelliccia A, Vanacore N. High prevalence of epilepsy in a village in the Littoral province on Cameroon. *Epilepsy research.* 2008;82(2-3):200-10.

Profumo E, Buttari B, Tosti ME, Siracusano A, Ortona E, Margutti P, Capoano R, Salvati B, Riganò R. Association of intracellular pro- and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood with the clinical or ultrasound indications for carotid endarterectomy in patients with carotid atherosclerosis. *Clinical and experimental immunology.* 2008;152(1):120-6.

Pronio AM, Montesani C, Butteroni C, Vecchione S, Mumolo G, Vestri A, Vitolo D, Boirivant M. Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells. *Inflammatory bowel diseases.* 2008;14(5):662-8.

Puig C, Garcia-Algar O, Monleón Getino T, Pacifici R, Zuccaro P, Sunyer J, Figueroa C, Vall O, Pichini S. A longitudinal study of environmental tobacco smoke exposure in children: parental self reports versus age dependent biomarkers. *BMC public health.* 2008;8:47.

Puig C, Sunyer J, Garcia-Algar O, Muñoz L, Pacifici R, Pichini S, Vall O. Incidence and risk factors of lower respiratory tract illnesses during infancy in a Mediterranean birth cohort. *Acta Paediatrica.* 2008;97(10):1406-11.

Pulciani S, Di Lonardo A, Spurio A, Fagnani C. La tecnologia dei microarray. *Caleidoscopio.* 2008;221:21-30.

Putignani L, Possenti A, Cherchi S, Pozio E, Crisanti A, Spano F. The thrombospondin-related protein CpMIC1 (CpTSP8) belongs to the repertoire of micronemal proteins of Cryptosporidium parvum. *Molecular and biochemical parasitology.* 2008;157(1):98-101.

Putignani L, Russo C, Mancinelli L, Coltella L, Shehi E, Angelici MC, Signore F, Genco F, Adlerstein D, Meroni V, Menichella D. Design and set-up of two combined real-time quantitative FLAG PCR assays to detect Toxoplasma gondii in clinical specimens [abstract]. *Parassitologia.* 2008;50(Suppl 1-2):72.

Puzelli S, Di Trani L, Donatelli I. Potenziamento della rete Influnet per la sorveglianza virologica dell'influenza. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(12):3-9.

Quaglio G, Ramadani N, Pattaro C, Cami A, Dentico P, Volpe A, Pellizzer G, Berisha A, Smacchia C, Figliomeni M, Schinaia N, Rezza G, Putoto G. Prevalence and risk factors for viral hepatitis in the Kosovarian population: implications for health policy. *Journal of medical virology.* 2008;80(5):833-40.

Rainaldi G, Roco R, Indovina P, Ferrante A, Motta A, Indovina PL, Santini MT. Metabolomics using 1H-NMR of apoptosis and necrosis in leukemic HL60 leukemia cells: differences between the two types of cell death and independence from the stimulus of apoptosis used. *Radiation research.* 2008;169(2):170-80.

Raschetti R, Galeotti F, Izzicupo F, Gainotti S, Chattat R, Chiarotti F, Popoli P, Potenza RL, Tebano MT, Petrini C, Menniti Ippolito F, Vanacore N, Gruppo di Studio AdCare. AdCare clinical study. A long term, multicentre, double blind, randomized clinical trial on use of antipsychotics in patients with Alzheimer's disease [abstract]. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):211.

Rasoanaivo P, Palazzino G, Gallo FR, Multari G, Federici E, Nicoletti M. Madagascar, scrigno di biodiversità. *Erboristeria domani.* 2008;48-53.

Reichard MV, Torretti L, Snider TA, Garvon JM, Marucci G, Pozio E. Trichinella T6 and Trichinella nativa in Wolverines (Gulo gulo) from Nunavut, Canada. *Parasitology research.* 2008;103(3):657-61.

Rezza G. Commentary: Re-emergence of Chikungunya and other scourges: the role of globalization and climate change. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(04):315-8.

Ricceri L, De Filippis B, Laviola G. Mouse models of Rett syndrome: from behavioural phenotyping to preclinical evaluation of new therapeutic approaches. *Behavioural pharmacology.* 2008;19(5-6):501-17.

Ricci C, Menini S, Iacobini C, Scipioni A, Sansoni V, Cordone S, Di Pippo C, Pricci F, Pugliese G. Il deficit di Galectina-3 protegge dalla steatoepatite non alcoolica (NASH) indotta dalla dieta iperlipidica [abstract]. *Il diabete.* 2008;(1 Suppl 1):12.

Ricci Vitiani L, Pallini R, Larocca LM, Lombardi DG, Signore M, Pierconti F, Petrucci G, Montano N, Maira G, De Maria R. Mesenchymal differentiation of glioblastoma stem cells. *Cell death and differentiation.* 2008;15(9):1491-8.

Ricciardi C. Etica della prevenzione e modelli di causalità. *Sicurezza sanitaria.* 2008;16(95):54-67.

Ricciardi C. L'ecologia umana tra sistemi naturali e sistemi sociali: dalla suscettibilità alla vulnerabilità. *Antrocom, online journal of anthropology.* 2008.

Riccioni R, Senese M, Diverio D, Riti V, Mariani G, Boe A, Lo Coco F, Foà R, Peschle C, Sporn M, Testa U. Resistance of acute myeloid leukemic cells to the triterpenoid CDDO-Imidazolide is associated with low caspase-8 and FADD levels. *Leukemia research.* 2008;32(8):1244-58.

Ricci-Vitiani L, Pagliuca A, Palio E, Zeuner A, De Maria R. Colon cancer stem cells. *Gut.* 2008;57(4):538-48.

Ridolfi B, Genovese D, Argentini C, Maggiorella MT, Sernicola L, Buttò S, Titti F, Borsetti A, Ensoli B. Tat protein vaccination of cynomolgus macaques influences SHIV-89.6Pcy243 epitope variability. *Virus genes.* 2008;36(1):105-15.

Riordan MM, Weiss EP, Meyer TE, Ehsani AA, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Holloszy JO, Kovács SJ. The effects of caloric restriction- and exercise-induced weight loss on left ventricular diastolic function. *American journal of physiology-heart and circulatory physiology.* 2008;294:H1174-H1182.

Rivabene R, Carletti V, Piscopo A, Spadoni O, Crestini A, Confaloni A. Effect of Ca++ perturbation on presenilin gene regulation [abstract]. *Clinical neuropathology.* 2008;27(Jul-Aug):278.

Rivellese A, Giacco R, Annuzzi G, De Natale C, Patti L, Di Marino L, Minerva V, Costabile G, Santangelo C, Masella R, Riccardi G. Effects of monounsaturated vs. saturated fat on postprandial lipemia and adipose tissue lipases in type 2 diabetes. *Clinical Nutrition.* 2008;27(1):133-41.

Rizza P, Capone I, Urbani F, Montefiore E, Rapicetta M, Chionne P, Candido A, Tosti ME, Grimaldi M, Palazzini E, Viscomi G, Cursaro C, Margotti M, Scuteri A, Andreone P, Taylor E, Hygreen EA, Tough DF, Borrow P, Selleri M, Castilletti C, Capobianchi M, Belardelli F. Evaluation of the effects of human leukoyte IFN-a on the immune response to the HBV vaccine in health unvaccinated individuals. *Vaccine.* 2008;26(8):1038-49.

Rizzardini G, Fabiani M, Declich S, Clerici M. HIV and malaria: an immunologic perspective (letter). *HIV clinical trials.* 2008;9(2):137-9.

Rodomonte A, Antoniella E, Bertocchi P, Gaudiano MC, Manna L, Bartolomei M. Different crystal morphologies arising from different preparation methods of a same polymorphic form may result in different properties of the final materials. The case of diclofenac sodium trihydrate. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.* 2008;48(2):477-81.

Romania P, Lulli V, Pelosi E, Biffoni M, Peschle C, Marziali G. MicroRNA 155 modulates megakaryopoiesis at progenitor and precursor level by targeting Ets-1 and Meis1 transcription factors. *British journal of haematology.* 2008;143(4):570-80.

Romanini E, Torre M, Manno V, Baglio G, Conti S. Chirurgia protesica dell'anca: la mobilità interregionale. *Giornale italiano di ortopedia e traumatologia.* 2008;34:129-34.

Romi R, Di Luca M, Severini F, Toma L, Majori G. Linee guida per il controllo di Aedes albopictus e di altri Culicidi potenziali vettori di arbovirus in Italia. *Giornale italiano di medicina tropicale.* 2008;13(Suppl):1-41.

Rosato S, D'Errigo P, Badoni G, Fusco D, Perucci CA, Seccareccia F. Confronto tra l'uso di sistemi informativi correnti e database clinici nella valutazione delle performance cardiochirurgiche. *Giornale italiano di cardiologia.* 2008;9(Ago):569-78.

Rosenthal BM, La Rosa G, Zarlenga D, Dunams D, Chunyu Y, Mingyuan L, Pozio E. Human dispersal of Trichinella spiralis in domesticated pigs. *Infection, genetics and evolution.* 2008;8(6):799-805.

Rossetti A, Sizzi O, Chiarotti F, Florio G. Developments in techniques for laparoscopic myomectomy. *JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons.* 2008;11(1):34-40.

Rossi E, Bongiorno G, Ciolli E, Di Muccio T, Scalone A, Gramiccia M, Gradoni L, Maroli MN. Seasonal phenology, host-blood feeding preferences and natural Leishmania infection of Phlebotomus perniciosus (Diptera, Psychodidae) in a high-endemic focus of canine leishmaniasis in Rome province, Italy. *Acta tropica.* 2008;105:158-65.

Rossi P, Pozio E. Guidelines for the detection of Trichinella larvae at the slaughterhouse in a quality assurance system. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(02):195-9.

Rota MC, Caporali MG, Caleo GM, Mandarino G, Scaturro M, Ricci ML. La legionellosi in Italia nel 2006. Rapporto annuale. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(01):5-10.

Rota MC, Caporali MG, Caleo GM, Mandarino G, Scaturro M, Ricci ML. La legionellosi in Italia nel 2007. Rapporto annuale. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(10):11-7.

Rota MC, Massari M, Gabutti G, Guido M, De Donno A, Ciofi Degli Atti ML. Measles serological survey in the Italian population: interpretation of results using mixture model. *Vaccine.* 2008;26(34):4403-09.

Ruggiero E, Bona R, Muratori C, Federico MPM. Virological consequences of early events following the cell-cell contact between human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected CD4+ cells. *Journal of virology.* 2008;82(16):7773-89.

Sabelli R, Iorio E, De Martino A, Podo F, Ricci A, Viticchiè G, Rotilio G, Paci M, Melino S. Rhodanese-thioredoxin system and allyl sulfur compounds. Implications in apoptosis induction. *FEBS journal.* 2008;275(15):3884-99.

Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, Imparato M, Almasio PL, Italian Hospital Collaborating Group. Chronic hepatitis B in Italy: new features of an old disease-approaching the universal prevalence of hepatitis B antigen-negative cases and the eradication of hepatitis D infection. *Clinical infectious diseases.* 2008;46(1):110-3.

Sagone A, Quaglione R, Castro A, Censi F, Calcagnini G, Mattei E, Triventi M, Bartolini P. Temporal distribution of atrial fibrillation onset: outcome from the Burden II study [abstract]. *Giornale italiano di aritmologia e cardiostimolazione.* 2008;11(4):17.

Salemi M, De Oliveira T, Ciccozzi M, Rezza G, Goodenow MM. High-resolution molecular epidemiology and evolutionary history of HIV-1 subtypes in Albania. *PLoS ONE.* 2008;3(1):e1390.

Salemi M, Goodenow MM, Montieri S, De Oliveira T, Santoro MM, Beshkov D, Alexiev I, Elenkov I, Yakimova T, Varleva T, Rezza G, Ciccozzi M. The HIV type 1 epidemic in Bulgaria involves multiple subtypes and is sustained by continuous viral inflow from west and east European countries. *AIDS research and human retroviruses.* 2008;24(6):771-9.

Salmaso S. Vaccinazioni ed epidemiologia. Le peculiarità dei vaccini ed il ruolo dell'epidemiologia. *Aboutpharma.* 2008;(61):47-8.

Salvati S, Natali F, Attorri L, Di Benedetto R, Leonardi F, Di Biase A, Ferri F, Fortuna S, Lorenzini P, Sanchez M, Ricceri L, Vitelli L. Eicosapentaenoic acid stimulates the expression of myelin proteins in rat brain. *Journal of neuroscience research.* 2008;86(4):776-84.

Salvatore M, Falbo V, Floridia G, Marra M, Censi F, Tosto F, Taruscio D. I controlli esterni di qualità per i test genetici: attività dell'Istituto Superiore di Sanità. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;97-8.

Salvatore M, Lorenzetti S, Maranghi F, Mantovani A, Taruscio D. Molecular link(s) between hepatoblastoma pathogenesis and exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate: a hypothesis. *Folia medica.* 2008;L(4):17-23.

Salvioli RM, Ricci Vitiani L, Tatti M, Scarpa S, De Maria R, Vaccaro AM. The secretion and maturation of prosaposin and procathepsin D are blocked in embryonic neural progenitor cells. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research.* 2008;1783(8):1480-9.

Sannella AR, Casini A, Gabbiani C, Messori L, Bilia AR, Vincieri FF, Majori G, Severini C. New uses for old drugs. Auranofin, a clinically established antiarthritic metallodrug, exhibits potent antimalarial effects in vitro: Mechanistic and pharmacological implications. *FEBS letters.* 2008;582(6):844-7.

Sant M, Allemani C, De Angelis R, Carbone A, de SanJosè S, Gianni AM, Giraldo P, Marchesi F, Marcos-Gragera R, Martos-Jiménez C, Maynadié M, Raphael M, Berrino F, EUROCARE-3 Working Group. Influence of morphology on survival for non-Hodgkin lymphoma in Europe and the United States. *European journal of cancer.* 2008;44(4):579-87.

Santarsiero A, Fuselli S. Indoor and outdoor air carbonyl compounds correlation elucidated by principal component anlysis. *Environmental research.* 2008;106(2):139-47.

Santilio A. Limiti massimi di residui di fitofarmaci: procedure adottate per la valutazione del rischio per il consumatore. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(11):12-5.

Sardanelli F, Fausto A, Podo F. MR spectroscopy of the breast. *La radiologia medica.* 2008;113(1):56-64.

Sardanelli F, Giuseppetti GM, Canavese G, Cataliotti L, Corcione S, Cossu E, Podo F. Indications for breast magnetic resonance imaging. Consensus document "Attualità in senologia", Florence 2007. *La radiologia medica.* 2008;113(8):1085-95.

Scafato EP, Galluzzo L, Gandin C, Ghirini S, Baldereschi M, Capurso A, Maggi S, Farchi G, ILSA Working Group. Marital and cohabitation status as predictors of mortality: a ten-year follow-up of an Italian elderly cohort. *Social science and medicine.* 2008;67(9):1456-64.

Scafato EP, Galluzzo L, Gandin C, Martire S, Ghirini S. Il rischio alcol-correlato in Italia: definizioni ed indicatori. *Alcologia.* 2008;1(Feb):28-42.

Scafato EP. Alcol: epidemiologia e prevenzione in una prospettiva evidence-based di tutela della salute. *ADI magazine.* 2008;4(12):497-9.

Scafato EP. Alcol: l'epidemiologia e i consumi in una prospettiva di salute pubblica. *Internal and emergency medicine.* 2008;3(Suppl):S131-S133.

Scafato EP. La programmazione delle attività della SIA nel quadriennio 2008-2012. *Alcologia.* 2008;(2):80-5.

Scapecchi S, Nesi M, Matucci R, Bellucci C, Buccioni M, Dei S, Guandalini L, Manetti D, Martini E, Marucci G, Romanelli MN, Teodori E, Cirilli R. Synthesis and pharmacological characterization of chiral pyrrolidinylfuran derivatives: the discovery of new functionally selective muscarinic agonists. *Journal of medicinal chemistry.* 2008;51(13):3905-12.

Scaravelli G. Situazione delle tecniche di riproduzione assistita in Italia. *Rivista di ginecologia consultoriale.* 2008;20(3-4):89-99.

Scattareggia marchese s, Baratta S, Cingolani P, Fadda A, Giacomozzi C, Macellari V, Magni R, Magnino F, Salleras EO, Paolizzi M, Rogante M. Technical assessment of the Hellodoc service. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(02):135-44.

Scattoni ML, Gandhy SU, Ricceri L, Crawley JN. Unusual repertoire of vocalizations in the BTBR T+tf/J mouse model of autism. *PLoS ONE.* 2008;3(8):e3067.

Scattoni ML, McFarlane HG, Zhodzishsky V, Caldwell HK, Young WS, Ricceri L, Crawley JN. Reduced ultrasonic vocalizations in vasopressin 1b knockout mice. *Behavioural brain research.* 2008;187(2):371-8.

Scavia G, Staffolani M, Fisichella S, Striano G, Colletta S, Ferri G, Escher M, Minelli F, Caprioli A. Enteroaggregative Escherichia coli associated with a foodborne outbreak of gastroenteritis. *Journal of medical microbiology.* 2008;57(9):1141-6.

Schepers K, Swart E, van Heijst J, Gerlach C, Castrucci MR, Sie D, Heimerikx M, Velds A, Kerkhoven R, Arens R, Schumacher TNM. Dissecting T cell lineage relationships by cellular barcoding. *Journal of experimental medicine.* 2008;205(10):2309-18.

Schönian G, Mauricio I, Gramiccia M, Cañavate C, Boelaert M, Dujardin J. Leishmaniases in the Mediterranean in the era of molecular epidemiology. *Trends in parasitology.* 2008;24(3):135-42.

Sciandra F, Morlacchi S, Allamand V, De Benedetti G, Macchia G, Petrucci TC, Bozzi M, Brancaccio A. First molecular characterization and immunolocalization of keratoepithelin in adult human skeletal muscle. *Matrix biology.* 2008;27(4):360-70.

Scottà C, Garbuglia AR, Ruggeri L, Spada E, Laurenti L, Perrone MP, Girelli G, Mele A, Capobianchi MR, Folgori A, Nicosia A, del Porto P, Piccolella E, Acute Hepatitis C Italian Study Group. Influence of

specific CD4+ T cells and antibodies on evolution of hypervariable region 1 during acute HCV infection. *Journal of hepatology.* 2008;48(2):216-28.

Seccareccia F, D'Errigo P, Rosato S, Maraschini A, Badoni G, Perucci CA, Fusco D, Colais P, D'Ovidio M, Barone AP, Gruppo di ricerca del Progetto Mattoni del SSN--Misura dell'Outcome, Gruppo di ricerca dello studio IN-ACS Outcome - Italian Network on Acute Coronary Syndromes, Gruppo di ricerca dello studio OSCAR, Gruppo di ricerca dello studio RISC, Gruppo di ricerca dello studio Mattone Outcome-BYPASS. Le sperimentazioni dell'area cardiovascolare del progetto Mattoni del SSN-Misura dell'Outcome: risultati preliminari. *Giornale italiano di cardiologia.* 2008;9(12 Suppl 2):5S-102S.

Serafini B, Magliozzi R, Rosicarelli B, Reynolds R, Zheng TS, Aloisi F. Expression of TWEAK and its receptor Fn14 in the multiple sclerosis brain: implications for inflammatory tissue injury. *Journal of neuropathology and experimental neurology.* 2008;67(12):1137-48.

Serra Moreno J, Panero S, Artico M, Filippini P. Synthesis and characterization of new electroactive polypyrrole-chondroitin sulphate A substrates. *Bioelectrochemistry.* 2008;72(1):3-9.

Settimi L, Davanzo F, Marcello I, Roazzi P, Binetti R. Implementazione di una nuova progettualità per la sorveglianza delle esposizioni pericolose. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(04):3-8.

Settimi L, Spinelli A, Lauria L, Miceli G, Pupp N, Angotzi G, Fedi A, Donati S, Miligi L, John O, Figà Talamanca I. Spontaneous abortion and maternal work in greenhouses. *American journal of industrial medicine.* 2008;51(4):290-5.

Seyler T, Rizzo C, Finarelli AC, Po C, Alessio P, Sambri V, Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S. Autochthonous Chikungunya virus transmission may have occurred in Bologna, Italy, during the Summer 2007 outbreak. *Eurosurveillance.* 2008;13(3):8015.

Sgarbanti M, Remoli AL, Marsili G, Ridolfi B, Borsetti A, Perrotti E, Orsatti R, Ilari R, Sernicola L, Stellacci E, Ensoli B, Battistini A. IRF-1 is required for full NF-kB transcriptional activity at the human immunodeficiency virus type 1 long terminal repeat enhancer. *Journal of virology.* 2008;82(7):3632-41.

Silano M, Di Benedetto R, Maialetti F, De Vincenzi A, Calcaterra R, Trecca A, De Vincenzi M. A 10-residue peptide from durum wheat promotes a shift from a Th1-type response towards a Th2-type response in celiac disease. *American journal of clinical nutrition.* 2008;87(2):415-23.

Silano M, Volta U, De Vincenzi A, Dessì MR, De Vincenzi M, Collaborating Centers of the Italian Registry of the Complications of Coeliac Disease. Effect of gluten free diet on the risk of enteropathy-associated T-cell lymphoma in celiac disease. *Digestive diseases and sciences.* 2008;53(4):972-6.

Simonato L, Baldi I, Balzi D, Barchielli A, Battistella G, Canova C, Cesaroni G, Corrao G, Collini F, Conti S, Costa G, Demaria M, Fornari C, Faustini A, Galassi C, Gnavi R, Inio A, Madotto F, Migliore E, Minelli G, Pellizzari M, Protti M, Romanelli A, Russo A, Saugo M, Tancioni V, Tessari R, Vianello A, Vigotti MA. Obiettivi, strumenti e metodi per un utilizzo epidemiologico di archivi sanitari elettronici correnti in diverse aree italiane. *Epidemiologia e prevenzione.* 2008;32(3 Suppl):5-14.

Simonetti A, Gigli A, Capocaccia R, Mariotto AB. Estimating complete prevalence of cancers diagnosed in childhood. *Statistics in medicine.* 2008;27(7):990-1007.

Siracusano A, Margutti P, Delunardo F, Profumo E, Riganò R, Buttari B, Teggi A, Ortona E. Molecular cross-talk in host-parasite relationships: the intriguing immunomodulatory role of Echinococcus antigen B in cystic echinococcosis. *International journal for parasitology.* 2008;38(12):1371-6.

Siracusano A, Riganò R, Ortona E, Profumo E, Margutti P, Buttari B, Delunardo F, Teggi A. Immunomodulatory mechanisms during Echinococcus granulosus infection. *Experimental parasitology.* 2008;119(4):483-9.

Slifer K, Amarian M, Auerbach L, Averett T, Berthot J, Bertin P, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. ^{3}He Spin-Dependent cross sections and sum rules. *Physical review letters.* 2008;101(2):022303.

Sorrentino A, Chang-Gong L, Addario A, Peschle C, Scambia G, Ferlini C. Role of microRNAs in drug-resistant ovarian cancer cells. *Gynecologic oncology.* 2008;111(3):478-86.

Sorrentino A, Ferracin M, Castelli G, Biffoni M, Tomaselli G, Baiocchi M, Fatica A, Negrini M, Peschle C, Valtieri M. Isolation and characterization of CD146+ multipotent mesenchimal stromal cells. *Experimental hematology.* 2008;36(8):1035-46.

Spada E, Abbate I, Sicurezza E, Mariano A, Parla V, Rinnone S, Cuccia M, Capobianchi MR, Mele A. Molecular epidemiology of a hepatitis C virus outbreak in a hemodialysis unit in Italy. *Journal of medical virology.* 2008;80(2):261-7.

Spada PL, Rossi C, Alimonti A, Bocca B, Cozza V, Ricerca BM, Bocci MG, Vulpio C, De Sole P. Ferritin iron content in haemodialysis patients: comparison with septic and hemochromatosis patients. *Clinical biochemistry.* 2008;41(12):997-1001.

Spadafora C. Sperm-mediated 'reverse' gene transfer: a role of reverse transcriptase in the generation of new genetic information. *Human reproduction.* 2008;23(4):735-40.

Spadaro F, Ramoni C, Mezzanzanica D, Miotti S, Alberti P, Cecchetti S, Iorio E, Dolo V, Canevari S, Podo F. Phosphatidylcholine-specific phospholipase C activation in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer research.* 2008;68(16):6541-9.

Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P, Brazier JS, Barbut F, Delmée M, Kuijper EJ, Poxton IR, European Study Group on Clostridium difficile (ESGCD). Fluoroquinolone resistance in Clostridium difficile isolates from a prospective study of C. difficile infections in Europe. *Journal of medical microbiology.* 2008;57(Pt 6):784-9.

Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P. Tetracycline resistance gene tet(W)in the pathogenic bacterium Clostridium difficile. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2008;52(2):770-3.

Spinelli A, Baglio G, Cattaneo C, Fontana G, Lamberti A, Gruppo OKkio alla SALUTE, Coorte PROFEA 2006. OKKIO alla SALUTE: promozione della salute e crescita sana nei bambini della scuola primaria. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità.* 2008;20(4):337-44.

Spinelli A, Fontana G, Perra A, Lamberti A, Cattaneo C, Baglio G, Binkin N, Gruppo OKkio alla SALUTE. OKkio alla salute: promozione della salute e della crescita sana nei bambini della scuola primaria. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;80-2.

Starnino S, Neri A, Stefanelli P, Neisseria gonorrhoeae Italian Study Group. Molecular analysis of tetracycline-resistance gonococci: rapid detection of resistant genotypes using a real-time PCR assay. *FEMS microbiology letters.* 2008;286(1):16-23.

Starnino S, Suligoi B, Regine V, Bilek N, Stefanelli P, Neisseria gonorrhoeae Italian Study Group. Phenotypic and genotypic characterization of Neisseria gonorrhoeae in parts of Italy: detection of a multiresistant cluster circulating in a heterosexual network. *Clinical microbiology and infection.* 2008;14(10):949-54.

Stefanelli P, Colotti G, Neri A, Salucci ML, Miccoli R, Di Leandro L, Ippoliti R. Molecular characterization of nitrite reductase gene (aniA) and gene product in Neisseria meningitidis isolates: is aniA essential for meningococcal survival? *IUBMB Life.* 2008;60(9):629-36.

Storani D, Trerotola M, Nanni Costa A. Trapianti e sport, nasce un progetto per aiutare i pazienti. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(12):16.

Stroffolini T, Coppola RC, Carvelli C, D'Angelo T, De Masi S, Maffei C, Marzolini F, Ragni P, Cotichini R, Zotti C, Mele A. Increasing hepatitis B vaccination coverage among healthcare workers in Italy 10 years apart. *Digestive and liver disease.* 2008;40(4):275-7.

Subedi R, Shneor R, Monaghan P, Anderson BD, Aniol K, Annand JRM, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Probing cold dense nuclear matter. *Science.* 2008;320(5882):1476-8.

Suffredini E, Corrain C, Arcangeli G, Fasolato L, Manfrin A, Rossetti E, Biazzi E, Mioni R, Pavoni E, Losio MN, Sanavio G, Croci L. Occurrence of enteric viruses in shellfish and relation to climatic-environmental factors [letter]. *Letters in applied microbiology.* 2008;47(5):467-74.

Suligoi B, Boros S, Camoni L, Lepore D, Santoro A, ed. Aggiornamento dei casi di AIDS e delle nuove diagnosi di infezioni da HIV in Italia al 31 dicembre 2007. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(05):3-23.

Suligoi B, Buttò S, Galli C, Bernasconi D, Robert AS, Tavoschi L, Chiappi M, Mugyenyi P, Pimpinelli F, Kityo C, Regine V, Rezza G. Detection of recent HIV infections in African individuals infected by HIV-1 non-B subtypes using HIV antibody avidity. *Journal of clinical virology.* 2008;41(4):288-292.

Superti FED, Ammendolia MG, Marchetti M. New advances in anti-HSV chemotherapy. *Current medicinal chemistry.* 2008;15(8):900-11.

Széll Z, Marucci G, Bajmóczy E, Cséplo A, Pozio E, Sréter T. Spatial distribution of Trichinella britovi, T. pseudospiralis and T. spiralis in red foxes (Vulpes vulpes) in Hungary. *Veterinary parasitology.* 2008;156(3-4):210-5.

Taggi F. Il significato del limite legale dell'alcolemia. *Il Centauro.* 2008;14(126):16-9.

Tait S, Ricceri L, Venerosi A, Maranghi F, Calamandrei G, Mantovani A. Long-term effects of developmental exposure chlorpyrifos on hypothalamic neuropeptides in mice [abstract]. *Toxicology letters.* 2008;180(Suppl. 1):S175.

Tamburrini E, Ravizza M, Floridia M, Tibaldi C, Alberico S, Anzidei G, Maccabruni A, Meloni A, Degli Antoni A, Mori F, Dalzero S, Conserva V, Pinnetti C, Ferrazzi E, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. HIV RNA viral load and CD4+ T-cell counts in HIV-infected pregnant women with and without treatment discontinuation in early pregnancy. *Antiviral therapy.* 2008;13(4):519-27.

Taruscio D, Salerno P, Vanacore N, Pierannunzio D, Beghi E, Chiò A. The Italian national registry of amyotrophic lateral sclerosis: objectives and strategies [abstract]. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):213.

Taruscio D. An integrated approach. Tackling the public health challenges associated with rare diseases. *Public service review: science and technology.* 2008;(2):244-5.

Taylor A, Branch S, Day MP, Patriarca M, White M. Atomic spectrometry update. Clinical and biological materials, foods and beverages. *Journal of analytical atomic spectrometry.* 2008;23(4):595-646.

Tcheremenskaia O, Giuliani A, Tomasi M. PROFALIGN algorithm identifies the regions containing folding determinants by scoring pairs of hydrophobic profiles of remotely related proteins. *Journal of computational biology.* 2008;15(4):445-55.

Tebano MT, Martire A, Potenza RL, Grò MC, Pepponi R, Armida M, Domenici MR, Schwarzschild MA, Chen J, Popoli P. Adenosine A2A receptors are required for normal BDNF levels and BDNF-induced

potentiation of synaptic transmission in the mouse hippocampus. *Journal of neurochemistry.* 2008;104(1):279-86.

Tebano MT, Martire A, Potenza RL, Grò MC, Pepponi R, Armida M, Domenici MR, Schwarzschild MA, Chen J, Popoli P. Adenosine A2A receptors are required for normal BDNF levels and BDNF-induced potentiation of synaptic transmission in the mouse hippocampus. *Journal of neurochemistry.* 2008;104(1):279-86.

Terrazas-Aranda K, Van Herrewege Y, Hazuda D, Lewi P, Costi R, Di Santo R, Cara A, Vanham G. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) integration: a potential target for microbicides to prevent cell-free or cell-associated HIV-1 infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2008;52(7):2544-54.

Tibaldi E, Brunati AM, Massimino ML, Stringaro A, Colone M, Agostinelli E, Arancia G, Toninello A. Src-tyrosine kinases are major agents in mitochondrial tyrosine phosphorylation. *Journal of cellular biochemistry.* 2008;104(3):840-9.

Tinari A, Giammarioli AM, Manganelli V, Ciarlo L, Malorni V. Analyzing morphological and ultrastructural features in cell death. *Methods in enzymology.* 2008;442:1-26.

Tinari A, Superti FED, Ammendolia MG, Chiozzini C, Hohenadl C, Leone P, Nappi F, Nicoletti M, Borsetti A, Marchetti M, Ensoli B, Monini P. Primary effusion lymphoma cells undergoing human herpesvirus type 8 productive infection produce C-type retroviral particles. *International journal of immunopathology and pharmacology.* 2008;21(4):999-1006.

Tiple D, Strano S, Colosimo C, Fabbrini G, Calcagnini G, Prencipe M, Berardelli A. Autonomic cardiovascular function and baroreflex sensitivity in patients with cervical dystonia receiving treatment with botulinum toxin type A. *Journal of neurology.* 2008;255(6):843-7.

Toma L, Boccolini D, Di Luca M, Mancini Barbieri F, Massa AA, Severini F, Zamburlini R, Pinna G, Pontuale G, Torina A, Romi R. A Further contribution about distribution and abundance of potential malaria vectors, in some selected sites of the Italian regions [abstract]. *Parassitologia.* 2008;50(1-2):113.

Toma L, Cipriani M, Goffredo M, Romi R, Lelli R. primo report sull'attività entomologica condotta nell'ambito del piano di sorveglianza della west nile disease in italia. *Veterinaria italiana.* 2008;44(3):483-97.

Torcia M, Santarlasci V, Cosmi L, Clemente A, Maggi L, Mangano V, Verra F, Bancone G, Nebie I, Sirima B, Liotta F, Frosali F, Angeli R, Severini C, Sannella AR, Bonini P, Lucibello M, Maggi E, Garaci E, Coluzzi M, Cozzolino F, Annunziato F, Romagnani S, Modiano D. Functional deficit of T regulatory cells in Fulani, an ethnic group with low susceptibility to Plasmodium falciparum malaria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS).* 2008;105(2):646-51.

Tosti ME, Spada E, Romanò L, Zanetti AR, Mele A, SEIEVA collaborating group. Acute hepatitis A in Italy: incidence, risk factors and preventive measures. *Journal of viral hepatitis.* 2008;15(Suppl 2):26-32.

Travaglione S, Fabbri A, Fiorentini C. The Rho-activating CNF1 toxin from pathogenic E. coli: a risk factor for human cancer development? *Infectious agents and cancer.* 2008;3:4.

Triventi M, Mattei E, Censi F, Calcagnini G, Mastrantonio F, Giansanti D, Maccioni G, Macellari V, Bartolini P. SMS-based platform for cardivascular tele-monitoring. *Computers in cardiology.* 2008;35:1009-12.

Triventi M, Mattei E, Delogu A, Censi F, Calcagnini G, Bartolini P, Aguel F, Stohlman J, Krauthamer V. In-Vitro Investigation of very long defibrillation shocks: design and testing of a capacitor-free defibrillator. *Computers in cardiology.* 2008;35:493-6.

Turrio Baldassarri L, Abate V, Battistelli CL, Carasi S, Casella M, Iacovella N, Indelicato A, La Rocca C, Scarcella C, Alivernini S. PCDD/F and PCB in human serum of differently exposed population groups of an Italian city. *Chemosphere.* 2008;73(1 Suppl 1):S228-S234.

Valdarchi C, Farchi F, Dorrucci M, De Michetti F, Paparella C, Babudieri S, Spanò A, Starnini G, Rezza G. Epidemiological investigation of a varicella outbreak in an Italian prison. *Scandinavian journal of infectious diseases.* 2008;40(11):943-5.

Valentini P, Parisi G, Monaco M, Crea F, Spanu T, Ranno O, Tronci M, Pantosti A. An uncommon presentation for a severe invasive infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus clone USA300 in Italy: a case report. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials.* 2008;7:11.

Valerio MC, Porcelli F, Zbilut JP, Giuliani A, Manetti C, Conti F. pH effects on the conformational preferences of amyloid ß-peptide (1-40) in HFIP aqueous solution by NMR spectroscopy. *ChemMedChem.* 2008;3(5):833-43.

Valtieri M, Sorrentino A. The mesenchymal stromal cell contribution to homeostasis. *Journal of cellular physiology.* 2008;217(2):296-300.

van Boxtel M, Dartigues J, Deeg D, Dick M, Frisoni GB, Galluzzo L, Scafato EP, Artero S, et al. Risk factors for progression to dementia in general population: the diagnostic criteria for predementia Alzheimer's disease (Descripa) study (European pooled data base) [abstract]. *Alzheimer's & dementia.* 2008;4(4 Suppl. 1):t667-t668.

Van Ree R, Chapman M, Ferreira F, Vieths S, Bryan D, Cromwell O, Di Felice G, Pini C. The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy.* 2008;63(3):310-26.

Vanacore N, Cocco P, Fadda D, Dosemeci M. Amyotrophic lateral sclerosis and occupation: is there a link with strenuous physical activity in anaerobic conditions? [abstract]. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):214-5.

Vanacore N, Da Cas R, Bianchi C, Sorrentino C, Raschetti R, The OSMED Study Group. A descriptive analysis of use of antiparkinsonian drugs in Italy in the period 2000-2007 [abstract]. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):215.

Vanacore N, Di Battista E, Giustini P, Rossi R, Bernardi S, Meco G. Incidence of dementia in a cohort of Parkinson's disease patients [abstract]. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):214.

Vanacore N, Fazzo L, Pirastu R, De Santis M, Minelli G, Pasetto R, Conti S, Comba P, SENTIERI Working Group. Petrochemical plants and exposure to neurotoxins in the frame of SENTIERI, a national epidemiological study on contaminated sites [abstract]. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):215.

Vanacore N. Evidences on pharmacological treatment in dementia [abstract]. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):221.

Vanuzzo D, Pilotto L, Mirolo R, Picco F, Palmieri L. Stima del rischio cardiovascolare. *Sindrome metabolica e malattie cardiovascolari.* 2008;1(3):96-106.

Vargas JJ, Klotman ME, Cara A. Conditionally replicating lentiviral-hybrid episomal vectors for suicide gene therapy. *Antiviral research.* 2008;80(3):288-94.

Vendetti S, Riccomi A, Sacchi A, Sciaraffia E, Gatta L, Pioli C, De Magistris MT. Inhibition of T cell proliferation by cholera toxin involves the modulation of costimulatory molecules CTLA-4 and CD28. *Immunology letters.* 2008;115(1):59-69.

Venerosi A, Cutuli D, Colonnello V, Ricceri L, Calamandrei G. Neonatal exposure to chlorpyrifos affects maternal responses and maternal aggression of female mice in adulthood. *Neurotoxicology and teratology.* 2008;30(6):468-74.

Ventura M, Stramesi C, Pichini S, Ventura R, Pujadas M, Di Giovannandrea R, Zuccaro P, Pacifici R, Langohr K, de La Torre R. HAIRVEQ 2006: evolution of laboratories' performance after different educational actions. *Forensic science international.* 2008;176(1):2-8.

Ventura M, Ventura R, Pichini S, Leal S, Zuccaro P, Pacifici R, Langohr K, de La Torre R. ORALVEQ: External quality assessment scheme of drugs of abuse in oral fluid: Results obtained in the first round performed in 2007 . *Forensic science international.* 2008;182(1-3):35-40.

Verdecchia A, Baili P, Quaglia A, Kunkler I, Ciampichini R, Berrino F, Micheli A. Patient survival for all cancers combined as indicator of cancer control in Europe. *European journal of public health.* 2008;18(5):527-32.

Veronese I, Fattibene P, Cantone M, De Coste V, Giussani A, Onori S, Shishkina E. EPR and TL-based beta dosimetry measurements in various tooth components contaminated by 90 Sr. *Radiation measurements.* 2008;43:813-8.

Vescio MF, Brookes ST, Sterne J, Moore L, Rezza G, Davey Smith G. Mortality and deprivation in Wales. *Journal of epidemiology and community health.* 2008;63(1):56-63.

Vescio MF, Longo B, Babudieri S, Starnini G, Carbonara S, Rezza G, Monarca R. Correlates of hepatitis C virus seropositivity in prison inmates: a meta-analysis. *Journal of epidemiology and community health.* 2008;62(4):305-13.

Vescio MF, Piras MA, Ciccozzi M, Carai A, Farchi F, Maroli MN, Mura MS, Rezza G, MSF Study Group. Socio-demographic and climatic factors as correlates of Mediterranean Spotted Fever (MSF) in northern Sardinia. *American journal of tropical medicine and hygiene.* 2008;78(2):318-20.

Vicari L, Musumeci T, Giannone I, Adamo L, Conticello C, De Maria R, Pignatello R, Puglisi G, Gulisano M. Paclitaxel loading in PLGA nanospheres affected the in vitro drug cell accumulation and antiproliferative activity. *BMC cancer.* 2008;8:212.

Vicenzini E, Ricciardi MC, Puccinelli F, Altieri M, Vanacore N, Di Piero V, Lenzi GL. Sonographic carotid plaque morphologic characteristics and vascular risk factors. *Journal of ultrasound in medicine.* 2008;27(9):1313-9.

Vichi M, Masocco M, Conti S, Frova L, Lispi L, Taruscio D, Vanacore N. Amyotrophic lateral sclerosis in Italy: prevalence and incidence estimates based on administrative data sources [abstract]. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):215-6.

Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E, EUROCARE Working Group. Survival in patients with uveal melanoma in Europe. *Archives of ophthalmology.* 2008;126(10):1413-8.

Viti V. Quality performance indicators [abstract]. *Radiotherapy and oncology.* 2008;84(Suppl 1):S123.

Volpe C, Settimi L, Russo C, Maiozzi P, Urbani E, Di Florio E. Sorveglianza delle esposizioni pericolose: la casistica del centro antiveleni di Napoli nel 2006. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;21(06):ii-iv.

Von Hunolstein C, Gomez Miguel MJ, Pezzella C, Scopetti F, Ber-Gross M, Halder M, Hoffmann S, Levels L, van der Gun J, Hendriksen C. Evaluation of two serological methods for potency testing of whole cell pertussis vaccines. *Pharmeuropa Bio.* 2008;(1):7-18.

Weiss EP, Villareal DT, Racette SB, Steger-May K, Premachandra BN, Klein S, Fontana L. Caloric restriction but not exercise-induced reductions in fat mass decrease plasma triiodothyronine concentrations: a randomized controlled trial. *Rejuvenation research.* 2008;11(3):605-9.

Wieser A, Fattibene P, Shishkina E, Ivanov D, De Coste V, Güttler A, Onori S. Assessment of performance parameters for EPR dosimetry with tooth enamel. *Radiation measurements.* 2008;43:731-6.

Yang C, Hasselgren CH, Boyer S, Arvidson K, Aveston S, Dierkes P, Benigni R, Benz R, Contrera J, Kruhlac N, Matthews E, Han X, Jaworska JS, Kemper R, Rathman J, Richard AM. Understanding genetic toxicity through data mining: the process of building knowledge by integrating multiple genetic toxicity databases. *Toxicology mechanisms and methods.* 2008;18(2-3):277-95.

Zamboni S, Mallano A, Flego M, Ascione A, Dupuis ML, Gellini M, Barca S, Cianfriglia M. Genetic construction, expression, and characterization of a single chain anti-CEA antibody fused to cytosine deaminase from yeast. *International journal of oncology.* 2008;32(6):1245-51.

Zampolini M, Todeschini E, Guitart MB, Hermens H, Ilsbroukx S, Macellari V, Magni R, Rogante M, Scattareggia marchese s, Vollenbroek-Hutten M, Giacomozzi C. Tele-rehabilitation: present and future. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(02):125-34.

Zapponi GA, Marcello I, Carere A. Prevention, ethics and science: lessons by Lorenzo Tomatis. *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* 2008;44(01):8-12.

Zbilut JP, Giuliani A, Webber CL. Response to Andras Szilagyi's commentary. *Proteins.* 2008;71(4):2089-90.

Zbilut JP, Giuliani A. Biological uncertainty. *Theory in biosciences.* 2008.
Zuccaro P, Di Pucchio A, Pizzi E, Martucci L, Carosi G, Solimini R, Rossi S. Il fumo in Italia. *Respiro.* 2008;(2):23-4.

Zuccaro P, Di Pucchio A, Pizzi E, Martucci L, Carosi G, Solimini R, Rossi S. Servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco. *Respiro.* 2008;(3):19-20.

Zucchini N, Fiorentino M, D'Errico Grigioni A, Rizzato L, Venettoni S, Nanni Costa A, Grigioni WF. The Italian multiorgan donor cancer screening protocol: 2002-2005 experience. *Transplantation.* 2008;85(8 Suppl):S57-S60.

MONOGRAFIE E CONTRIBUTI IN MONOGRAFIE

Alimonti A, Mattei D. Biomarkers for human biomonitoring . In: Conti ME, ed. *Biological monitoring: theory & applications. Bioindicators and biomarkers for environmental quality and human exposure assessment.* Southampton: WIT Press; 2008. p. 163-211.

Alleva E, Francia N. Prefazione. In: Carbone A L, ed. *Aristotele. Vita, attività e carattere degli animali. Historia animalium VIII (VII) - IX (VIII).* Palermo: Duepunti Edizioni; 2008. p. i-vii.

Alleva E, Portelli A, Paoloni G, Merzagora L, Vannozzi F. Tavola rotonda La memoria come salvaguardia del patrimonio culturale: riflessioni ed esperienze. In: Bedetti C, De Castro P, Modigliani S, ed. *I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità. Quaderno 3.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. p. 49-70.

Aloj SM, Tomino C, De Lorenzo F, Casali PG, Perrone F, Geraci A, Petrini C, Vella S. *Gli studi clinici sul cancro: informazioni per il malato.* Roma: Associazione italiana malati di cancro, parenti e amici (AIMaC); 2008.

Ascone GB, Giommi R, Porcu E, Spinelli A, Toschi M, Vegetti Finzi S, Livi C. Salute sessuale e riproduttiva. In: Prete A, Pastore L, Tellini V, ed. *Lo stato di salute delle donne in Italia. Primo rapporto sui lavori della Commissione "Salute delle donne".* Roma: Ministero della Salute; 2008. p. 55-80.

Aureli P, Franciosa G, Fenicia L. Botulism. In: Heggenhougen K, Quah S, ed. *International Encyclopedia of Public Health, 1. Ed. Vol 1.* San Diego: Academic Press; 2008. p. 329-37.

Bedetti C, De Castro P, Modigliani S, ed. *Convegno Storie e memorie dell'Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4 febbraio 2008. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008.

Bedetti C, Rossi AM, Giannella S, Marini M, Tibaldeschi ML, Pascucci A, Bignami M, Crebelli R, Dogliotti E, Micolonghi C, Curianò CM. *Agenti mutageni e cancerogeni.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008.

Bedetti C. Gli strumenti storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità. In: Bedetti C, De Castro P, Modigliani S, ed. *I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità. Quaderno 3.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. p. 3-12.

Berrino F, Capocaccia R. Survival of European cancer patients in: responding to the challenge of cancer in Europe. In: Coleman MP, Alexe D-M, Albreht T, McKee M, ed. *Responding to the challenge of cancer in Europe.* Ljubljana: Institute of Public Health of the Republic of Slovenia; 2008. p. 153-77.

Boldrini R, Burgio A, Ceccolini C, Conti S, Crialesi R, Di Cesare M, Lispi L, Loghi M, Michieli R, Pastore L, Pera A, Prete A, Terenzi S, Minelli G, ed. La salute delle donne in Italia nel contesto demografico e sociale. In: Prete A, Pastore L, Tellini V, ed. *Lo stato di salute delle donne in Italia. Primo rapporto sui lavori della Commissione "Salute delle donne".* Roma: Ministero della Salute; 2008. p. 21-8.

Bosch A, Pintò RM, Lees DH, von Bonsdorff CH, Croci L, De Medici D, le Guyader FS. Detecting virus contamination in seafood. In: *Improving seafood products for the consumer.* Cambridge: Woodhead publishing; 2008. p. 194-211.

Botham KM, Bravo E. Lycopene and chylomicrons. In: Preedy VR, Watson R, ed. *Lycopene: Nutritional, Medicinal and Therapeutic Properties.* Science Publishers; 2008. p. 159-82.

Buratti FM, Testai E. Valutazione del rischio per la salute umana da esposizione ad agrofarmaci: aspetti regolatori e nuove prospettive. In: Trevisan M, Gennari M,, ed. *Agrofarmaci. Conoscenze per un uso sostenibile.* Ozzano dell'Emilia: Oasi Alberto Perdisa; 2008. p. 409-42.

Carattoli A. Evolution of plasmids and evolution of virulence and antibiotic-resistance plasmids. In: Baquero F, Nombela C, Cassell GH, Gutiérrez JA, ed. *Evolutionary biology of bacterial and fungal pathogens.* Washington DC: ASM Press; 2008. p. 155-65.

Censi F, Calcagnini G, Mattei E, Triventi M, Bartolini P. Automatic Quantification of P-Wave Morphological Features. In: Nilmini Wickramasinghe & Eliezer Geisler, ed. *Encyclopedia of Healthcare Information Systems.* 2008. p. 134-9.

Conti S, Kanieff M, Rago G. Legislation affecting health surveys in Europe. In: Tolonen H, Koponen P, Aromaa A, Conti S, Graff-Iversen S, Grtvedt L, Kanieff M, Mindell J, Natunen S, Primatesta P, Verschuren M, Viet L, Kuulasmaa K, Feasibility of a European Health Examination Survey (FEHES) Project, ed. *Review of health examination surveys in Europe.* Helsinki: National Public Health Institute; 2008. p. 57-67.

Conti S, Masocco M, Gruppo di lavoro ERA. *ERA. Atlante 2008. Epidemiologia e Ricerca Applicata: Schede di dimissione ospedaliera per genere e Usl..* Agenzia D; 2008.

Conti S, Rago G, Kanieff M. Legal and ethical issues. In: Tolonen H, Koponen P, Aromaa A, Conti S, Graff-Iversen S, Grtvedt L, Kanieff M, Mindell J, Natunen S, Primatesta P, Verschuren M, Viet L, Kuulasmaa K, Feasibility of a European Health Examination Survey (FEHES) Project, ed. *Recommendations for the health examination surveys in Europe.* Helsinki: National Public Health Institute; 2008. p. 66-75.

Da Cas R, Fava M, Giuliani M, Orzella L, Pasquale L, Raschetti R, Rusca F, ed. *Rapporto sulla prescrizione farmaceutica. Regione Lazio. Anno 2006.* Roma: Edizioni Grafiche Manfredi; 2008.

D'Addazio C. Esperienze a supporto della valorizzazione del patrimonio storico culturale dell'Istituto Superiore di Sanità. In: Bedetti C, De Castro P, Modigliani S, ed. *I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità. Quaderno 3.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. p. 81-6.

D'Avenio G, Grigioni M, Orefici G, Creti R. A method for identifying proteins of a given class from the genome sequence. In: Rao GP, Wagner C, Singh RK, ed. *Application of genomics and bioinformatics in plants.* Houston: Studium Press; 2008. p. 185-206.

De Castro P, Modigliani S, Spurio A, Bignami G. Immagini di storia della sanità pubblica. In: Bedetti C, De Castro P, Modigliani S, ed. *I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità. Quaderno 3.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. p. 71-80.

De Castro P. Riflessioni finali e presentazione del filmato E che ce vò. In: Bedetti C, De Castro P, Modigliani S, ed. *I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità. Quaderno 3.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. p. 87-90.

De Girolamo G, Morosini P, Gigantesco A, Delmonte S, Kessler RC. The prevalence of mental disorders and service use in Italy: Results from the National Health Survey 2001-2003. In: Kessler RC, Üstün TB, ed. *The WHO world mental health surveys: global perspectives on the epidemiology of mental disorders.* New York: Cambridge University Press; 2008. p. 364-87.

Della Seta M, Venturini F. Information and training through the net: the experience of DFP (Italian Government Information on the net). In: Lynden I, Wu J, ed. *Best practices in government information: a global perspective.* München: K.G. Saur; 2008. p. 173-84.

Delogu M, De Marco MA, Donatelli I, Campitelli L. How influenza A virus ecology is evolving in wild birds. In: Allegra EP, ed. *Avian influenza research progress.* Hauppage: Nova Biomedical; 2008.

Donelli G. Primi passi e successivi sviluppi della microscopia elettronica all'Istituto Superiore di Sanità: dai laboratori di fisica al laboratorio di ultrastrutture. In: Bedetti C, De Castro P, Modigliani S, ed. *I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità. Quaderno 3.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. p. 19-28.

Ensoli B, Nappi F, Ferrantelli F, Buttò S. Meccanismo di infezione dei virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV-1, HIV-2, SIV). In: Vella L, ed. *Enciclopedia medica italiana. 2. Ed. Aggiornamento III, Tomo II.* Torino: UTET Scienze Mediche; 2008. p. 3556-61.

Farina A. Microanalisi elementare organica: la collezione di strumenti dell'Istituto Superiore di Sanità. In: Bedetti C, De Castro P, Modigliani S, ed. *I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità. Quaderno 3.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. p. 13-8.

Fontana L. Sovrappeso ed obesità. In: *Enciclopedia medica italiana.* Firenze: USES; 2008. p. 2578-86.

Forte G, Bocca B. Method validation and uncertainty estimate in the quantification of toxic metals in foods of animal origin. In: Koeffer EN, ed. *Progress in food chemistry.* New York: Nova Science Publishers; 2008. p. 47-72.

Garaci E. Convegno Storie e memorie dell'Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4 febbraio 2008. Atti. Presentazione. In: Bedetti C, De Castro P, Modigliani S, ed. *I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità. Quaderno 3.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. p. 1-2.

Gauci C, Gatt A, Ruggeri FM, Di Bartolo I. Role of environmental contamination in norovirus gastroenteritis. In: *Hygiene and its role in health.* Nova Science Publishers; 2008.

Geraci A. Terapie non convenzionali. In: Vella L, ed. *Enciclopedia medica italiana. 2. Ed. Aggiornamento III, Tomo II.* Torino: UTET Scienze Mediche; 2008. p. 3936-55.

Giampaoli S, Palmieri L, Ciccarelli P, Donfrancesco C, Zatonski W. Ahterosclerotic cardiovascular diseases: ischaemic heart disease and stroke. In: *Major and chronic diseases. Report 2007.* Luxembourg: European Commission; 2008. p. 18-52.

Giampaoli S, Palmieri L, Ciccarelli P, Donfrancesco C, Zatonski W. Atherosclerotic cardiovascular diseases: ischaemic heart disease and stroke. In: *Major and chronic diseases. Report 2007. Executive summary.* Luxembourg: European Commission; 2008. p. 7-8.

Greco L, Stazi MA, Clerget-Darpoux F. Twins and family contribution to genetics of celiac disease. In: Fasano A, Troncone R, Branski D, ed. *Frontiers in celiac disease.* Basel: Karger; 2008. p. 46-56.

Kuulasmaa K, Aromaa A, Conti S, Graff-Iversen S, Koponen P, Primatesta P, Tolonen H, Verschuren M. Summary and discussion: feasibility of a European health examination survey. In: Tolonen H, Koponen P, Aromaa A, Conti S, Graff-Iversen S, Grtvedt L, Kanieff M, Mindell J, Natunen S, Primatesta P, Verschuren M, Viet L, Kuulasmaa K, Feasibility of a European Health Examination Survey (FEHES) Project, ed. *Review of health examination surveys in Europe.* Helsinki: National Public Health Institute; 2008. p. 301-6.

Lee RJ, Rangdale R, Croci L, Hervio-Heath D, Lozach S. Bacterial pathogens in seafood. In: *Improving seafood products for the consumer.* Cambridge: Woodhead publishing; 2008. p. 247-91.

Maggini M, Raschetti R, Giusti A, Lombardo FL, Pricci F, Rossi Mori A, D'Auria S, Sementilli S, Fantini N. *Requisiti informativi per un sistema di gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto. Documento di indirizzo.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2008.

Maggini M, Raschetti R, Pricci F, D'Elia R, Magrini N, Nonino F, et al. *Gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto. Documento di indirizzo.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2008.

Mancinelli R. Women, alcohol drinking, environment. The role of biological markers. In: Sher L, ed. *Research on the Neurobiology of Alcohol Use Disorders.* New York: Nova Science Publishers; 2008. p. 321-38.

Mantovani A, Frazzoli C, La Rocca C, Sung-Joon L, Maranghi F. Risk assessment of endocrine disrupters: the feed-to-food chain. In: Marino M, Mita DG, ed. *The endocrine disruptors.* Trivandrum Kelara: Transworld Research Network; 2008. p. 113-28.

Masocco M, Vichi M, Vanacore N. Il suicidio in Italia. In: Tatarelli R, Pompili M, ed. *Il suicidio e la sua prevenzione.* Roma: Giovanni Fioriti; 2008. p. 1-12.

Mastrobattista L, Pacifici R, Pichini S, Rossi S, Mattioli D, Zuccaro P. *Doping: indagine al di sopra di ogni sospetto.* Roma: Centro Stampa De Vittoria; 2008.

Mastrobattista L, Pacifici R, Pichini S, Rossi S, Mazzola M, Zuccaro P. *Sillabo Doping.* Roma: Centro Stampa De Vittoria; 2008.

Mastrobattista L, Solimini R, Carosi G, Martucci L, Spoletini R, Pacifici R, Zuccaro P. *Il mio doping.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008.

Mattei E, Calcagnini G, Triventi M, Censi F, Kainz W, Bassen HI, Bartolini P. MRI Induced Heating on Pacemaker Leads. In: Nilmini Wickramasinghe & Eliezer Geisler, ed. *Encyclopedia of Healthcare Information Systems.* 2008. p. 950-7.

Mazza R, Capelli G, Teoli P, Bruno M, Messineo V, Melchiorre S, Di Corcia A. Toxin contamination of surface and subsurface water bodies connected with lake Vico's watershed (central Italy). In: Romeo Javier D Molinaand Pablo S, ed. *Drinking water: contamination, toxicity and treatment.* New York: Nova Science Publishers; 2008. p. 1-100.

Menegozzo M, Pasetto R, Menegozzo S, Comba P. Epidemiology of Mesothelioma: the role of asbestos. In: Baldi A, ed. *Mesothelioma from bench to clinic.* New York: Nova Science Publishers; 2008. p. 25-66.

Mordini E, Petrini C. Ethical and social implications of biometric identification technology. In: Bhavani MN, ed. *Biometrics: techno-legal issues.* Punjagutta: Icfai University Press; 2008. p. 56-69.

Patriarca M, Altieri I, Castelli M, Chiodo F, Semeraro A, Menditto A. External Quality assessment schemes in biomedical field: from definition of targets to end users. In: Fajgelj A., Belli M. & Sasone U., ed. *Combining and Reporting Analytical Results.* The Royal Society of Chemistry; 2008. p. 248-61.

Rizzo C, Ciofi Degli Atti ML. Modeling influenza pandemic and interventions. In: Rappuoli R, Del Giudice G, ed. *Influenza vaccines for the future.* Basel: Birkäuser Verlag; 2008. p. 281-96.

Rizzo C. Nuove paure (epidemie). In: Amendola G, ed. *Città, criminalità, paure.* Napoli: Liguori; 2008. p. 101-4.

Scafato EP, Ghirini S. L'impatto dell'alcol sullo stato di salute della donna. In: Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna, ed. *La salute della donna. Proposte, strategie, provvedimenti per migliorarla. Libro Verde.* Milano: Franco Angeli; 2008. p. 33-41.

Scafato EP. *Alcol e prevenzione nei contesti di assistenza sanitaria primaria. Programma di formazione IPIB-PHEPA identificazione precoce e intervento breve dell'abuso alcolico in Primary Health Care.* Roma: Istituto Superiore di Sanità. Gruppo di lavoro IPIB; 2008.

Seganti L, Superti FED. Arenaviridae. In: Antonelli G, Clementi M, ed. *Principi di virologia medica.* Milano: Ambrosiana; 2008. p. 255-60.

Seganti L, Superti FED. Arenaviridae. In: Antonelli G, Clementi M, Pozzi G, Rossolini GM, ed. *Principi di microbiologia medica.* Milano: Ambrosiana; 2008. p. 256-60.

Seganti L, Superti FED. Bunyaviridae. In: Antonelli G, Clementi M, ed. *Principi di virologia medica.* Milano: Ambrosiana; 2008. p. 261-6.

Seganti L, Superti FED. Bunyaviridae. In: Antonelli G, Clementi M, Pozzi G, Rossolini GM, ed. *Principi di microbiologia medica.* Milano: Ambrosiana; 2008. p. 261-6.

Suligoi B, Salfa MC, Camoni L, Giuliani M. L'epidemiologia delle infezioni sessualmente trasmesse. In: M. Agnese Latino e E. Magliano, ed. *Infezioni genitali: aspetti patogenetici, clinici e diagnostici.* Associazione Microbiologi Clinici Italiani; 2008.

Superti FED, Berlutti F, Paesano R, Valenti P. Structure and activity of lactoferrin -- A multi-functional protective agent for human health. In: *Iron Metabolism and Disease.* Kerala: Research Signpost; 2008. p. 187-218.

Tartaglia M, Gelb BD. RAS signaling defects and Noonan syndrome. In: Epstein C.J., Erickson R. P. & Wynshaw-Boris A, ed. *Inborn errors of development. The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis. II Edition.* New York: Oxford University Press; 2008. p. 620-31.

Toccaceli V. La conservazione del materiale biologico umano per la ricerca: riflessioni etiche sul consenso informato e l'anonimizzazione dei campioni. In: *Master in bioetica generale e clinica.* 2008.

Tolonen H, Koponen P, Aromaa A, Conti S, Graff-Iversen S, Grotvedt L, Heldal J, Kanieff M, Mindell J, Natunen S, Primatesta P, Verschuren M, Viet L, Kuulasmaa K. *Recommendations for organizing a standardized European health examination survey.* Helsinki: National Public Health Institute; 2008.

Tolonen H, Koponen P, Aromaa A, Conti S, Graff-Iversen S, Grotvedt L, Kanieff M, Mindell J, Natunen S, Primatesta P, Verschuren M, Viet L, Kuulasmaa K, Feasibility of a European Health Examination Survey (FEHES) Project, ed. *Recommendations for the health examination surveys in Europe.* Helsinki: National Public Health Institute; 2008.

Tolonen H, Koponen P, Aromaa A, Conti S, Graff-Iversen S, Grotvedt L, Kanieff M, Mindell J, Natunen S, Primatesta P, Verschuren M, Viet L, Kuulasmaa K, Feasibility of a European Health Examination Survey (FEHES) Project, ed. *Review of health examination surveys in Europe.* Helsinki: National Public Health Institute; 2008.

Vitale A. Aging in monkeys: how primates view their elders. In: Mordini E, Mannari S, ed. *Including seniors in the information society. 28. World leading expert talks on privacy, ethics, technology and aging.* CIC Edizioni Internazionali; 2008.

Zuccaro P, Amato L, Caraffa G, Corti FM, Davoli M, Enea D, Fogliani V, Galeone D, Malvezzi E, Minozzi S, Nardini S, Pacifici R, Vanuzzo D, Gruppo di lavoro dell'Osservatorio fumo, alcol e droga. *Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo.* Roma: Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga; 2008.

RAPPORTI TECNICI

Alfonsi V, D'Ancona F, Ciofi Degli Atti ML, Gruppo interregionale malattie infettive e vaccinazioni. Indagine conoscitiva sulla presenza delle Anagrafi Vaccinali Informatizzate (AVI). *Rapporto Osservasalute 2007. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;69-70.

Andreani P, Formichetti P, Pierdominici E, Mancini L, Pace G, Tancioni L, Bernabei S. L'indice di funzionalità fluviale. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(15):41-2.

Angelici MC, Matteucci A, Celani S, Malchiodi Albedi F. Studio dell'attività antinfiammatoria della curcumina verso Toxoplasma gondii e controllo della toxoplasmosi congenita. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):32-9.

Antonelli F, Belli M, Cherubini R, Dini V, Esposito G, Gerardi S, Giardullo P, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. DNA damage induced in human fibroblasts by radiations of differing qualities. *LNL - Annual report.* 2008;INFN-LNL-222(2008):51-2.

Antonelli F, Belli M, Cuttone G, Di Rosa F, Dini V, Esposito G, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Human fibroblasts irradiated with carbon ions: determination of end points related to genomic damage. *LNS Activity report 2007.* 2008;210-2.

Aureli P, Fiore A, Scalfaro C, Franciosa G. Metodi mircrobiologici tradizionali e molecolari per l'analisi degli integratori alimentari a base di o con probiotici per uso umano. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(36).

Banci Buonamici F, De Angelis C, Iotti C, Paiusco M, Olmi P, Rosi A, Tabocchini MA, ed. Indicazioni per l'assicurazione di qualità nella radioterapia ad intensità modulata. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(12).

Bedetti C, Barbaro MC, Rossi AM, ed. L'uso e l'abuso degli animali: spunti per un'azione didattica. *Dispense per la scuola.* 2008;08(02).

Bedini R, Ioppolo P, Pecci R, Persico S, Notarangelo G, Zuppante F, Di Carlo F, Quaranta M. Usura dei tessuti dentali indotta da ciclo masticatorio simulato in vitro: risultati dei lavori in corso. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(14).

Bedini R, Pecci R, Di Carlo F, Quaranta A, Rizzo F, Quaranta M. Valutazione microtomografica dell'area di possibile contatto osseo di sei tipologie diverse di impianti dentali. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(32).

Bellusi L, Busoni P, Camaioni A, Malagola C, Marchisio P, Marletta S, Marolla F, Materia E, Nati G, Pallestrini E, Perletti L, Rinaldi Ceroni A, Romano R, Rumeo A, Sampaolo L, Tempesta F, Vigo A, Villa MP. Appropriatezza e sicurezza degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia. Linea guida. *Sistema nazionale per le linee guida (SNLG).* 2008;15.

Benigni R, Bossa C, Jeliazkova N, Netzeva TI, Worth AP. The Benigni/Bossa rulebase for mutagenicity and carcinogenicity - a module of Toxtree. *The Benigni/Bossa rulebase for mutagenicity and carcinogenicity - a module of Toxtree.* 2008;EUR 23241 EN.

Berardinelli F, Di Masi A, Salvatore M, Fiorini C, Banerjee S, Plebani A, Taruscio D, Tanzarella C, Antoccia A. Telomere dysfunctions and chromosomal radiosensitivity in two patients with a nijmegen brekage syndrome-like phenotype. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(11):133.

Bonadonna L, Memoli G, Chiaretti G. Formazione di biofilm su materiali a contatto con acqua: aspetti sanitari e tecnologici. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(19).

Bravo E, Palazzino G, Ciaffoni F, Gallinella B, Papa V, Amrani S, Napolitano M. Ocimum basilicum e metabolismo lipidico. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):24-31.

Burgio A, Viola G, Geraci S, Baglio G. Ospedalizzazione tra gli stranieri. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;301-6.

Cacciani L, Camoni L, Rosano A, Boros S, Colucci A, Suligoi B, Rezza G, Loghi M, Baglio G. Incidenza di AIDS e di HIV tra gli stranieri. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;293-7.

Caciolli S, Cedri S, D'Angeli B, ed. Rischio in ambiente domestico, stradale, lavorativo e del tempo libero: aspetti epidemiologici, di prevenzione e di comunicazione. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 10-12 dicembre 2007. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(30).

Caciolli S, D'Angeli B, Beghi M, ed. Basi conoscitive e tecniche per la realizzazione di progetti europei. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(26).

Caciolli S. Rischio in ambiente domestico, stradale, lavorativo e del tempo libero: aspetti epidemiologici, di prevenzione e di comunicazione. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 10-12 dicembre 2007. Analisi e valutazione del corso. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(30):1-3.

Calcabrini A, Stringaro A, Toccacieli L, Colone M, Meschini S, Marra M, Diociaiuti M, Giordani C, Mondello F, Arancia G, Molinari A. Effetti del Tea Tree Oil e del suo componente attivo Terpinem-4-olo su cellule di melanoma umano. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):56-62.

Carbone P, Pierannunzio D, Taruscio D. Costituzione del coordinamento nazionale dei registri delle malformazioni congenite. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;206-7.

Caroli S, Caimi S, Ciardullo S, Zeiner M, Bottoni P, Tancioni L, Cataudella S. Metalli pesanti e pesci. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(15):11-2.

Cassone A, Macellari V, Vella S. Workshop "Sostanze naturali: attività farmacologica, meccanismo di azione, aspetti applicativi e normativi". Istituto Superiore di Sanità. Roma, 26 giugno 2008. Atti. Prefazione. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):iiii.

Catalano L, Belloni M, Malantrucco C, Mariano M, Scarpato N, Grazzini G. Censimento nazionale e regionale dell'attività di aferesi produttiva (2006). *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(08).

Ceccanti M, Spagnolo PA, Mancinelli R, Chessa L, Stegagno M, Attilia ML, Romeo M, Kenneth LJ, Robinson LK, del Campo M, Gossage JP, May PA, Hoyme HE. Studio sistematico dei disturbi da esposizione ad alcol in gravidanza in un'ampia coorte di bambini italiani. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(37):5-14.

Cedri S, Cedri C. Marketing sociale nella prevenzione dei fattori di rischio. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(30):22-9.

Cedri S, Cedri C. Messaggi per la comunicazione del rischio (Fear appeal). *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(30):30-4.

Cedri S, Cedri C. Sicurezza stradale: gli effetti della comunicazione intimidatoria sulla prevenzione degli incidenti. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(33).

Censi F, Calcagnini G, Bartolini P. Fibrillazione atriale: analisi dell'onda P di superficie. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(13).

Chotro MG, Arias C, Laviola G. Esposizione prenatale ad alcol e aumento della propensione al consumo in fasi evolutive successive: studi su animali. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(37):119-30.

Ciutti F, Cappelletti C, Beltrami ME, Pierdominici E, Mancini L, Puccinelli C, Della Bella V. Le diatomee: indicatori biologici per la valutazione della qualità ambientale. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(15):35-7.

Coclite D, Napoletano A, Barbina D, Guerrera D, Guerra R, Paoloni M, Santilli V, Franzini M, ed. Conferenza di consenso Ossigeno-ozono terapia nel trattamento delle lombosciatalgie da ernia discale con tecnica iniettiva intramuscolare paravertebrale. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 20 novembre 2006. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(09).

Colone M, Mastrangelo N, Toccacieli L, Mondello F, Girolamo A, Arancia G, Cassone A, Stringaro A. Studio del meccanismo di azione del Tea Tree Oil su ceppi di Candida spp. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):49-52.

Colucci A, Gallo P, El Hamad I, Pezzoli MC, Carosi G, Speranza T, Petrosillo N, Prestileo T, Ceccarelli G, Lichtner M, Vullo V, Cassarà G, Affronti M, Donisi A, Ortolani P, Arlotti M, Chiriotto M, Dal Conte I, Busso M, Tallarico M, Guadagnino V, Negri C, Moroni M, Miccolis S, Scalzini A, Franklyn E, Raise E, Brindicci G, Monno L, Calamaro I, Vito A, Abrescia N, Poli M, Mazzotta F, Rezza G, Luzi AM. Caratteristiche socio-demografiche e comportamentali di un campione di persone straniere con infezione da HIV. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;298-300.

Cometa MF. Prodotti di natura vegetale in Italia e nella Comunità Europea. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):91-108.

Conti S, Masocco M, Meli P, Vichi M. Exploiting available databases: mortality and hospital discharge. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(11):15-7.

Da Cas R, Ruggeri P, Bianchi C, Rossi M, Bucaneve G, Di Loreto P, Gamboni B, Venegoni M, Traversa G, ed. Prescrizione farmaceutica in Umbria. Analisi dei dati relativi al 2007. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(40).

D'Amore E, Valeri M. Visione storica della sperimentazione animale. *Dispense per la scuola.* 2008;08(02):63-72.

D'Angelo AM, Mancini L, Iaconelli M, Marcheggiani S, Pierdominici E, Pace G, Formichetti P. Evoluzione della composizione batterica a seguito delle modificazioni ambientali. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(15):6-10.

De Marco A, Owczarek M. Genotossicità dei sedimenti. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(15):25-6.

De Santi AM, Fabio V, Filipponi F, Minutillo A, Guerra R, ed. La promozione della salute nelle scuole. Attività pratiche su: salute mentale, life skills, educazione ai media, bullismo e sessualità. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(21).

De Santi AM, Fabio V. Educazione ai media - sitografia. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(01):95-9.

De Santi AM, Guarino A. Life skills. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(01):24-8.

De Santi AM, Guerra R, Morosini P, ed. La promozione della salute nelle scuole: obiettivi di insegnamento e competenze comuni. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(01).

De Santi AM, Morosini P, Teodori M, Gruppo AIDS CARE (Comunicazione, Accoglienza, Rispetto, Empatia), ed. Manuale di autovalutazione della comunicazione in ambito HIV/AIDS. *ISTISAN Congressi.* 2008;08(43).

De Santi AM, Pellai A. Comportamenti in adolescenza. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(01):43-52.

De Santi AM, Pellai A. Educazione ai media. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(01):58-79.

De Santi AM. Elementi di tecniche di progettazione e valutazione, di tecniche didattiche e di comunicazione. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(01):141-74.

De Santi AM. La promozione della salute: una strategia globale. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(01):3-6.

De Santis M. Malattie da intossicazione cronica e/o ambientale. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(11):182.

Dentamaro M, Taruscio D. Guidelines for rare diseases. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(11):137.

Di Giorgio G, Loghi M, Rinesi F, Spinelli A. Nati da cittadini stranieri. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;284-7.

Donatelli I, Puzelli S, Di Martino A, Interisano M, Fabiani C, Facchini M, Pasqua ML, Grisetti T, ed. Centro nazionale OMS per l'influenza. Sorveglianza virologica dell'influenza in Italia (stagione 2007-2008). *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(22).

Donati S, Cotichini R, Mosconi P, Satolli R, Colombo C, Liberati A, Mele A. Menopausa e terapia ormonale: indagine su conoscenza, atteggiamenti e comportamenti. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(28).

Esposito G, Antonelli F, Belli M, Campa A, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. The alpha-particle irradiator set up at the ISS for radiobiological studies on targeted and non-targeted effects. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(29).

Falbo V, Floridia G, Taruscio D. Quality assurance of genetic tests: the italian national project. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(11):53-7.

Faralli C, Ferrari M, Guderzo S, Deodati S, Didomenicantonio M, Attaianese E, Boscarol M, Di Benedetto C, Morassi E. Valutazione di accessibilità dei siti web: il processo operativo dell'Istituto Superiore di Sanità. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(31).

Federici E, Multari G. Droghe vegetali. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):5-9.

Formichetti P, Mancini L, Andreani P, Beltrami ME, Pierdominici E, Pace G, Marcheggiani S, Iaconelli M, Ciadamidaro S, Della Bella V. Le comunità di macroinvertebrati bentonici. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(15):27-34.

Funari E, Ferrara F. Alchilfenoli e pesci. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(15):13-6.

Funari E, Scardala S, Testai E, ed. Cianobatteri potenzialmente tossici: aspetti ecologici, metodologici e valutazione del rischio. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(06).

Funari E, Scardala S, Testai E. Indirizzi internazionali per la tutela della salute. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(06):89-92.

Funari E, Testai E. Valutazione del rischio associato alla esposizione a cianotossine. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(06):68-88.

Gainotti S, Caldani L, Izzicupo F, Petrini C. La figura dell'amministratore di sostegno. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(03):37-45.

Gaita A, Barba L, Calcagno P, Cuccaro A, Grasso MG, Pascale O, Martinelli S, Rossini A, Scognamiglio U, Simonelli M, Valenzi A, Salvia A, Donelli G. Il paziente disfagico: manuale per familiari e caregiver. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(38).

Gallo FR. Studio quali-quantitativi di piante di uso consolidato. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):17-9.

Gauzzi MC, Purificato C, Sanseverino I, Belardelli F, Gessani S. Attività immunomodulatoria e metabolismo della vitamina D3 in cellule dendritiche umane. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):74-7.

Gemma S, Vichi S, Testai E. Fattori metabolici e genetici che predispongono al danno da alcol e alla sindrome feto-alcolica. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(37):81-95.

Geraci A, ed. Convegno "...ed io avrò cura di te". Aspetti multidisciplinari nell'assistenza al malato a prognosi severa. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 febbraio 2008. Atti. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(16).

Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Workshop "Sostanze naturali: attività farmacologica, meccanismo di azione, aspetti applicativi e normativi". Istituto Superiore di Sanità. Roma, 26 giugno 2008. Atti. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41).

Geraci A, Mondello F, Stringaro A. Workshop "Sostanze naturali: attività farmacologica, meccanismo di azione, aspetti applicativi e normativi". Istituto Superiore di Sanità. Roma, 26 giugno 2008. Atti. Introduzione. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):1.

Geraci A. Terapie non convenzionali per il malato grave. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(16):37-49.

Geraci A. Uso clinico delle sostanze naturali: alcune considerazioni. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):115-8.

Geraci S, Baglio G, ed. Salute degli immigrati. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;283.

Giansanti D, Maccioni G. Wearable device for skin contact thermography: design, construction and testing. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(24).

Giansanti D, Morelli S, Bedini R, Macellari V. Un'esperienza italiana di controllo di qualità in telemedicina: il progetto eRMETE. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(23).

Giansanti D, Morelli S, Maccioni G, Macellari V. Progetto e sviluppo di un set strumentale per la valutazione funzionale della mano. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(05).

Giustini M. Dati e analisi dei fattori di rischio in ambito stradale, domestico e del tempo libero. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(30):5-18.

Guandalini E, Boros C. Ricerca di sostanze naturali per interventi preventivi e terapeutici in acquacoltura. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):81-90.

Guidotti M, Fiorentini C, Falzano L, Stacchini P. Le fibre nell'alimentazione umana: aspetti nutrizionali, tecnologici e sanitari. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(27).

Izzicupo F, Vanacore N, Galeotti F, Menniti Ippolito F, Petrini C. Parametri per la valutazione della capacità di esprimere consenso al trattamento e strumenti per la loro misurazione. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(03):14-24.

Kodra Y, Divona L, Giustini S, Porciello R, Calvieri S, Taruscio D. Health related quality of life in patients affected by neurofibromatosis 1: a cross sectional study performed in NEPHIRD project. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(11):160.

Kodra Y, Patriarca V, Pulciani S, Trama A, Taruscio D, ed. International conference of the Network of Public Health Institutions on Rare Diseases (NEPHIRD). Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 20-23, 2006. Proceedings. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(11).

Kodra Y, Trama A, Taruscio D. Assessment on patients'needs: result of nephird survey. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(11):98-101.

Liguori G, Parlato A, Alfieri R, Russo P, Caporali MG, Rota MC. Legionellosi associata a viaggi: cluster epidemici. *Rapporto Osservasalute 2007. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;163-5.

Listorto S. Prevenzione dell'insuccesso scolastico come prevenzione dei comportamenti a rischio. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(01):120-39.

Loghi M, D'Errico A, Spinelli A. Abortività volontaria da donne straniere. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;288-92.

Loghi M, Spinelli A, ed. Salute materno-infantile. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;249.

Loghi M, Spinelli A. Abortività spontanea. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;271-3.

Loghi M, Spinelli A. Abortività volontaria. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;268-70.

Loghi M, Spinelli A. Accesso ai servizi per l'interruzione volontaria di gravidanza. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;274-6.

Loizzo S, Guarino I, Taruscio D, Loizzo A. A new powerful tool to study mitochondrial function in metabolic diseases. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(11):144.

Macrì S, Spinelli S, Higley JD, Laviola G. Esperienze ambientali ed esposizione ad alcol in fasi precoci dello sviluppo: il contributo dei modelli animali. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(37):106-18.

Mancinelli R, Fidente R, Binetti R, Berardi L. Donna, alcol e ambiente: rischi emergenti. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(37):67-77.

Mancinelli R, Laviola G, ed. Disturbi da esposizione ad alcol in gravidanza: il problema che non c'era. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(37).

Mancinelli R, Laviola G. Disturbi da esposizione ad alcol in gravidanza: il problema che non c'era. Premessa. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(37):iii-iv.

Mancini L, Andreani P, ed. Guida agli indicatori biologici dei corsi ?□ acqua della provincia di Viterbo . *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(34).

Mancini L, Pace G, ed. Strategie di protezione e indicatori delle risorse idriche: studio pilota. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(15).

Mancini L, Pace G, Formichetti P, Beltrami ME, Marcheggiani S, Andreani P. Macrofite e diatomee: nuovi indicatori biologici nella valutazione della qualità delle acque. Caso studio in due affluenti del Tevere: Farfa e Treja. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(15):43-8.

Mancini L, Pace G. Strategie di protezione e indicatori delle risorse idriche: studio pilota. Articolazione del progetto. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(15):1-5.

Mancini L. Strategie di protezione e indicatori delle risorse idriche: studio pilota. Premessa. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(15):iii.

Marchini S, Sorace A, Mattei D, Pierdominici E, Rosa S. Valutazione ecotossicologica delle acque e dei sedimenti. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(15):21-4.

Marsico G, Salvo F, Taruscio D. Narrative medicine: a right and a different epidemiology. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(11):91-4.

Martini N, Raschetti R, Gruppo di lavoro dell'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed). L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2007. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2007.* 2008.

Mattei D, Stefanelli M. Distribuzione e fisiologia dei cianobatteri potenzialmente tossici in Italia. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(06):4-29.

Mele A, De Masi S, Sampaolo L, Panel Multidisciplinare PNLG. Impiego della diagnostica per immagini delle lesioni focali epatiche. Linea guida. *Sistema nazionale per le linee guida (SNLG).* 2008;18.

Mele A, Morciano C, Vitale A. La gestione della sindrome influenzale. Linea guida. *Sistema nazionale per le linee guida (SNLG).* 2008;16.

Menditto A, Patriarca M. Diagnostic test: principles of validation and quality. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(11):43-51.

Meschini S, Condello M, Calcabrini A, Marra M, Formisano G, Lista P, Federici E, Arancia G. La voacamina: alcaloide vegetale con attività citotossica e chemio-sensibilizzante in cellule tumorali in vitro. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):20-3.

Mondello F, De Bernardis F, Girolamo A, Salvatore G, Cassone A. Studi preclinici sull'attivià antifungina dell'olio essenziale di Melaleuca alternifolia (Tea Tree Oil) e del suo principale componente Terpinen-4-olo. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):45-8.

Mondello F. Funghi patogeni per l'uomo: generalità e prospettive. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(10).

Morosini P, Gaddini A. Promozione della salute mentale. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(01):16-23.

Ottaviani M, Bonadonna L, Lucentini L, Pettine P. Requisiti organizzativi e tecnici dei laboratori di verifica della conformità della qualità delle acque . *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(18).

Palazzino G. Studio di sostanze naturali con attività terapeutica da piante della medicina tradizionale. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):10-6.

Panei P, Addis A, Arcieri R, Chiarotti F, Knellwolf AL, Panci C, Rocchi F, Vella S. Registro nazionale dell'ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder): primo anno di attività (2007-2008). *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(35).

Petrini C, ed. Il consenso informato al trattamento dei soggetti affetti da demenza: aspetti etici, deontologici e giuridici. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(03).

Petrini C. Alcuni aspetti di etica nella sperimentazione e nell'utilizzo di terapie naturali e alternative. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):109-14.

Petrini C. Consenso informato, direttive anticipate e coinvolgimento dei familiari. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(03):25-36.

Petrini C. Cronache di bioetica 2008: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(44).

Petrini C. Sperimentazione clinica con soggetti incapaci di esprimere il consenso: aspetti generali di etica. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(03):5-13.

Pierannunzio D, Rocchetti I, Ferrari G, Taruscio D. Registro Nazionale Malattie Rare. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;229-31.

Pierdominici E, Mancini L, D'Angelo AM, Formichetti P, Ferrari C, Marcheggiani S, Pace G, Ciadamidaro S, Della Bella V, Puccinelli C. Analisi dei macrodescrittori chimici. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(15):17-20.

Pitidis A, Gallo L, Longo E, Giustini M, Fondi G, Taggi F, Gruppo di lavoro IDB (Injury DataBase). La sorveglianza europea degli incidenti domestici e del tempo libero: il caso dell'Italia (2005). *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(45).

Puddu P, Carollo M, Latorre D, Valenti P, Belardelli F, Gessani S. Effetti immunomodulatori della lattoferrina sulle cellule della risposta innata. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):71-3.

Pulciani S, Marsico G, Agazio E, Salvo F, Salerno P, Kodra Y, Petrigliano R, De Mei B, Luzi AM, Colucci A, Ceccarini A, Calicchia MC, Italian Patient's Associations for Rare Diseases, Taruscio D. Sharing experiences and expertises: effective communication in rare diseases. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(11):152-3.

Raschetti R, Petrini C. Il consenso informato al trattamento dei soggetti affetti da demenza: aspetti etici, deontologici e giuridici Introduzione. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(03):1-4.

Ricci ML, Girolamo A, Scaturro M, Fontana S, Pinci F, Mondello F. Attività in vitro dell'olio essenziale di Melaleuca alternifolia cheel (Tea Tree Oil) in fase liquida e gassosa nei confronti di Legionella pneumofila. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):53-5.

Rossi AM, Gracceva G, ed. Gli animali di Ulisse Aldrovandi: spunti per un'azione didattica. *Dispense per la scuola.* 2008;08(01).

Salvatore M, Falbo V, Floridia G, Marra M, Censi F, Tosto F, Taruscio D. I controlli esterni di qualità per i test genetici in Italia: attività dell'Istituto Superiore di Sanità. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;97-8.

Scafato EP, Ghirini S, Gandin C, Galluzzo L, Martire S, Parisi N. Consumo di alcol. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2008;51-7.

Scaravelli G, Giusti A, Mayorga JM, Bolli S, Fiaccavento S, Vigiliano V. Indagine qualitativa sui bisogni di informazione delle coppie che accedono alle tecniche di procreazione medicalmente assistita. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(42).

Scaravelli G, Vigiliano V, Bolli S, Mayorga JM, Fiaccavento S, Bucciarelli M, De Luca R, Spoletini R. Procreazione medicalmente assistita: risultati dell'indagine sull'applicazione delle tecniche nel 2004. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(25).

Scardala S, Bogialli S, Di Corcia A. Metodi chimici per la rilevazione delle cianotossine. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(06):30-48.

Scivoletto G, Di Lucente L, Fuoco U, Di Donna V, Laurenza L, Macellari V, Giacomozzi C, Molinari M. Riabilitazione e valutazione dei pazienti mielolesi: l'esperienza della Fondazione S. Lucia di Roma. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(39).

Soggiu ME, Bastone A, Vollono C, Masciocchi M, Rago G, Sellitri C, Galati F. Studio sui comportamenti e abitudini alimentari dei cittadini ferraresi (II fase). Valutazione dell'esposizione a contaminanti ambientali presenti negli alimenti. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(02).

Superti FED. Attività antimicrobica della lattoferrina. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(41):65-70.

Taggi F. Rischio in ambiente domestico, stradale, lavorativo e del tempo libero: aspetti epidemiologici, di prevenzione e di comunicazione. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 10-12 dicembre 2007. Prefazione. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(30):iii-iv.

Taruscio D, Agazio E, Salerno P, Pavia C. Primary prevention: the model o folic acid. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(11):5-8.

Taruscio D, Falbo V, Pulciani S, Floridia G, Salvatore M, Salerno P, Agazio E, Kodra Y, Dentamaro M, Censi F, Tosto F, Palmieri S, Loizzo A, Pierannunzio D, Trama A, Loizzo S, Izzo D, Salvo F, Vincenti G, Gnessi F. Activities of the Italian national centre for rare diseases. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(11):155-7.

Taruscio D, Kodra Y, Salerno P, Agazio E. Italian national register for rare diseases. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(11):29-30.

Taruscio D, Loizzo A, Pierannunzio D, Trama A, Loizzo S. The italian orphan drugs national register. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(11):158.

Testai E, Mattei D. Metodi biologici per la rilevazione delle cianotossine. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(06):49-58.

Turrio Baldassarri L, Conti L, Crebelli R, De Berardis B, Gambino M, Iamiceli AL, Iannaccone S, Battistelli CL. Caratterizzazione chimica e tossicologica delle emissioni da carburanti alternativi per il trasporto pubblico nelle aree urbane. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(07).

Vella S. Convegno "...ed io avrò cura di te". Aspetti multidisciplinari nell'assistenza al malato a prognosi severa. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 febbraio 2008. Atti. Indirizzo di benvenuto. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(16):1.

Vichi S, Gemma S, Testai E. Metodi genetici nell'identificazione di cianobatteri e della loro potenziale tossicità. *Rapporti ISTISAN.* 2008;08(06):59-67.

Viti V, Grande S, Guidoni L, Luciani AM, Rosi A, Raffaele L, Di Rosa F, Lojacono PA, Patti VI, Valastro LM. Radiation effects in cultured tumour cells examined by 1H magnetic resonance spectroscopy (metabolic). *LNS Activity report 2007.* 2008;215-7.

ATTI DI CONGRESSO

Achene L, Ferretti E, Lucentini L, Pettine P, Veschetti E, Ottaviani M. Occurrence and distribution of As in groundwater of a large volcanic area in central Italy. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):25.

Adriani W, Granstrem O, Shumilina M, Ognibene E, Attilia ML, Ceccanti M, Laviola G. Blood titers of auto-antibodies to dat as biomarkers for the risk of alcoholism: the case of positive familiarity. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):90.

Albergo G, Bedini R, Ioppolo P, Filippini P, Accarisi E. Fattori di influenza sulle caratteristiche meccaniche di alcune dighe dentali. In: *12. Congresso nazionale della Società italiana di odontoiatria conservatrice (SIDOC). L'odontoiatria restaurativa nella pratica quotidiana. Atti*; 14-16 febbraio 2008; Roma. 2008.

Amendola A, Butera A, Colucci M, D'Ambrosio A, Pugliese O, Quintieri F, Remoli ME, Coccia EM, Fuss IJ, Strober W, Pronio AM, Montesani C, Boirivant M. Modulation of mucosal immune system by probiotics and bacterial products in inflammatory bowel diseases. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):128.

Andenna C, Caccia B, Frustagli G. Esperienza di calcolo distribuito per utilizzo di codice MonteCarlo in radioterapia. In: *Workshop nazionale della rete di collaborazione MARS. Abstracts*; 3-4 Dicembre 2008; Bologna. 2008.

Arancia S, Sandini S, Cassone A, De Bernardis F. Costruzione e uso di primers del gene di CAMP65 per l'identificazione e la caratterizzazione di 5 specie di Candida con PCR e multiplex PCR. In: *9. Congresso nazionale della Federazione italiana di micopatologia umana e animale (FIMUA). Volume degli atti*; 27-29 novembre 2008; Catania. 2008. p. 75.

Aricò E, Monque DM, Moschella F, D'Agostino G, Venditti M, Kalinke U, Allen D, Nash A, Belardelli F, Ferrantini M. Vaccination with recombinant MHV68 producing IFNa effectively protects mice against infection with WT MHV-68 and drammatically reduces long-term spleen latency. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):116.

Arnaud J, Jones RL, Leblanc A, Mazarrasa O, Lee M, Parsons PJ, Patriarca M, Taylor A, Weber J, Weykamp C. Criteria to define the SD for proficiency assessment of determinations of essential trace elements in serum: comparison of Z-scores based on the Horwitz function or biological variability. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C8):14-5.

Artegiani B, Labbaye C, Torreri P, Quaranta MT, Sferra A, Ceccarini M, Petrucci TC, Macioce P. The interaction with iBRAF/HMG20a suggests a new role for ß-dystrobrevin in neuronal differentiation. In: *10. Convegno della Federazione italiana scienze della vita (FISV 2008). Atti*; 24-27 settembre 2008; Riva del Garda. 2008. p. D03.02.

Baldinelli F, Maresca C, Cristofori M, Escher M, Scaccia E, Casaccia V, Martinetti C, Scavia G. Stima dell'incidenza delle gastroenteriti acute e del loro impatto nella popolazione della ASL di Terni: risultati preliminari. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C12):52-3.

Baldissera S, Benelli E, Bertozzi N, Binkin N, Campostrini S, Carrozzi G, D'Argenzio A, De Mei B, Fateh-Moghadam P, Ferrante G, Menna S, Minardi V, Minelli G, Possenti V, Ottone TM. La comunicazione nei sistemi di sorveglianza dei fattori di rischio comportamentali: l'esperienza del sistema Passi (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia). In: *5. Forum internazionale della salute (SANIT). Abstracts*; 23-25 giugno 2008; Roma. 2008.

Baldissera S, Benelli E, Bertozzi N, Binkin N, Campostrini S, Carrozzi G, D'Argenzio A, De Mei B, Fateh-Moghadam P, Ferrante G, Menna S, Minardi V, Minelli G, Possenti V, Trinito MO. L'importanza della comunicazione nei sistemi di sorveglianza dei fattori di rischio comportamentali: l'esperienza del sistema PASSI (Progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia). In: *Convegno CCM 2008. Abstracts*; 23-25 giugno 2008; Roma. 2008.

Bano L, Anniballi F, Delibato E, De Medici D, Agnoletti F, Cocchi M, Drigo I, Magistrali C, Fontana MC, Merialdi G, Arossa C, Fenicia L. Avian botulism in Italy: application of a duplex PCR assay as a useful tool for the isolation of neurotoxigenic strains. In: *Clostridium Botulinum: Epidemiology, Diagnosis, Genetics, Control and Prevention. Abstracts*; June 16-19, 2008; Helsinki. 2008. p. 66.

Bano L, Busani L, Cocchi M, Drigo I, Spigaglia P, Mastrantonio P, Agnoletti F. Prevalence and molecular characterization of Clostridium difficile isolated from rabbits and detection of its main toxins. In: *9. World Rabbit Congress. Proceedings*; June 10-13, 2008; Verona. 2008.

Bartolomei M, Bertocchi P, Rodomonte A, Antoniella E, Gaudiano MC, Manna L, Valvo L. Effect of grinding on the physical stability of the hydrate form of diclofenac sodium (DSH). In: *6. World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology. Proceedings*; April 7-10, 2008; Barcelona. 2008.

Battistone A, Buttinelli G, Amato C, Fiore S, Palmieri A, Mancuso G, Barbi M, Patti AM, Vulcano A, Binda S, Tanzi ML, Cesari C, Castiglia P, Germinario C, Triassi M, Cicala A, Fiore L, Study Group. Environmental surveillance of poliovirus and other enteroviruse in 7 italian cities. In: *8. National Congress of the Italian Society of Virology. Abstracts*; September 21-23, 2008; Orvieto. 2008.

Battistone A, Buttinelli G, Amato C, Fiore S, Palmieri A, Mancuso G, Patti AM, Vulcano A, Barbi M, Binda S, Tanzi ML, Cesari C, Castiglia P, Germinario C, Triassi M, Cicala A, Fiore L, the Study Group. Environmental surveillance of polio and other enteroviruses in Italy: pilot study in 7 cities. In: *Symposium Current Developments in Food and Environmental Virology (COST Action 929). Abstracts*; 9-11 October, 2008; Pisa. 2008.

Bedetti C, Bignami G, Monteleone G. Gli strumenti storici di un ente di ricerca: l'esperienza dell'Istituto Superiore di Sanità. In: *18. Congresso dell'Associazione nazionale musei scientifici (ANMS). Quali musei, quale cultura, per quale società? Quaderno degli abstract*; 3-5 dicembre 2008; Roma. 2008. p. 36.

Bedini R. Dental materials sampling. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):13.

Bedini R. Safety of dental materials and related performance. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):17.

Belardelli F. The Italian initiative for biomedical translational research. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):73.

Bernini R, Cacchi S, Cancelliere G, Fabrizi G, Forte G, Petrucci F, Niembro S, Pleixats R, Prastaro A, Vallribera A. Fluorous-silica-supported palladium nanoparticles entrapped in heavily fluorinated compounds: application to Pd-catalyzed Heck reaction. In: *6. International School of Organometallic Chemistry. Abstracts*; September 8-12, 2007; Camerino. 2008. p. 117.

Bernini R, Cacchi S, Fabrizi G, Forte G, Mincione E, Niembro S, Petrucci F, Pleixats R, Prastaro A, Sebastian RM, Soler R, Tristany M, Vallribera A. Heck reaction, Suzuki and Sonogashira cross-couplings using phosphine-free perfluoro-tagged palladium nanoparticles supported on fluorous silica gel. In: *17. Congresso nazionale di chimica industriale. Energia, materiali e prodotti da tecnologie e processi eco-sostenibili. Atti*; 30 giugno - 3 luglio, 2008; Genova. 2008.

Bernini R, Cacchi S, Fabrizi G, Forte G, Niembro S, Petrucci F, Pleixats R, Prastaro A, Sebastian RM, Soler R, Tristany M, Vallribera A. Heck reaction, Suzuki and Sonogashira cross-couplings using phosphine-free perfluoro-tagged palladium nanoparticles supported on fluorous silica gel . In: *8.*

Congresso del Gruppo interdivisionale di chimica organometallica (CoGICO 2008). Atti; 25-28 giugno 2008; Perugia. 2008.

Bernini R, Cacchi S, Fabrizi G, Forte G, Niembro S, Petrucci F, Pleixats R, Prastaro A, Sebastian RM, Soler R, Tristany M, Vallribera A. Phosphine-free perfluoro-tagged palladium nanoparticles supported on fluorous reversed-phase silica gel. Application for the C-C cross-coupling reactions. In: *7. Spanish-Italian Symposium on Organic Chemistry (SISOC7). Book of Abstracts*; September 07-10, 2008; Oviedo. 2008. p. 110.

Berry A, Giorgio M, Pelicci PG, De Kloet ER, Alleva E, Carnevale D, Minghetti L, Cirulli F. Reduced levels of oxidative stress and greater resistance to immunogenic stimuli in a mouse model of extended longevity. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):105.

Bertuola F, Morando C, Da Dalt L, Menniti Ippolito F, Da Cas R. Associazione tra trombocitopenia ed esposizione a farmaci e vaccini in età pediatrica. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C13):17-8.

Binkin N, Michieletto F, Vanacore N. Indicatori per la prevenzione delle demenze nella realtà italiana: il contributo dello studio argento. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C6):46.

Bochicchio F, Scientific Committee of the Italian National Radon Program. The start-up of the Italian National Radon Program. In: *12. International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA). Proceedings*; October 19-24, 2008; Buenos Aires. 2008.

Bochicchio F. Is the effective dose a good proxy of the risk from ionizing radiation? The case of radon. In: *12. International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA). Proceedings*; October 19-24, 2008; Buenos Aires. 2008.

Bonadonna L, Ottaviani M. Aspetti igienico-sanitari del riuso delle acque reflue. In: *Giornata di studio Trattamenti terziari per le acque reflue ai fini del riutilizzo. Atti*; 4 marzo 2008; Roma. 2008. p. 1-5.

Bonadonna L, Semproni M, Delicato A. Hygienic risk assessment associated to reuse of seawater for compatible uses. In: *3. International Conference Water Science and Technology (AQUA'08). Abstracts*; October 16-19, 2008; Athens. 2008. p. 101.

Bonadonna L. Gli aspetti microbiologici dell'acqua di piscina nella normativa nazionale. In: *9. International Forum Il Nuovo Club Congress & Trade Show for Fitness, Wellness and Aquatic Clubs. Atti*; 22-24 febbraio 2008; Verona. 2008. p. 1-2.

Bonci D, Coppola V, Musumeci M, Addario A, Giuffrida R, Memeo L, D'Urso L, Pagliuca A, Biffoni M, Labbaye C, Bartucci M, Muto G, Peschle C, De Maria R. The miR-15A/miR-16-1 cluster controls prostate cancer progression by targeting multiple oncogenic activities. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):85.

Boniglia C, Aureli P, Bortolin E, Onori S. Survey of irradiated food at import: dried herbs, including herbs used in dietary supplements, and spices by PSL and TL. In: *15. International Meeting on Radiation Processing. Conference handbook*; September 21-25, 2008; London. 2008. p. 157.

Bortolin E, Boniglia C, Onori S, Della Monaca S, Gargiulo R, Mangiacotti M, Chiaravalle AE. Detection of irradiated chestnuts. In: *7. International Topical Meeting on Industrial Radiation and Radioisotope Measurements Application (IRMA 7). Abstracts*; June 22-27, 2008; Praha. 2008. p. 85.

Bortolin E, Della Monaca S, Onori S. Identificazione mediante tecnica EPR di ostriche irradiate. In: *9. Convegno nazionale del Gruppo italiano di risonanza di spin elettronico (GIRSE 08). Atti*; 27-30 settembre 2008; Giovinazzo. 2008.

Bortolin E, Fattibene P, Della Monaca S, La Civita S, Onori S. Possibili sviluppi di metodi dosimetrici in scenari di emergenza radiologica. In: *Convegno nazionale di radioprotezione. Cinquantenario AIRP: storia e prospettive della radioprotezione. Atti*; 4-6 giugno 2008; Pisa. 2008. p. 566-74.

Bottoni P, Caroli S, ed. XIII Italian-Hungarian symposium on spectrochemistry: environmental contamination and food safety. University Alma Mater Studiorum. Bologna, Italy, April 20-24, 2008. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3).

Bottoni P, Caroli S, Fidente R. Pharmaceuticals as priority water contaminants. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):93.

Bottoni P, Grenni P, Martinelli A, Barra Caracciolo A. Environmental fate of terbuthylazine and desethylterbuthlazine in soil, surface water and groundwater. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):94.

Bozzuto G, Bombelli C, Mannino S, Stringaro A, Toccacieli L, Calcabrini A, Colone M, Mangiola A, Maira G, Luciani P, Mancini GC, Arancia G, Molinari A. m-THPC-mediated photodynamic therapy of malignant gliomas: assessment of a new transfection strategy. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):130.

Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Lorenzi S, Valentini M, Mattei F, Sestili P, Proietti E. Involvement of dendritic cell subsets during cyclophospamide-induced immune activation: implications for the design of combination therapy protocols against cancer. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):80.

Branchi I, D'Andrea I, Armida M, Cassano T, Pezzola A, Potenza RL, Morgese MG, Popoli P, Alleva E. Non-motor symptoms in Parkinson's disease: investigating early phase onset of behavioral dysfunction in the 6-OHDA lesioned rat model. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):97.

Branchi I, D'Andrea I, Cirulli F, Alleva E. Early social enrichment shapes adult brain function and increases resilience to depression-like responses in the mouse. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):96.

Brookman B, Menditto A, Patriarca M. 6. Workshop Proficiency Testing in Analytical Chemistry, Microbiology and Laboratory Medicine: Current Practice and Future Directions. Rome, Italy, October 5-7, 2008. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C8).

Busani L. Esperienze formative in epidemiologia veterinaria - il training programs in Epidemiology and public health interventions network inc. (Tephinet). *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C12):18.

Buttò S, Fanales BE, Bernasconi D, Tavoschi L, Chiappi M, Sanarico N, Cenci A, De Araujo J, Salvi E, Rovetto C, Di Zeo P, Narino MDP, Holmes H, Erfle V, Barnett SW, Srivastava IK, Clerici M, Malnati M, Poli G, Vardas E, Ensoli B. Cross-clade recognition of structural and regulatory HIV-1 antigens and virus neutralization by sera from HIV-infected South African subjects. In: *AIDS Vaccine 2008 Conference. Abstract book*; October 13-16, 2008; Cape Town. 2008. p. 107.

Buttò S, Vardas E, Araujo J, Fanales BE, Bernasconi D, Tavoschi L, Chiappi M, Sanarico N, Cenci A, Salvi E, Rovetto C, Di Zeo P, Narino MDP, Ensoli B. Cross-clade recognition of structural and regulatory HIV-1 antigens and cross-clade virus neutralization by sera from HIV-infected South African subjects. In: *Rational Design of HIV Vaccines and Microbicides Network Annual Conference. Abstracts*; November 10-13, 2008; Malta. 2008. p. 34.

Caccia B, Andenna C, Frustagli G, Valentini S, Petetti E. MonteCarlo dose calculation in photon beam radiotherapy: a dosimetric characterization. In: *12. International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA). Proceedings*; October 19-24, 2008; Buenos Aires. 2008.

Caccia B, Marzi S, Mattia M. IMRT optimization: the possibility to generalize the computational approach. In: *12. International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA). Proceedings*; October 19-24, 2008; Buenos Aires. 2008.

Calcagnini G, Censi F, Triventi M, Mattei E, Losterzo R, Marchetta E, Bartolini P. Electromagnetic interference to infusion pumps from wireless communications technologies: update 2008. In: *30. Annual International IEEE EMBS Conference. Proceedings*; August 20-24, 2008; Vancouver. New York: IEEE; 2008. p. 4503-6.

Canese R, Adriani W, De Pasquale F, Marco EM, Fabi F, Lorenzini P, De Luca N, Podo F, Laviola G. Peculiar response to methylphenidate in adolescent compared to adult rats: a ph-MRI study. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):91.

Canevari S, Castellano G, Bagnoli M, de Cecco L, Alberti P, Marchesi E, Pierotti MA, Iorio E, Podo F, Mezzanzanica D. Molecular genetics of ovarian cancer. In: *33. European Symposium on hormonesand Cell Regulation. Abstracts*; 11-14 September 2008; Mont Ste. Odile, Alsace. 2008.

Caprari P, Martorana MC, ed. Convegno Aggiornamenti in emoreologia: dal laboratorio alla clinica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 3 dicembre 2008. Riassunti. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C11).

Caprari P, Tarzia A, Mojoli G, Martorana MC. Nuove frontiere dell'emoreologia per lo studio delle emazie normali e patologiche. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C11):37-8.

Caprari P. Nuove tecniche in emoreologia mediante analisi di immagine. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C11):8.

Caprini E, Sampogna F, Vicentini M, Tocco V, Fadda P, Quinti I, Carbonari M, Frontani M, Lombardo GA, Abeni D, Taruscio D, Fiorilli M, Russo G. Genetic and clinical aspects of rare lymphomas. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):25-6.

Carbone P, Kodra Y, Salerno P, Granata O, Salvatore M, Pierannunzio D, Trama A, Mazzaccara A, Mannucci F, Paolini MR, Ruggeri S, Ugolini G, Taruscio D. Messa a punto di una strategia per la prevenzione primaria dei difetti congeniti mediante acido folico e folati. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C9):34-5.

Carcea M, Aureli F, Cubadda F. Minerals and trace elements in Italian wheat and products. In: *International Durum Wheat Symposium. From Seed to pasta: the Durum Wheat Chain. Book of abstracts*; June 30 - July 3, 2008; Bologna. 2008. p. 77.

Cardone F, Principe S, Parchi P, Zanusso G, Monaco S, Tagliavini F, Pocchiari M. Development of new diagnostic approaches for transmissible spongiform encephalopathies. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):27-8.

Carere M, Mundo F, Galanti V, Sollazzo C. Towards an Italian approach for the derivation of groundwater threshold values. In: *2. European Groundwater Conference. EU Groundwater Policy Development. Proceedings*; 13-15 November 2008; Paris. 2008. p. 78.

Carere M, Polesello S. The environmental quality standard of the priority substances in the context of the European Water Framework Directive. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):91.

Carere M, Quevauviller P. From risk assessment to evaluation of effective measures implications of monitoring analyses in the implementation of EU environmental policies. In: *35. International Symposium on Environmental Analytical Chemistry. Abstracts*; 22-26 June 2008; Gdansk. 2008. p. 23.

Carere M. The European "environmental quality standards (EQS)" for surface water bodies: a link with groundwater chemical status assessment. In: *2. European Groundwater Conference. EU Groundwater Policy Development. Proceedings*; 13-15 November 2008; Paris. 2008. p. 36-40.

Carnevale D, Gentile MT, Ajmone-Cat MA, Carullo P, Lembo G, Minghetti L. A murine model of arterial hypertension to study the association between sporadic Alzheimer's disease and cardiovascular risk factors. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):112.

Caroli S, Bottoni P. The certification project for trace elements in Adamussium colbecki. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):64.

Caroli S. The OECD activities for the control of chemicals in the international trade. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):75.

Carratù B, Mosca M, Sanzini E. Evaluating of some components for honey characterization. In: *2. International Forum on Apitherapy. APIMEDICA and APIQUALITY 2008. Abstracts*; June 9-12, 2008; Monte Porzio Catone. 2008. p. 91.

Carta C, Cordeddu V, Flex E, Fodale V, Pantaleoni F, Petrangeli V, Torreri P, Lepri FR, Zampino G, Digilio C, Castagnoli L, Petrucci TC, Sarkozy A, Gelb BD, Martinelli S, Stella L, Dallapiccola B, Tartaglia M. Dysregulated ras signaling in Noonan syndrome and related disorders: disease gene discovery and functional studies. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):29-30.

Cassone A, Torosantucci A. Cross-Kingdom vaccines: dogma and heresy. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):131.

Castelluccio DM, Cisbani E, Colilli S, Fratoni R, Frullani S, Giuliani F, Mostarda A, Pierangeli L, Frezza M, Mazzaro M, Pianese E, Marchiori C, Paoloni G. Storia dell'esperienza italiana nel monitoraggio aereo della radioattività. In: *Convegno nazionale di radioprotezione. Cinquantenario AIRP: storia e prospettive della radioprotezione. Atti*; 4-6 giugno 2008; Pisa. 2008. p. 333-42.

Castiglia D, Castori M, Covaciu C, D'Alessio M, Uras C, Tabolli S, Colombi M, El-Hachem M, Salerno P, Taruscio D, Zambruno G. Inherited epidermolysis bullosa: molecular findings, diagnostic guidelines and quality of life evalutation. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):31-2.

Censi F, Calcagnini G, Bartolini P, Ricci C, Ricci RP, Santini M. Principal component analysis of the P-wave. Quantification of not-dipolar components of atrial depolarization. In: Encarnação P, Veloso A, ed. *Biosignals 2008. International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing. Proceedings, vol. 2*; January 28-31, 2008; Madeira. Madeira: INSTICC; 2008. p. 551-7.

Cerone R, De Felice M, Di Lauro R, Medda E, Persani L, Taruscio D, Tonacchera M, Olivieri A. Development of an epidemiological and molecular integrated approach for the prevention of congenital hypothyroidism: preliminary results. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):33-4.

Chiani P, Bromuro C, Stringaro A, Zamboni A, Maras B, Mignogna G, Cassone A, Torosantucci A. Anticorpi antifungini anti-beta-glucano: l'isotipo modifica il binding all'antigene e determina il valore protettivo. In: *9. Congresso nazionale della Federazione italiana di micopatologia umana e animale (FIMUA). Volume degli atti*; 27-29 novembre 2008; Catania. 2008. p. 71.

Chiodo F, Semeraro A, Robouch P, Patriarca M. Uncertainty of consensus values for the concentration of cadmium and lead in blood: an assessment. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C8):28.

Ciadamidaro S, Della Bella V, Marcheggiani S, Pace G, Puccinelli C, Piccari F, Guarino A, Rossi A, Paoletti G, Somaschini A, Mancini L. Diversità macrobentonica e indicatori d'impatto antropico nei corsi d'acqua di alcuni parchi naturali regionali (Lazio). In: *8. Giornata mondiale dell'acqua. Acque interne in Italia: uomo e natura. Atti*; 28 marzo 2008; Roma. 2008.

Ciadamidaro S, Mancini L. Reticolo idrografico minore del Lazio centrale: messa a punto di un metodo di valutazione ecologica. In: *Incontro dei dottorandi in scienze dei sistemi acquatici. Abtracts*; 14-16 Aprile 2008; San Michele all'Adige. 2008. p. 15.

Ciadamidaro S, Rivosecchi L, Mancini L. Blackflies (Diptera, Simuliidae) in the Province of Rome. In: *Young Ideas in Insect Science. 1. Meeting of PhD Students and Post-Doctoral Fellows. Abstracts*; June 5-6, 2008; Florence. 2008.

Ciaralli L, Giordano R, Senofonte O, Colabucci A, D'Amato M, D'Ilio S, Zappa G, Palazzo S, Di Gregorio M, Costantini S. Experiences of the community reference laboratory for chemical elements in food of animal origin in the preparation of test materials for proficiency testing. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C8):29-30.

Ciaravino G, Scolamacchia F, Conte M, Chiappini B, De Grossi L, Esposito E, Lorenzetti R, Nonno R, Perfetti G, Rosone F, Sala M, Scholl F, Ru G, Vaccari G, Agrimi U, Scavia G. Nuovi alleli di resistenza alla scrapie classica: l'analisi del gene della PrP oltre ai codoni 136, 154 e 171. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C12):27-8.

Ciardullo S, Aureli F, Raggi A, Mantovani A, Cubadda F. L'arsenico inorganico nella dieta: un interferente endocrino emergente. In: *Interferenti endocrini: valutazione e prevenzione dei possibili rischi per la salute umana. Riassunti dei poster*; 15 ottobre 2008; Roma. 2008.

Ciceroni L, Pinto A, Ciarrocchi S, Ciervo A. Bartonella infections in Italy. In: *5. International Meeting on Rickettsial Diseases. Abstract book*; May 18-20, 2008; Marseille. 2008. p. 49.

Cirulli F, Francia N, Capone F, Branchi I, Aloe L, Suomi SJ, Alleva E. Maternal deprivation stress as a risk factor for mental health: neurotrophins as neuroendocrine signals in rodents and non-human primates. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):98.

Clerici F, Vanacore N, Elia A, Pomati S, Da Cas R, Raschetti R, Mariani C. Valutazione degli effetti di memantina sui disturbi psico-comportamentali nella malattia di Alzheimer da moderatamente severa a severa: studio di sorveglianza post-marketing. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C6):50-1.

Colone M, Mondello F, Calcabrini A, Toccacieli L, Girolamo A, Mastrangelo N, Ramoni C, Arancia G, Stringaro A. Mechanisms of action of Melaleuca alternifolia (Tea Tree) oil on Candida albicans isolated from HIV+ patients. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):129.

Colone M, Mondello F, Mastrangelo N, Girolamo A, Toccacieli L, Angiolella L, Arancia G, Cassone A, Stringaro A. Proprietà terapeutiche del tea tree oil su ceppi di Candida albicans: studio del suo meccanismo di azione. In: *9. Congresso nazionale della Federazione italiana di micopatologia umana e animale (FIMUA). Volume degli atti*; 27-29 novembre 2008; Catania. 2008. p. 48.

Comba P, De Nardo P. Approccio epidemiologico all'individuazione dei rischi nel territorio. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C12):9-10.

Condello M, Lista P, Calcabrini A, Marra M, Formisano G, De Milito A, Federici E, Arancia G, Meschini S. Effetti del silenziamento dei geni ATG sul processo autofagico indotto dall'alcaloide vegetale voacamina in cellule di osteosarcoma umano. In: *Convegno annuale dell'Associazione italiana di colture cellulari (AICC). La cellula: dalla regolazione trascrizionale e post-trascrizionale alla terapia cellulare. Abstracts*; 26-28 novembre 2008; Bologna. 2008. p. 39.

Condello M, Lista P, Formisano G, Federici E, Arancia G, Meschini S. Autophagic cell death induced by the plant alkaloid voacamine on sensitive and multidrug resistant cultured tumor cells. In: *50. Annual Meeting of the Italian Cancer Society. Abstracts*; October 6-9, 2008; Naples. 2008. p. 72-3.

Confaloni A, Piscopo P, Talarico G, Spadoni O, Malvezzi Campeggi L, Gasparini M, Carletti V, Crestini A, Rivabene R, Vanacore N, Bruno G. Contributo della ricerca alla caratterizzazione dei pazienti con demenza sul territorio. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C6):12.

Conti S, Kanieff M, Minelli G, Rago G, Feasibility of a European Health Examination Survey (FEHES) Project. Legal and ethical issues in conducting health examination surveys in Europe. In: *18. IEA World Congress of Epidemiology / 7. Brazilian Congress of Epidemiology (EPI 2008). Abstracts*; September 20-24, 2008; Porto Alegre. 2008.

Corno C, Bottazzini N, Pastoni F, Perego GB, Benenati V, Aulicino FA, Niglio T. Microbiological parameters in water quality control. Proficiency testing organized by UNICHIM and Istituto Superiore di Sanità. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C8):34.

Costantini S, Giordano R. A brief overview on some regulations in dental sector. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):18.

Crescenzi M, Pajalunga D, Mazzola A, Biferi MG, Salzano AM. Manipulating the cell cycle in favor of tissue repair and regeneration. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):110.

Creti R, Berardi A, Gherardi G, Imperi M, Baldassarri L, Pataracchia M, Recchia S, Orefici G. Group B Streptococcus (GBS) neonatal infections: virulence characteristics and molecular epidemiology of strains from a pilot study in Italy. In: *17. Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases (LISSSD 2008). Abstract book*; June 22-26, 2008; Porto Heli. 2008. p. 53.

Creti R, Cardona F, Scandale T, Imperi M, Pataracchia M, Orefici G. Microbiological characteristics of group A streptococcal strains isolated from the throat of children affected with tic syndrome. In: *Convegno nazionale dell'Associazione italiana malattia di Parkinson e disordini del movimento (DISMOV-SIN). Abstracts*; 3-5 aprile 2008; Bari. 2008.

Creti R, Imperi M, Pagani L, Pataracchia M, Cardona F, Baldassarri L. Distribution of the Alpha-like protein family genes among beta-haemolytic streptococci. In: *17. Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases (LISSSD 2008). Abstract book*; June 22-26, 2008; Porto Heli. 2008. p. 257.

Creti R, Imperi M, Pataracchia M, Cardona F, Pagani L, Baldassarri L. Diffusion of the Alpha-like protein family genes among streptococci: mobilization mediated by circular forms? In: *108. General Meeting of the American Society for Microbiology (ASM). Abstracts*; June 1-5, 2008; Boston. 2008.

Cristofori M, Binkin N, Perra A, Vanacore N, Casaccia V. Indicatori legati alla prevenzione delle demenze estrapolati dal sistema di sorveglianza sulla salute e qualità della vita nella terza età "Passi d'argento" - studio pilota sul distretto di Orvieto. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C6):4.

Curceanu (Petrascu) C, Bazzi M, Beer G, Bombelli L, Bragadireanu AM, Cargnelli M, Ghio FMA, Girolami B. Kaonic atoms experimental studies at Da?ne. In: *11. International Conference on Meson-Nucleon Physics and the Structure of the Nucleon. Proceedings*; September 10-14, 2007; Jülich. 2008.

Curti M, Aceti A, Casciello M, Fruttini L, Garau L, Motta S, Piccinin R, Querini R, Simone D, Toni F. Is there a relationship between article downloaded and scientific production? A case study: BIBLIOSAN - The Italian biomedical libraries system. In: *11. European Conference of Medical and Health Libraries. Towards a New Information Space - Innovations and Renovations. Proceedings*; June 23-28, 2008; Helsinki. 2008.

Da Cas R, Chiricosta L, Maggini M. Uso dei farmaci per il diabete in Italia. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C1):18.

Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. XVII Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 15 dicembre 2008. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C13).

D'Andrea I, Gracci F, Santucci D, Branchi I, Alleva E. Birth spacing in the communal nest as a major factor in shaping adult emotional response and social skills in the mouse. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):99.

Daniele C, D'Avenio G, Grigioni M. Danno ematico correlato a protesi cardiovascolari. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C11):31.

Davanzo F, Settimi L, Marcello I, Condò M, Di Bella L, Sesana F, Bissoli M, Ferruzzi M, Borghini R, Giarratana T, Travaglia A, Assisi F, Moro P, Manfrè S, Severgnini P, Rebutti I, Dimasi V, Pirina A, Della Puppa T, Maiozzi P, Urbani E, Zoppi F, Binetti R. Intossicazioni gravi e mortali da metanolo tra cittadini dei paesi dell'Est Europa immigrati in Sicilia. In: *Convegno di primavera dell'Associazione italiana di epidemiologia. Metodi e strumenti per la misura delle disuguaglianze. Atti*; 15-16 maggio 2008; 2008.

Davanzo F, Settimi L, Sesana F, Maiozzi P, Urbani E, Travaglia A, Moroni R, Rebutti I, Panzavolta G, Borghini R, Dimasi V, Bissoli M, Assisi F, Moro P, Ferruzzi M, Bianchi M, Severgnini P, Della Puppa T. Esposizioni pericolose ed intossicazioni nei primi anni di vita. In: *32. Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 15-17 ottobre 2008; Milano. Milano; 2008. p. 234.

Davanzo F, Settimi L, Vignally P, Giarratana T, Maiozzi P, Sesana F, Della Puppa T, Macchia T. Intossicazioni da droghe da strada e da altre sostanze di abuso: le osservazioni del Centro Antiveleni di Milano. In: *32. Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 15-17 ottobre 2008; Milano. Milano; 2008. p. 208.

Davanzo F, Vignally P, Giustini M, Settimi L. Suicidi e tentati suicidi in Italia: quali informazioni per la prevenzione? In: *32. Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 15-17 ottobre 2008; Milano. Milano; 2008. p. 88.

D'Avenio G, Daniele C, Grigioni M. Determinazione del potenziale emolitico a partire da studi fluidodinamici di dispositivi cardiovascolari. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C11):32.

De Angelis S, Olivieri A, Dionisi S, Locatelli M, Marinaro M, Bonato V, Songini M, Velluzzi F, Schirru C, Cotichini R, Stazi MA, Dotta F, Lorini R, Bottazzo G, Boirivant M. Serum TGFß1 and natural history of type 1 diabetes in NOD mice and humans. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):117-8.

De Bernardis F, Sandini S, Stringaro A, Graziani S, Cassone A. Ruolo del biofilm nella patogenesi delle candidosi. In: *9. Congresso nazionale della Federazione italiana di micopatologia umana e animale (FIMUA). Volume degli atti*; 27-29 novembre 2008; Catania. 2008. p. 25.

De Castro P, Luzi AM, Colucci A, Marquardt L, Rossi AM. Libraries as a meeting place for health promotion: the experience of a collaboration with the Italian AIDS Help Line. In: *11. European Conference of Medical and Health Libraries. Towards a New Information Space - Innovations and Renovations. Proceedings*; June 23-28, 2008; Helsinki. 2008.

De Castro P, Toni F. Utilizzo di risorse elettroniche e produzione scientifica in un ente di ricerca: esiste una relazione? In: *Seminario La biblioteca digitale tra accesso e produzione di conoscenza: un percorso tra le statistiche d'uso e citazionali. Abstracts*; 7 marzo 2008; Milano. 2008.

De Castro P. Comunicazione e informazione nella biblioteca scolastica attraverso l'incontro con esperti di un ente di ricerca. In: *Seminario Libertà di espressione e accesso all'informazione: il ruolo della biblioteca scolastica. Abstracts*; 7 marzo 2008; Milano. 2008.

De Castro P. La policy per l'Open Access dell'Istituto Superiore di Sanità: strategie e innovazione. In: *Open Access, digital preservation e deposito legale: Policy, progetti e servizi per la ricerca. Atti*; 8 maggio 2008; Roma. 2008.

De Castro P. Le nuove frontiere della comunicazione scientifica. In: *10. Congresso nazionale della Società italiana di diagnostica di laboratorio veterinaria (SIDiLV). Volume degli atti*; 22-24 ottobre 2008; Alghero. 2008. p. 3-4.

De Castro P. L'esperienza di un ente di ricerca nella produzione e diffusione di informazioni. Creare consapevolezza e offrire strumenti facili per promuovere il cambiamento verso nuovi modelli di comunicazione in Open Access. In: *1. Conferenza d'Ateneo. I servizi per la didattica e la ricerca nella realtà locale e istituzionale. Atti*; 15 ottobre 2008; L'Aquila. 2008.

De Crescenzo M, D'Ancona F, Rizzo C. Integrazione delle attività di sorveglianza e prevenzione in ambito medico e veterinario nelle indagini epidemiologiche dei focolai di tossinfezione alimentare. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C12):87-8.

De Filippis B, Ricceri L, Laviola G. Behavioural alterations can be unvealed in MeCP2-308 mice already soon after birth. In: *6. World Rett Syndrome Congress. Abstracts*; 10-13 October, 2008; Parigi. 2008. p. 87.

De Luca A, Perri G, Binkin N, Fontana G, Perra A. The nutritional status of primary school children in the Province of Catanzaro (Italy) and related risk factors: a pilot study. In: *5. Tephinet Global Scientific Conference. Abstracts*; 1-6 November 2008; Kuala Lumpur. 2008. p. 111.

De Medici D, Anniballi F. Method to detect Clostridium botulinum and botulinum toxins. In: *Antidotes in Depth 2008 and Chemical Emergencies. Clinical and Public Health Issues. Proceedings*; May 15-17, 2008; Pavia. 2008. p. 169-73.

De Medici D, Fach P, Van Rotterdam B, Fenicia L, Wielinga PR, Segerman B, Anniballi F, Perelle S, Delibato E, Hoorfar J, Knutsson R. Improvement of the European laboratory bio-preparedness for the detection of BoNT-producing Clostridia in the feed and food chain. In: *45. Annual Interagency Botulism Research Coordinating Committee Meeting (IBRCC) Meeting. Abstracts*; September 14-18, 2008; Philadelphia. 2008. p. 14.

De Milito A, Canese R, Venturi G, Iero M, Villa AM, Iessi E, Federici C, Logozzi M, Lozupone F, Podo F, Rivoltini L, Fais S. Proton pump inhibitors induce death of human metastatic melanoma through a cascade of events following profound disturbance of cellular pH gradients. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):133.

De Milito A, Lozupone F, Canese R, Marino M, Podo F, Fais S. Novel experimental approaches for investigation on new therapies against rare human bone tumors. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):45-6.

Del Cornò E, Michienzi A, Belardelli F, Gessani S. CCL2 down-modulation triggered by selected Toll-like receptor agonist combinations contributes to Th1 polarizing program in human dendritic cells. In: *22. Annual Meeting of the European Macrophage & Dendritic Cell Society (EMDS). Abstracts*; September 18-20, 2008; Brescia. 2008. p. 66.

Del Giudice P, Gigante G, Mattia M. Perceptual stochastic integration as a model for binocular rivalry. In: *4. Forum of European Neuroscience (FENS). Abstracts Vol 2*; July 10-14, 2004; Lisbon. 2008.

Del Grosso MFR, Barbabella G, Camilli R, Creti R, Blackman Northwood J, Farrell DJ, Pantosti A. mef(E) is present in Streptococcus pyogenes and can be transferred by conjugation. In: *18. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Abstracts*; April 19-22, 2008; Barcelona. 2008.

Del Serrone P, Nicoletti M, Palazzino G, Serafini M. Authentication of botanicals in herbal drugs, food and feed additives by molecular biology techniques. In: *3. Congresso intersocietà sulle piante medicinali (Fitomed 2008). Abstracts*; 25-27 giugno 2008; Salerno. 2008. p. 111.

Delia D, Franchitto A, Pichierri P, Bignami M, Chessa L. Genotype/phenotype analysis of neurodegenerative and aging-prone syndromes caused by mutations in the DNA damage response/repair pathway. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):47-8.

Della Bella V, Mancini L. Benthic diatom diversity of coastal permanent ponds along a gradient of human impact in a Mediterranean eco-region. In: *3. European Pond Conservation Network Workshop. Abstracts*; May 14-16, 2008; Valencia. 2008. p. 63.

Della Bella V, Mancini L. Le zone umide nel contesto della Direttiva quadro sulle acque 2000/60/CEE. In: H. Kalmbach, ed. *Atti della prima giornata di studio "Tutela e conservazione dell'ecosistema acquatico Lago di Posta Fibreno area SIC/ZPS IT6050015"*; 26 gennaio 2008; Posta Fibreno. Regione Lazio ARP; 2008. p. 3-10.

Della Seta M, Cammarano RR. The role of the information service in developing and maintaining a national guideline programme. In: *11. European Conference of Medical and Health Libraries. Towards a New Information Space - Innovations and Renovations. Proceedings*; June 23-28, 2008; Helsinki. 2008.

Dente MG, Fabiani M, Vorou R, Mellou K, Nacca G, Meduri FR, Ranghiasci A, Lana S, Declich S. La rete EpiSouth-EpiMed: selezione di zoonosi prioritarie per il rafforzamento della sorveglianza transfrontaliera nei paesi del mediterraneo e dei Balcani. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C12):36-7.

D'Errigo P, Seccareccia F, Rosato S, Tosti ME, Badoni G, Fusco D, Perucci CA. Quality of care assessment in cardiac surgery: the use of hierarchical models. In: *18. World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons. Abstracts*; April 30 - May 3, 2008; Kos. 2008. p. S341.

Di Cicco S. Design for well being dental care-integral design solutions for health and well being. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):31.

Di Giovine P, Pinto ARF, Broughton K, Bujko M, Decheva A, Esfratiou A, Joks U, Levent B, Olander R, Paberza R, Smeleva E, Virbaliene R, Zasada A, Von Hunolstein C. Evaluation of serological methods for the detection of diphtheria anti-toxin antibody. In: *2. Annual Meeting of DIPNET and 10. International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphteria. Programme and Abstracts Book*; November 5-7, 2008; Larnaca. 2008. p. 28.

Di Marco G, Marianelli C, Russo M, Tomaselli A, Fiasconaro M, Capucchio MT, Caracappa S. Tubercolosi ovina: reperti anatomo-istopatologici di un raro caso di tubercolosi generalizzata. In: *5. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di patologia veterinaria (AIPVET). Atti*; 15-16 maggio 2008; Palermo. 2008.

Di Masi A, Nicolai S, Salvatore M, Viganotti M, Tosto F, Lorenzetti S, Maranghi F, Tassinari R, Azzalin G, Magrelli A, Mantovani A, Taruscio D, Macino G, Tanzarella C, Antoccia A. Characterization of Wnt/ß-catenin pathway, IGF-2 methylation status, mir profiles and cell signalling in hepatocarcinoma and hepatoblastoma cell lines. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):51-2.

Di Pucchio A, Pizzi E, Solimini R, Mastrobattista L, Rossi S. Structural and operational characteristics of Italian smoking cessation services: a national investigation. In: *10. Annual Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco Europe (SRNT). Abstracts*; September 23-26, 2008; Rome. 2008. p. 173.

Donelli G, Guaglianone E, Cardines R, Mastrantonio P. Anaerobes as biofilms. In: *13. International Congress on Infectious Diseases (ICID). Abstracts*; June 19-22, 2008; Kuala Lumpur. 2008.

Donelli G. Novel strategies to control biofilms on medical devices. In: *16. Symposium of the International Association on Gnotobiology and 31. Congress of the Society of Microbial Ecology and Disease. Abstracts*; May 28-30, 2008; Stockholm. 2008.

Donelli G. Role of microbial biofilm in catheter-related infections and sespsis. In: *6. GAVeCeLT congress. International Meeting on Long Term Venous Access Devices. Abstracts*; December 4-5, 2008; Rome. 2008.

Donfrancesco C, Stamler J, Palmieri L, Vanuzzo D, Panico S, Cesana G, Ferrario M, Sega R, Pilotto L, Giampaoli S. The metabolic syndrome: utility for cardiovascular risk prediction - the Italian population-based CUORE Project. In: *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*; May 1-3, 2008; Paris. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

D'Orazi A, Piras E, Gradito P, Guarise S, Garau L, Della Seta M, De Castro P. Librarians as educators and producers of information: new challanges and experiences for a developing profession. In: *11. European Conference of Medical and Health Libraries. Towards a New Information Space - Innovations and Renovations. Proceedings*; June 23-28, 2008; Helsinki. 2008.

D'Ugo E, Giuseppetti R, Canitano A, Catone S, Di Giorgio S, Kondili LA, Argentini C, Rapicetta M. Assessment of a preliminary protocol of therapy against hepadnavirus chronic infection based on a complex of anti-pres/s and viral particles (IGC). *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):121.

Ensoli B, Fiorelli V, Ensoli F, Tripiciano A, Bellino S, Longo O, Buttò S, Lazzarin A, Tambussi G, Visintini R, Narciso P, Antinori A, D'Offizi G, Di Carlo A, Palamara G, Monini P, Magnani M, Garaci E. The preventive phase I trial of the recombinant native HIV-1 Tat protein. In: *AIDS Vaccine 2008 Conference. Abstract book*; October 13-16, 2008; Cape Town. 2008. p. 182.

Ensoli B, Fiorelli V, Ensoli F, Tripiciano A, Bellino S, Longo O, Buttò S, Lazzarin A, Tambussi G, Visintini R, Narciso P, Antinori A, D'Offizi G, Di Carlo A, Palamara G, Monini P, Magnani M, Garaci E. The therapeutic phase I trial of the recombinant native HIV-1 Tat protein. In: *AIDS Vaccine 2008 Conference. Abstract book*; October 13-16, 2008; Cape Town. 2008. p. 240.

Escher M, Vanni M, Scavia G, Tognetti R, Caprioli A, Intorre L. Indagine retrospettiva sull'uso prudente di antibiotici nel cane e nel gatto. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C12):93.

Esin S, Batoni G, Counoupas C, Stringaro A, Brancatisano FL, Colone M, Bottai D, Di Luca M, Maisetta G, Florio W, Arancia G, Campa M. Natural cytotoxicity receptor NKp44 is involved in direct binding of human NK cells to mycobacteria surface. In: *7. International Conference on the Pathogenesis of Mycobacterial Infections. Abstract book*; June 26-29, 2008; Stochkolm. 2008. p. 52.

Fabbri A, Luvisetto S, Straface E, Marinelli S, Falzano L, Malorni V, Fiorentini C, Pavone F. The Rac GTPase-activating bacterial protein CNF1 induces analgesia up-regulating μ-opioid receptors. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):95.

Fabiani M, Bassani L, Ayella EO, Ojom L, Achora V, Ogwang DM, Opio AA, Musinguzi J, Ciantia F, Declich S. HIV-1 infection and displacement in the conflict-affected region of Northern Uganda. In: *17. International AIDS Conference. Abstracts*; 3-8 August, 2008; Mexico City. 2008. p. 406.

Falbo V, Floridia G, Salvatore M, Censi F, Marra M, Tosto F, Taruscio D. The Italian external quality assessment in genetic tests: five years of experience and development of a web-based system. In: *4. International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD). Abstracts*; May 20-22, 2008; Washington DC. 2008.

Falbo V, Floridia G, Salvatore M, Censi F, Marra M, Tosto F, Taruscio D. The Italian External Quality Assessment in Genetic Tests: Five Years of Experience and Development of a Web-Based System. In: *4. International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD). Abstracts*; May 20-22, 2008; Washington DC. 2008. p. 9.

Falbo V, Floridia G, Salvatore M, Marra M, Tosto F, Censi F, Taruscio D. The Italian External Quality Assessment (EQA) in genetic tests: the VI EQA scheme. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):54.

Fattibene P, De Angelis C, De Coste V, Della Monaca S, La Civita S, Viscomi D, Onori S. La dosimetria EPR nelle emergenze radiologiche. In: *9. Convegno nazionale del Gruppo italiano di risonanza di spin elettronico (GIRSE 08). Atti*; 27-30 settembre 2008; Giovinazzo. 2008. p. 31.

Fenicia L, Anniballi F, Aureli P. Human botulism in Italy, 1984-2007. In: *Clostridium Botulinum: Epidemiology, Diagnosis, Genetics, Control and Prevention. Abstracts*; June 16-19, 2008; Helsinki. 2008. p. 72.

Fenicia L, Anniballi F, De Medici D, Delibato E, Lonati D, Locatelli C. Research project "infant botulism": the first twelve months. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):55.

Fenicia L, Anniballi F, Di Giovangiulio M, De Medici D, Delibato E, Auricchio B. PFGE analysis of Clostridium botulinum and neurotoxigenic Clostridium butyricum isolated in Italy and associated epidemiological findings: preliminary results. In: *45. Annual Interagency Botulism Research Coordinating Committee Meeting (IBRCC) Meeting. Abstracts*; September 14-18, 2008; Philadelphia. 2008. p. 15.

Fenicia L, Anniballi F. Botulism in Italy and in EU: epidemiological data. In: *Antidotes in Depth 2008 and Chemical Emergencies. Clinical and Public Health Issues. Proceedings*; May 15-17, 2008; Pavia. 2008. p. 155-64.

Ferraina S, Mattia M, Pani P, Mirabella G, Del Giudice P. Signature of motor programming obtained from multi-unit in the dorsal premotor cortex of primates. In: *6. Forum of European Neuroscience (FENS). Abstracts Vol 4*; July 12-16, 2008; Genève. 2008.

Ferrantelli F, Olivieri E, Helland DE, Bakke S, Fenyo EM, Carlei D, Pupino Carbonelli P, Compagnoni D, Barnett SW, Monini P, Ensoli B. A novel vaccine candidate based on HIV Env/Tat proteins. In: *Conference 25 years of HIV. Abstract book*; May 19-21, 2008; Paris. 2008. p. 151.

Ferranti P, Fabbrocino S, Bruno M, Serpe L, Gallo P. Maldi-TOF and Q-TOF mass spectrometry characterization of a new microcystin produced in a cyanobacteria bloom in the Averno lake. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):92.

Ferrara R, Gentili D, Ponzani V. Partnership as a tool for improving services in the public health field: the experience of the Library of the Italian National Institute of Health in its role as WHO Documentation Centre. In: *11. European Conference of Medical and Health Libraries. Towards a New Information Space - Innovations and Renovations. Proceedings*; June 23-28, 2008; Helsinki. 2008.

Ferretti G, Palleschi L, Giannetti L, Gallo P, Civitareale C, Fiori M, Marchiafava C, Crovella T, Cammarata P, Ferranti C, Draisci R. Determination of zeranol and taleranol in bovine urine using immunoaffinity columns purification followed by lc-ms/ms analysis. In: *Conference on Residues of Veterinary Drugs in Food (EuroResidue VI). Proceedings*; May 19-21, 2008; Egmond aan Zee. 2008. p. 665-8.

Fiore L, Buttinelli G, Fiore S, Amato C, Battistone A, Mancuso G, Pompa MG, Rizzuto E. Eradicazione della Poliomielite Studio dell'eziologia e dell'incidenza delle Paralisi Flaccide Acute in Italia. Ricerca di poliovirus in soggetti con immunodeficienza e nell'ambiente.. In: *5. Forum internazionale della salute (SANIT). Abstracts*; 23-25 giugno 2008; Roma. 2008.

Fiore M, Mancinelli R, Laviola G, Aloe L, Ceccanti M. Early exposure to ethanol but not red wine at the same alcohol concentration induce behavioral and brain neurotrophin alterations in young and adult mice. In: *4. European Association of Addiction Therapy. Abstracts*; 13-15 October 2008; Florence. 2008.

Flex E, Petrangeli V, Stella L, Chiaretti S, Fodale V, Paoloni F, Martinelli S, Fragale A, Sanchez M, Tavolaro S, Messina M, Cazzaniga G, Vignetti M, Battistini A, Renauld J, Biondi A, Constantinescu SN, Foà R, Tartaglia M. Somatically acquired JAK1 mutations in adult acute lymphoblastic leukemia. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):79.

Flore R, Gerardino L, Santoliquido A, Di Giorgio A, Sgueglia G, Mojoli G, Martorana MC, Caprari P. Modificazioni emoreologiche e disfunzione endoteliale in pazienti affetti da Sindrome X. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C11):33.

Floridia G, Censi F, Falbo V, Taruscio D. Alterazioni genetiche dei tumori delle ghiandole salivari. In: *95. Congresso nazionale della Società italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale. Relazioni*; 21-24 maggio 2008; Torino. 2008. p. 85-98.

Floridia G, Censi F, Marra M, Lanni S, Foschini MP, Falbo V, Taruscio D. Characterization of genetic and cytogenetic alterations in salivary gland tumors. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):58.

Fochi I, Abate V, De Luca S, Iacovella N, Iamiceli AL, di Domenico A. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHS) in virgin and recycled elastomeric materials. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):70.

Fontana G, Binkin N, Spinelli A. Preliminary results of a national nutrition surveillance system, Italy, 2008. In: *5. Tephinet Global Scientific Conference. Abstracts*; 1-6 November 2008; Kuala Lumpur. 2008. p. 209.

Franciosa G, Maugliani A, Scalfaro C, Aureli P. Subtypes of the type B botulinum neurotoxin gene are widely distributed on extrachromosomal elements. In: *Clostridium Botulinum: Epidemiology, Diagnosis, Genetics, Control and Prevention. Abstracts*; June 16-19, 2008; Helsinki. 2008. p. 27.

Franciosa G, Maugliani A, Scalfaro C, Aureli P. Widespread distribution of plasmids encoding subtypes of the botulinum neurotoxin type B gene among Clostridium botulinum strains. In: *45. Annual Interagency Botulism Research Coordinating Committee Meeting (IBRCC) Meeting. Abstracts*; September 14-18, 2008; Philadelphia. 2008.

Frank C, Grossi D, De Chiara G, Racaniello M, Biagini G, Tancredi V, Rufini S, Merlo D, D'Arcangelo D. Neurological impairment in Niemann-Pick C disease: a study on the role of excitatory neurotrasmiter receptors and identification of peripheral cellular biomarkers. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):61-62.

Frazzoli C, Mantovani A. Dall'ispezione degli alimenti all'igiene degli alimenti e alla sicurezza alimentare. In: Veggetti A, Cartoceti L, ed. *5. Convegno nazionale di storia della medicina veterinaria. Atti*; 22-24 giungo, 2007; Grosseto. Fondazione iniziative zooprofilattiche e zootecniche; 2008.

Frazzoli C, Robouch P, Caroli S. Assessment of performance of instrumental techniques for trace elements in food: a new graphical approach to improve the exposure estimation. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):124.

Frazzoli C. Elementi in traccia come micronutrienti e contaminanti negli alimenti: possibili associazioni con le malformazioni congenite rare. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C9):39-40.

Frosina G, Dogliotti E, Botta E, Calcagnile AS, Casartelli G, Degan P, D'Errico MR, Foresta M, Lemma T, Narciso L, Nardo T, Oneda R, Orioli D, Pettinati I, Ropolo M, Stefanini M. Genetic, molecular and functional characterization of Cockayne syndrome, a rare transcription/repair defective hereditary disease. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):63-4.

Frullani S, Castelluccio DM, Cisbani E, Colangeli G, Colilli S, De Otto GL, Fratoni R, Giuliani F, Marchiori C, Mostarda A, Paoloni G. A unique aerial platform equipped for large area surveillance. A real-time tool for emergency management. In: *12. International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA). Proceedings*; October 19-24, 2008; Buenos Aires. 2008.

Gabrielli A, Pomponio G, Fraticelli P, Luchetti M, Svegliati S, Moroncini G, Malorni V, Giammarioli AM, Straface E, Pierdominici M, Maselli A, Somma L. A double-blind placebo-controlled clinical trial

addressing the inhibition of PDGFR phosphorylation as a candidate pathogenetic treatment of systemic sclerosis. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):65-6.

Galli MC, Neroni M, Sbrenni S. Role of Proficiency Testing and External Quality Assessment in building a quality assurance system in regulatory testing laboratories: auditors' experience. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C8):44.

Galli MC. Towards an European harmonisation of the requirements for first clinical use of advanced therapy medicinal products: preclinical requirements for gene therapy medicinal products. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):59.

Garibaldi F, Cisbani E, Cusanno F, Magliozzi ML, Torrioli S, Marano G, Palazzesi S, Baiocchi M, Vitelli L, De Vincentis G. New perspectives in molecular imaging of cardiovascular diseases. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):109.

Gasparini M, Vanacore N, Salati E, Antinucci L, Talarico G, Lenzi GL, Bruno G. Approccio qualitativo ad un test di memoria: dati preliminari di uno studio normativo. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C6):55.

Gatta G, Ciccolallo L, Ferretti S, Licitra L, Casali PG, Dei Tos PA, Capocaccia R. For a definition and a list of rare cancers in Europe. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):67.

Gaudiano MC, Bartolomei M, Valvo L. Esperienze pratiche nella lotta alla contraffazione dei farmaci: l'esperienza di IMPACT/WHO e di IMPACT Italia. In: *Congresso Marchi, brevetti e contraffazione. Atti*; 2-3 dicembre 2008; Milano. 2008.

Gessani S, Gauzzi MC. TLR3 signalling pathway in human dendritic cells. In: *International Workshop on Gene Signalling Pathway Analysis and Representation for the Dendritic Cell. Abstracts*; 13-14 November 2008; Florence. 2008. p. 3.

Ghirini S, Gandin C, Galluzzo L, Farchi G, Scafato EP. Il consumo di alcol nell'anziano in Italia. Risultati del Progetto I.PR.E.A. (Progetto Italiano sull'Epidemiologia della malattia di Alzheimer). In: *Convegno CCM 2008. Abstracts*; 23-25 giugno 2008; Roma. 2008.

Giacomini E, Remoli ME, Gafa V, Pardini M, Fattorini L, Severa M, Coccia EM. IFN-b as a natural adjuvant to improve BCG vaccination. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):114.

Giannattasio C, Poleggi A, Sbriccoli M, Valanzano A, Lu M, Pocchiari M. Characterization of the gene expression profile in the spleen of mice intraperitoneally infected with scapie. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):94.

Giansanti D, Maccioni G, Macellari V, Mattei E, Triventi M, Censi F, Calcagnini G, Bartolini P. A Novel User-Friendly Step-Counter for HOME-CARE-Telemonitoring of Physical Activity. In: *Tromsø Telemedicine and eHealth Conference 2008. Proceedings*; 9-11 June 2008; Tromsø. 2008. p. 131-5.

Giusti A, Gawronski O, Maggini M. Accettabilità del modello di gestione integrata e bisogni informativi delle persone con diabete. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C1):32.

Gomez Miguel MJ, Pezzella C, Scopetti F, Levels L, van der Gun J, Hendriksen C, Halder M, Behr-Gross ME, Von Hunolstein C. Measurement of antibody response to pertussis toxin in guinea pigs immunized with whole-cell pertussis vaccines as a serological alternative to the mouse protection test. In: *International Symposium Alternatives to Animal Testing: New Approaches in the Development and Control of Biologicals. Proceedings*; April 23-24, 2008; Dubrovnik. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicine & Health Care (EDQM); 2008. p. 173-4.

Grande S, Luciani AM, Rosi A, Guidoni L, Viti V. Identification of amide protons of glutathione in MR spectra from cultured tumor cells. In: *10. Conference Acta Biophysica Romana. Abstracts*; 10-11 Aprile 2008; Roma. 2008.

Grande S, Luciani AM, Rosi A, Guidoni L, Viti V. Identification of amide protons of GSH in MR spectra of tumor cells. In: *16. Scientific Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM). Abstracts*; May 3-9, 2008; Toronto. 2008.

Grandolfo M, Taruscio D, Mantovani A, Brescianini S, Carbone P, Salvatore M. Neural tube defects and folic acid: an integrated, evidence-based approach to primary prevention in the Italian context. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):72-3.

Grigioni M, D'Avenio G, Morbiducci U, Del Gaudio C, Daniele C. Fluid dynamics studies of cardiovascular medical devices and blood damage prediction. In: *30. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Proceedings*; August 20-24, 2008; Vancouver. 2008. p. 1419-22.

Iaconelli M, La Rosa G, Pourshaban M, Muscillo M. Typing of human adenovirus species in environmental samples by newly designed seminested PCR assays targeting the fiber coding region. In: *International Symposium Current Developments in Food and Environmental Virology. Abstracts*; October 9-11, 2008; Pisa. 2008. p. 23.

Imperi M, Gherardi G, Pataracchia M, Baldassarri L, Facinelli B, Cardona F, Orefici G, Creti R. Virulence factors, antibiotic resistance and molecular epidemiology of S. dysgalactiae subsp. equisimilis strains from carriers, invasive and non invasive infections. In: *17. Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases (LISSSD 2008). Abstract book*; June 22-26, 2008; Porto Heli. 2008. p. 132.

Imperi M, Pataracchia M, Cardona F, Baldassarri L, Recchia S, Orefici G, Creti R. Retrospective analysis of a twelve years study on S. pyogenes strains isolated from the throat of children affected with tic syndrome. In: *17. Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases (LISSSD 2008). Abstract book*; June 22-26, 2008; Porto Heli. 2008. p. 38.

Iorio E, Castellano G, Bagnoli M, de Cecco L, Ricci A, Pisanu ME, Di Vito M, Mezzanzanica D, Canevari S, Podo F. Activity and genomic expression of enzymes contributing to the MRS choline profile of ovary cancer cells.. In: *50. Annual Meeting of the Italian Cancer Society. Abstracts*; October 6-9, 2008; Naples. 2008.

Iorio E, Ricci A, Pisanu ME, Di Vito M, Canese R, Ramoni C, Spadaro F, Cecchetti S, Paris L, Abalsamo L, Rozera C, Spada M, Cesolini A, Castellano G, Bagnoli M, de Cecco L, Mezzanzanica D, Raspagliesi F, Esseridou A, Glunde K, Takagy T, Bhujwalla Z, Sardanelli F, Canevari S, Podo F. Molecular imaging and functional genomics approaches on choline metabolism in ovarian cancer. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):78.

Isa C, Mingolla A, Berretta C, Fruttini L, Ciappelloni R, Mari C, De Castro P, Poltronieri E, Roazzi P, Di Benedetto C. Integrazione dei sistemi informativi per l'accesso alle pubblicazioni scientifiche: il caso DSpace ISS e l'Istituto zooprofilattico sperimentale dell'Umbria e delle Marche. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C12):109-10.

Izzicupo F, Vanacore N, Galeotti F, Gainotti S, Menniti Ippolito F, Raschetti R. Stato dell'arte degli interventi di stimolazione cognitiva nella demenza di Alzheimer. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C6):61.

Jones J, De Paola A, Cornelius A, Croci L, Suffredini E, Karunasager I, Martinez-Urtaza J, Rangdale R, Cachicas V, Espejo R, Hara-Kudo Y. Evaluation of international PCR method performance for detection of Vibrio parahaemolyticus. In: *112. AOAC Annual Meeting and Exposition. Abstracts*; 21-24 September, 2008; Dallas. 2008. p. 153-4.

La Civita S, Fattibene P, Shishkina E, Wieser A, Ivanov D, De Coste V, Güttler A, Onori S. Protocollo per la valutazione dei limiti di applicabilità della dosimetria con smalto dentale. In: *Convegno nazionale di radioprotezione. Cinquantenario AIRP: storia e prospettive della radioprotezione. Atti*; 4-6 giugno 2008; Pisa. 2008. p. 280-7.

La Rosa G, Iaconelli M, Pourshaban M, Muscillo M. Correlazioni evolutive tra norovirus umani ed animali appartenenti al genogruppo IV recentemente isolati in Italia. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C12):111.

La Rosa G, Pourshaban M, Iaconelli M, Muscillo M. Detection of genogroup IV noroviruses in environmental and clinical samples and sequencing through rapid amplification of cDNA ends (RACE). In: *International Symposium Current Developments in Food and Environmental Virology. Abstracts*; October 9-11, 2008; Pisa. 2008. p. 12-3.

Lamagni T, Bouvet A, Creti R, Ekelund K, Henriques-Normark B, Koliou M, Kriz P, van der Linden M, Luca B, Ungureanu V, Vuopio-Varkila J, Zachariadou L, Schalén C, Jasir A, Efstratiou A, Strep-EURO Study Group. Risk factors for streptococcal toxic shock syndrome in European patients diagnosed with severe Streptococcus pyogenes disease. In: *17. Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases. Abstract Book*; June 22-26, 2008; Porto Heli. 2008.

Laviola G, Ricceri L, De Filippis B, Perrone-Capano C, Miano MG. New findings from MECP2-308 and KFL7 mice as models of mental retardation. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):80.

Liotta LA, Petricoin EF, Belluco C, De Maria R. Cancer proteomics in the discovery of new biomarkers for diagnosis and treatment. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):7.

Liumbruno GM, Catalano L, Piccinini V, Pupella S, Calteri D, Pravatà G, Grazzini G. The Italian blood information system and haemovigilance. In: *10. European Haemovigilance Seminar (EHS) of the European Haemovigilance Network (EHN). Abstracts*; February 28- March 1, 2008; Frankfurt am Main. 2008. p. 33.

Loizzo S, Fortuna A, Carozzo R, Visentin S, Prata C, Loizzo A. Measurement of NAD(P)H autofluorescence by video-microscopy in ex-vivo and in vitro models of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and diseases connected with mitochondrial conditions. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):81.

Loizzo S, Loizzo A, Masocco M, Nisticò L, Salerno P, Taruscio D, Vanacore N, Vichi M. Proposal for an integrated approach to rare diseases: a study between basic laboratory models and clinical epidemiology in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):82-3.

Lombardo C, Cope J, De Andrés-Medina R, Ferrantini M, Guillemette B, Wetteraurer B. Coordinating cancer research in Europe: the role of member states. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):71.

Lombardo FL, Maggini M, Spila Alegiani S, Raschetti R. Applicazione della carta del rischio cardiovascolare italiana ad una coorte di pazienti diabetici di tipo 2. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C1):37.

Lombardo FL, Pricci F, Ruggeri P, ed. II Convegno Prevenire le complicanze del diabete: dalla ricerca di base all'assistenza. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 18-19 febbraio 2008. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C1).

Lonati D, Locatelli C, Fenicia L, De Medici D, Manzo L. Progetto Italia-USA: "rare diseases" - infant botulism (2007-2009). In: *Antidotes in Depth 2008 and Chemical Emergencies. Clinical and Public Health Issues. Proceedings*; May 15-17, 2008; Pavia. 2008. p. 180-92.

Losio MN, Zanardini N, Pavoni E, Moro E, Suffredini E, Croci L, Boni P. Valutazione comparativa di reverse transcription booster PCR e metodi in real time PCR per la ricerca di Norovirus in alimenti e

campioni biologici. In: *10. Congresso nazionale della Società italiana di diagnostica di laboratorio veterinaria (SIDiLV). Volume degli atti*; 22-24 ottobre 2008; Alghero. 2008. p. 217-8.

Losio N, Croci L, Arcangeli G, Pavoni E, Corrain C, Suffredini E, Rossetti E, Sanavio G, Boni P. Occurrence of enteric viruses in Italian shellfish and relation to climatic-environmental factors. In: *21. Symposium of the International Committee on Food Microbiology and Hygiene (ICFMH. Evolving Microbial Food Quality and Safety. Abstract book*; September 1-4,2008; Aberdeen. 2008. p. 388-9.

Luciani AM, Palma A, Grande S, Sordi P, Guidoni L, Viti V, Di Castro E, De Felice C, Lo Bosco A. Dosimetric performances of optically detected Fricke-agarose-Xylenol Orange gel. In: *5. International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry (DOSGEL 2008). Proceedings*; September 29 - October 3, 2008; Hersonissos. 2008. p. 75-9.

Luzi AM, Colucci A, De Mei B, Gallo P, Cattaneo C, Petrigliano R, Iacono D, Sanseverino A, Italian Patient's Associations for Rare Diseases, Taruscio D. Needs of people involved in rare diseases. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):84-5.

Macchia T, Sciotti M, Gentili S. Attività EWS in Italia ed aspetti di interesse sanitario. In: *Antidotes in Depth 2008 and Chemical Emergencies. Clinical and Public Health Issues. Proceedings*; May 15-17, 2008; Pavia. 2008. p. 59-64.

Magiacotti M, Chiaravalle A, Marchesani G, De Sio A, Boniglia C, Bortolin E, Onori S. Detection of irradiated chestnuts: preliminary study using three different analytical techniques. In: *15. International Meeting on Radiation Processing. Conference Handbook*; September 21-25, 2008; London. 2008. p. 161.

Magnani C, Torregrossa MV, Assennato G, Bisanti L, Cannizzaro S, Celentano E, Cocco L, Cuttini M, De Salvo G, Forastiere F, Haupt R, Lagorio S, Mattioli S, Merlo F, Michelozzi P, Miligi L, Minelli L, Pannelli F, Polichetti AV, Risica S, Rondelli R, Salvan A, Vecchia P, Zambon P, SETIL Working Group. SETIL: Italian multicentric epidemiological study on risk factors for childhood leukemia, non Hodgkin lymphoma and neuroblastoma. In: *5. International Workshop on Biological Effects of Electromagnetic Fields. Proceedings*; September 28 - October 2, 2008; Terrasini. 2008.

Magrelli A, Salvatore M, Azzalin G, Devito R, Macino G, Mantovani A, Tanzarella C, Taruscio D. Microrna and rare tumors: the hepatoblastoma example. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):126.

Magrelli A, Salvatore M, Viganotti M, Tosto F, Azzalin G, Devito R, Macino G, Mantovani A, Lorenzetti S, Tanzarella C, Antoccia A, Di Masi A, Taruscio D. MicroRNA and rare tumors: the hepatoblastoma example. In: *11. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 23-25 novembre 2008; Genova. 2008.

Malaguti Aliberti L, Santarsiero A, Ferrari D, Masciulli R. Chemical risk in hospital environments. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):38.

Malchiodi Albedi F, Gaddini L, Villa M, Matteucci A, Mallozzi C, Di Stasi AMM, Petrucci TC, Pricci F. RAS signalling blockade as a therapeutic approach against early neuroglial dysfunction in diabetic retinopathy. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):113.

Mallozzi C, Ceccarini M, Camerini S, Macchia G, Crescenzi M, Petrucci TC, Di Stasi AMM. Identificazione delle modifiche indotte dal perossinitrito a carico delle tirosine della sinaptofisina, una proteina delle vescicole sinaptiche: implicazioni funzionali. In: *Convegno nazionale Gli aspetti biologici dell'ossido nitrico. Atti*; 4-6 Ottobre 2008; Rimini. 2008.

Mallozzi C, Ceccarini M, Camerini S, Macchia G, Crescenzi M, Petrucci TC, Di Stasi AMM. Synaptophysin tyrosine modifications induced by peroxynitrite affect protein-protein interaction and signalling. In: *5. Meeting Molecular mechanisms in neuroscience. Abstracts*; June 19-20, 2008; Milan. 2008. p. 51.

Malnati M, Heltay S, Cosma A, Glashoff R, Liebrich W, Vardas E, Imami N, Westrop S, Buttò S, Fanales BE, Ensoli F, Tripiciano A, Ensoli B, Erfle V, Poli G, Holmes H. A new antigen-scanning strategy to monitor T-cell immune responses. In: *AIDS Vaccine 2008 Conference. Abstract book*; October 13-16, 2008; Cape Town. 2008. p. 223.

Mancinelli R, Cruciani F, Ciprotti M, Giordano R, Senofonte O, Amore F, Ceccanti M, Attilia ML, D'Ilio S, Costantini S. Alcohol abuse, eye disease and alcohol related risk factors. In: *4. European Association of Addiction Therapy. Abstracts*; 13-15 October 2008; Florence. 2008.

Mancini C, Barbaro A, Zedda M. Training courses: teaching end-users to build their personal digital library. In: *11. European Conference of Medical and Health Libraries. Towards a New Information Space - Innovations and Renovations. Proceedings*; June 23-28, 2008; Helsinki. 2008.

Mancini L, Della Bella V, Marcheggiani S, Ciadamidaro S. La qualità dei corsi d'acqua nel Parco Regionale di Veio. In: *La biodiversità del Parco di Veio a 10 anni dalla sua istituzione (1998-2008). Atti del convegno*; 14 novembre 2008; Parco di Veio. Roma: Ente Regionale Parco di Veio; 2008. p. 13-8.

Mancini L, Iaconelli M, Marcheggiani S, D'Angelo AM, Pierdominici E, Formichetti P, Equestre M, Floris B, Rosselli P, Ammazzalorso P, Le Foche M, Zaottini E, Fabiani C. A molecular approach for the impact assessment of faecal pollution in river ecosystems. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):86-7.

Mancini L, Marinilli C, Ciadamidaro S, Della Bella V, Marcheggiani S, Puccinelli C, Tancioni L, Aulicino FA. Antibiotic resistance in bacteria isolated from freshwater fish farms. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):89.

Mancini L, Puccinelli C, Della Bella V, Marcheggiani S, Beltrami ME, Cappelletti C, Ciutti F. Freshwater diatoms of the Tiber River basin. In: M. Cantonati, A. Scalfi & E. Bertuzzi, ed. *2. Central European Diatom Meeting (CEDIATOM2). Abstracts*; 12-15 giugno 2008; Trento. 2008. p. 44.

Mantovani A, Baldi F, Taruscio D. Folic acid excess: health risks evidence? *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):86.

Mantovani A, Baldi F. Eccesso di acido folico: quale evidenza di rischi per la salute? *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C9):6.

Mantovani A, Macrì A, Prosperi S, Lasagna E. Note sulla storia dell'epidemiologia veterinaria in Italia. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C12):120.

Maranghi F, Lorenzetti S, D'Ambrosio A, Lagatta V, Marcoccia D, Moracci G, Tassinari R, Salvatore M, Viganotti M, Tosto F, Romeo A, Di Masi A, Antoccia A, Nicolai S, Magrelli A, Azzalin G, Devito R, Eusepi A, Di Virgilio A, Taruscio D, Macino G, Tanzarella C, Mantovani A. Toward the establishment of a chemically-induced mouse model of hepatoblastoma. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):87-8.

Marcheggiani S, Puccinelli C, Ciadamidaro S, Della Bella V, Carere M, Blasi MF, Funari E, Mancini L. Risks of water-borne disease outbreaks after extreme events. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):85.

Maresca D, Veschetti E, Ferretti E, Lucentini L, Ottaviani M. Semi-quantitative determination of organoleptic properties of raw waters disinfected with peracetic acid or sodium hypochlorite. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):83.

Marianelli C, Cifani N, Capucchio MT, Fiasconaro M, Russo M, Pasquali P, Di Marco V. Raro caso di tubercolosi ovina generalizzata da Mycobacterium bovis. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C12):122-3.

Marianelli C, Cifani N, Russo M, Aronica V, Pasquali P, Di Marco V. Preliminary assessment of tuberculosis in free roaming Nero Siciliano pig population. In: *4. Annual Scientific Meeting Med-Vet-Net. Abstract book*; June 11-14, 2008; St Malo. 2008. p. 15.

Marinozzi F, Bini F, Marinozzi A, Bedini R, Pecci R. Micro-CT analysis of human trabecular tissue from coxo-arthritis and osteoporotic samples. In: *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition (IMECE 2008). Proceedings*; November 2-6, 2008; Boston. 2008. p. 1-5.

Marra M, Abbruzzese A, Zappavigna S, Meschini S, Condello M, Arancia G, Budillon A, Maroni P, Bendinelli P, Piccoletti R, van Koetsveld P, Lamberts S, Cavagnini F, Hofland L, Vitale G, Caraglia M. Interferon-beta and troglitazone: a new therapeutic strategy in human pancreatic adenocarcinoma based on autophagy induction. In: *50. Annual Meeting of the Italian Cancer Society. Abstracts*; October 6-9, 2008; Naples. 2008. p. 43-4.

Martelli F, Giacomozzi C, D'Ambrogi E, Uccioli L, Nagel A, Rosenbaum D. Pressure pattern alterations and foot deformities in diabetes and rheumatoid arthritis. In: *11. Emed Scientific Meeting (ESM 2008). Proceedings*; July 28-31, 2008; Dundee. 2008.

Martelli F, Giacomozzi C, Nagel A, Rosenbaum D, Turner D, Woodburn J. Pressure patterns in patients with rheumatoid arthritis: the relevance of a multi-centre experience. In: *11. Emed Scientific Meeting (ESM 2008). Proceedings*; July 28-31, 2008; Dundee. 2008.

Masciulli R, Santarsiero A, Scalise A, Malaguti Aliberti L. Disinfectants in use in hospital. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):22-3.

Mattei E, Calcagnini G, Censi F, Triventi M, Bartolini P. Radiofrequency dosimetry in subjects implanted with metallic straight wires: a numerical study. In: *30. Annual International IEEE EMBS Conference. Proceedings*; August 20-24, 2008; Vancouver. New York: IEEE; 2008. p. 4387-90.

Mattei E, Calcagnini G, Triventi M, Censi F, Bartolini P. Numerical FDTD models of electromagnetic field generated by the RF coil of an MRI scanner: comparison among different solutions. In: *6. IASTED International Conference Biomedical Engineering. Proceedings*; February 13-15, 2008; Innsbruck. 2008.

Mattei R, Peri A, Taviani G, Ferretti F, Paolini E, Grosso A, Petralia S, Ciardullo S, Caroli S. Biophysiological changes observed in members of the Italian expeditions to Antarctica. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):130.

Mattia M. Counting, timing, integrating by multi-modular networks of spiking neurons. In: *6. Forum of European Neuroscience (FENS). Abstracts Vol 4*; July 12-16, 2008; Genève. 2008.

McLaughlin J, Bochicchio F. Radon and lung cancer. In: *1. EnVIE Conference on Indoor Air Quality and Health for EU Policy (Satellite event to Clima 2007 WellBeing Indoors). Proceedings*; June 12-13, 2007; Helsinki. 2008.

Medda E, Olivieri A, De Angelis S, Rotondi D, Fazzini C, Stazi MA, Gruppo di studio per l'ipotiroidismo congenito. Ipotiroidismo congenito permanente e gemellarità: i risultati del registro nazionale degli ipotiroidei congeniti e nuove prospettive di ricerca. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C5):28-9.

Meneguz A. Regulatory challenges in first in man clinical trial with advanced therapy. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):56.

Merler S, Rizzo C, Ajelli M, Massari M, Scalia Tomba G, Furlanello C, Ciofi Degli Atti ML. Modeling preventive measures during an infuenza pandemic in Italy: a real time simulation strategy. In: Katz Jacqueline M, ed. *6. Options for the Control of Influenza VI. Abstract Book*; June 17-23, 2007; Toronto. Toronto: International Medical Press; 2008. p. 169-72.

Metere A, Iorio E, Pietraforte D, Podo F, Minetti M. Signaling pathways of peroxynitrite in human erythrocytes. In: *SFRR-E Free Radical Summer School Lipid Peroxidation-and Free Radical-Signaling: Role in Pathophysiology. Programme & Abstracts*; August 30 - September 5, 2008; Spetses Island. 2008.

Migliaccio AR. Towards a European harmonisation of the requirements for first clinical use of advanced therapy medicinal products: preclinical requirements for cell-based medicinal products. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):57.

Minghetti L, Suppiej A, Greco A, Rizzardi E, Franzoi M. F2-Isoprostane in umbilical cord plasma as biomarker of oxidant injury in high risk newborns. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):86.

Miraglia M, De Santis B, Debegnach F, Prantera E, Brera C. The role of sampling and sample preparation in food risk analysis strategies. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):47.

Miscusi M, Polci ML, Casadei M, Ceccariglia S, Facchiano F, Colasanti M, Gangitano C. Nitric oxide and oedema in brain injury: new therapeutic targets. A proposal of cooperation between neurosurgeons and basic science researchers. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):104.

Monaco M, Tinelli M, Sanchini A, Pantosti A. Un'epidemia di infezioni cutanee da Staphylococcus aureus produttore di tossina Panton-Valentine. In: *37. Congresso nazionale dell'Associazione microbiologi clinici italiani (AMCLI). Abstracts*; 5-8 ottobre 2008; Stresa. 2008.

Mondello F, Girolamo A. Attività antifungina degli oli essenziali: esperienze e prospettive. In: *9. Congresso nazionale della Federazione italiana di micopatologia umana e animale (FIMUA). Volume degli atti*; 27-29 novembre 2008; Catania. 2008. p. 23.

Monini P, Sgadari C, Toschi E, Bellinvia M, Di Biagio A, Scoppio A, Tourlaki A, Boneschi V, Brambilla L, Ensoli B. Phase II trial for the treatment of advanced classical Kaposi's sarcoma with the HIV protease inhibitor indinavir in combination with vinblastine/bleomycin-based chemotherapy. In: *Convegno La ricerca indipendente sui farmaci in Italia e la valutazione dell'innovatività. Atti*; 30 settembre 2008; Roma. 2008. p. 4.

Monini P, Sharma VA, Andreini C, Moretti S, Pavone Cossut MR, Fanales BE, Borsetti A, Toschi E, Ferrantelli F, Schiavoni I, Bacigalupo I, Kan E, Sernicola L, Montin K, Porcu M, Leone P, Palladino C, Ridolfi B, Falchi M, Ulmer JB, Cafaro A, Buttò S, Titti F, Ensoli F, Federico MPM, Banci L, Dallocchio F, Srivastava IK, Rappuoli R, Barnett SW, Ensoli B. HIV-1 Tat binds Env forming a virus entry complex which enhances HIV infectivity and targets the virus to RGD-binding integrins. In: *Conference 25 years of HIV. Abstract book*; May 19-21, 2008; Paris. 2008. p. 92.

Monini P, Srivastava IK, Sharma VA, Andreini C, Moretti S, Pavone Cossut MR, Toschi E, Ferrantelli F, Schiavoni I, Bacigalupo I, Ulmer JB, Cafaro A, Buttò S, Titti F, Ensoli F, Federico MPM, Banci L, Dallocchio F, Rappuoli R, Barnett SW, Ensoli B. HIV-1 Tat binds Env forming a virus entry complex which enhances HIV infectivity and targets the virus to RGD-binding integrins. In: *AIDS Vaccine 2008 Conference. Abstract book*; October 13-16, 2008; Cape Town. 2008. p. 87.

Morbiducci U, Ponzini R, Rizzo G, Cadioli M, Esposito A, De Cobelli F, Del Maschio A, Grigioni M, Montevecchi FM, Redaelli A. The helix and its role in the primary circulation: in vivo quantification of helical blood flow in human aorta by time- resolved 3D cine phase contrast MRI. In: *5. International Bio-Fluid Symposium and Workshop. Proceedings*; March 28-30, 2008; Pasadena. 2008. p. 55-6.

Moretti F, Romero M, Belardelli F, ed. International meeting Needs and challenges in translational medicine: filling the gap between basic research and clinical applications. Istituto Superiore di Sanità. Rome, Italy, October 1-3, 2008. Abstract book. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7).

Morgana G, Formichetti P, Pierdominici E, D'Angelo AM, Marcheggiani S, Rosa S, Migliore G, Izzo G, Mancini L. Evaluación de la calidad ecológica del arroyo " Fosso della Casaccia" (Italia Central). In: *14. Congreso de la Asociation Ibérica de Limnologia. Resúmenes*; 8-12 Septiembre, 2008; Huelva. 2008. p. 131.

Muscillo M, Iaconelli M, La Rosa G, Di Grazia A, Fontana S, Bedini B, Vignolo E, Di Trani L, Falcone E. Recovery of low pathogenicity avian influenza virus A/H5N9 and human adenovirus type 2 from

experimentally seeded water. In: *6. National Congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*; September 18-20, 2006; Orvieto. Orvieto; 2008. p. 49.

Muscillo M, Pourshaban M, Iaconelli M, La Rosa G. Monitoring and characterization of human adenovirus, norovirus and enterovirus in Italian sewage treatment plants: a pilot study. In: *8. National Congress of the Italian Society of Virology. Abstracts*; September 21-23, 2008; Orvieto. 2008. p. 18.

Napolitani F, Barbaro MC, Fuglieni A, Radiciotti L, Palazzesi I, Pizzarelli S. Global theme issue: an international collaborative initiative to promote public health. In: *11. European Conference of Medical and Health Libraries. Towards a New Information Space - Innovations and Renovations. Proceedings*; June 23-28, 2008; Helsinki. 2008.

Napolitano M, Bravo E. Post-prandal triacylglycerol rich lipoproteins induce monocyte chemoattractants secretion by macrophages. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):111.

Nisticò L, Cotichini R, Monsurrò MR, Provinciali L, Uncini A, Benincasa D, Pontieri FE, Lagalla G, Capasso M, Beghi E, Trojsi F, Mazzini L, Chiò A, Giacomelli E, Zoccolella S, Govoni V, Spataro R, La Bella V, Antonini G, Casetta I, Inghilleri M, Mandrioli J, Bucci E, Sorarù G, Millul A, Bongioanni P, Cima V, Logroscino G, Sola P, Nasuelli N, Vanacore N, Rossi B, Toccaceli V, Leone M. Evaluation of genetic and environmental factors in a cohort of twins with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):99-100.

Nisticò P, Proietti E, Ferraresi V, Capone I, Palermo B, Del Bello D, Moschella F, Aricò E, Valentini M, Bracci L, Cognetti F, Felici A, Tosti ME, Roselli M, Wang E, Marincola FM, Natali PG, Belardelli F. Combination of immunotherapy with chemotherapy to redirect the antitumor immune response: from preclinical studies to patients. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):77.

Nuccetelli C, Bochicchio F, SETIL Working Group. Further development of a computational method to evaluate indoor gamma dose-rate from building materials using external wall measurements. In: *12. International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA). Proceedings*; October 19-24, 2008; Buenos Aires. 2008.

Nuccetelli C, Grandolfo M, Risica S, Occhigrossi A, Caroli S, Lagorio S, Grande E, Martina L. Cancer risk among Italian veterans from the Balkans: the activities of the Italian National Institute of Health. In: *12. International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA). Proceedings*; October 19-24, 2008; Buenos Aires. 2008.

Olivieri A, ed. Convegno Ipotiroidismo congenito in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4 luglio 2008. Riassunti. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C5).

Olivieri A, Medda E, Fazzini C, De Angelis S, Patriarca V, Rotondi D, Gruppo di studio per l'ipotiroidismo congenito. Ipotiroidismo congenito in bambini small for gestational age: i dati del registro nazionale degli ipotiroidei congeniti. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C5):13-4.

Ortolani E, Santarsiero A. Dental work and patient typology at the dental emergency unit of ospedale odontoiatrico George Eastman of Rome. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):3.

Ottaviani M, Paganelli M, Stefanoni E, Lucentini L, Aimo E, Trotti F, Bertolo A, Bonadonna L, Ferretti E, Veschetti E, Spezzano S. Enhancing the quality of drinking water. The experience of an Italian twinning project in Poland. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):95-7.

Palma A, Grande S, Guidoni L, Luciani AM, Ranghiasci C, Sordi P, Viti V. Development of an optical scanner for three dimensional radiation dosimetry. In: *10. Conference Acta Biophysica Romana. Abstracts*; 10-11 Aprile 2008; Roma. 2008.

Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Martinelli S, Schackwitz W, Ustaszewska A, Esposito G, Lepri FR, Mundel P, Rossi C, Mazzanti L, Marino B, Digilio C, Zampino G, Ackerman MJ, Dallapiccola B, Tartaglia M, Gelb BD. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and Leopard syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):108.

Panei P, Knellwolf AL, Germinario EAP, Arcieri R, Masi G, Bonati M, Zuddas A, Margari L, Vella S. Sicurezza nel lungo periodo dei farmaci usati nel trattamento della Sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) nella popolazione in età scolare. In: *Convegno La ricerca indipendente promossa dall'AIFA. Riassunti degli studi finanziati all'interno dei bandi AIFA 2005 e 2006*; 30 settembre 2008; Roma. 2008. p. 19.

Pantosti A, D'Ambrosio F, Monaco M, Alfonsi V, Camilli R, Del Grosso MFR. Sorveglianza AR-ISS 2006-2008: Studio di ceppi gram+ antibiotico-resistenti responsabili di infezioni invasive. In: *37. Congresso nazionale dell'Associazione microbiologi clinici italiani (AMCLI). Abstracts*; 5-8 ottobre 2008; Stresa. 2008.

Papathanasopoulos MA, Vardas E, Wallis CL, Glashoff R, Buttò S, Poli G, Malnati M, Clerici M, Ensoli B. Characterization of HIV-1 genetic diversity amongst South African participants enrolled on the AVIP study. In: *AIDS Vaccine 2008 Conference. Abstract book*; October 13-16, 2008; Cape Town. 2008. p. 254.

Parlato S, Romagnoli G, Spadaro F, Canini I, Sirabella P, Borghi P, Ramoni C, Biocca S, Filesi I, Gabriele L, Belardelli F. Role of lox-1 for uptake of apoptotic cells and antigen cross-priming of CD8+ T cells in plasmacytoid-like IFN-a conditioned dendritic cells. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):132.

Pavoni E, Losio N, Colombrita D, Foresti I, Caruso A, Suffredini E, Croci L. Detection of Norovirus in stool samples of hospitalized patients with gastroenteritis. In: *Symposium Current Developments in Food and Environmental Virology (COST Action 929). Abstracts*; 9-11 October, 2008; Pisa. 2008. p. 62.

Pelosi P, Generali T, Amendola G, Dommarco R. Development of a multiresidue method for the analysis of pesticide residues in eggs using a solid phase extraction cleanup. In: *7. European Pesticide Residue Workshop (EPRW). Abstracts*; June 1-5, 2008; Berlin. 2008. p. 205.

Pepe T, Suffredini E, Ventrone I, Anastasio A, Cortesi ML, Croci L. Evaluation of viral contamination in shellfish from harvesting areas of Campania region. In: *1. European Food Congress. Delegate manual*; November 4-9, 2008; Lubjiana. 2008.

Periotto L, Iommelli R, Vanacore N, Addis A. Il Tysabri nel trattamento della sclerosi multipla. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C13).

Petrini C, Gainotti S. Ethical issues in translational research. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):123.

Petrucci TC, Ricci E, Brancaccio A, Macioce P, Ceccarini M. Role of the dystrophin-associated glycoprotein complex in limb-girdle and congenital muscular dystrophies: from molecular pathophysiology to potential therapy (7DR1). *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):108-9.

Pierannunzio D, Vichi M, Masocco M, Taruscio D. Spina bifida in Italia: utilizzo dell'archivio delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) e confronto con altre fonti di dati. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C9):26-7.

Pierini A, Minichilli F, Calzolari E, Rivieri F, Taruscio D, Bianchi F. Registri malformazioni congenite della Toscana e dell'Emilia Romagna: aggiornamento sulla sorveglianza dei difetti del tubo neurale. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C9):24-5.

Pietraforte D, Straface E, Metere A, Gambardella L, Giordani L, Cortis E, Villani A, Del Principe D, Viora M, Minetti M, Malorni V. Biochemical and cellular real-time biomarkers of diagnostic and prognostic value in the management of Kawasaki's disease. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):111-2.

Pinto A, Ciceroni L. Leptospirosi umana in Italia. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C12):132.

Pisani A, Sciamanna G, Bonsi P, Martella G, Cuomo D, Platania P, Tassone A, Popoli P, Bernardi G. Impaired corticostriatal LTD and synaptic depotentiation in a model of DYT1 dystonia depends on dysregulated cholinergic signaling. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):113.

Pisani G, Marino F, Cristiano K, Bisso GM, Mele C, Adriani D, Luciani F, Wirz M, Gentili G. External quality assessment for the detection of HCV RNA, HIV RNA and HBV DNA in plasma by nucleic acid amplification technology: a novel approach. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C8):72.

Poleggi A, Ladogana A, Nocentini S, Giannattasio C, Puopolo M, Pocchiari M. Cathepsin D C224T polymorphism in Italian sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):93.

Polesello S, Carere M. The Water Framework Directive: a challenge for analytical chemistry. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):26.

Poltronieri E, Giuliani A, Mangone A. The discipline makes the difference: impact of research results published in open access and non-open access journals. In: *11. European Conference of Medical and Health Libraries. Towards a New Information Space - Innovations and Renovations. Proceedings*; June 23-28, 2008; Helsinki. 2008.

Poluzzi E, Da Cas R, Vaccheri A, Piccinni C, Montanaro N. Progetto europeo di confronto dell'uso dei farmaci. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C13):80.

Pourshaban M, La Rosa G, Iaconelli M, Muscillo M. Quantitative RT-PCR analysis of GI and GII noroviruses in sewage samples collected in wastewater treatment plants. In: *8. National Congress of the Italian Society of Virology. Abstracts*; September 21-23, 2008; Orvieto. 2008. p. 24.

Principe S, Schininà ME, Maras B, Cosentino D, Liu C, Poleggi A, Notari S, Capellari S, Parchi P, Ladogana A, Almonti S, Mellina V, Cardone F, Pocchiari M. Mass spectrometry determination of the quantitative ratio of PrP TSE allotypes in individuals with genetic transmissible spongiform encephalopathies. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):88.

Puccinelli C, Della Bella V, Marcheggiani S, Ciutti F, Beltrami ME, Cappelletti C, Mancini L. Implementation of WFD 2000/60/EC in Italy: diatoms as biological indicators of waters. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):88.

Puccinelli C, Della Bella V, Marcheggiani S, Mancini L. Distribution of freshwater diatoms along salinity and nutrients gradients in transitional waters. In: M. Cantonati, A. Scalfi & E. Bertuzzi, ed. *2. Central European Diatom Meeting (CEDIATOM2). Abstracts*; 12-15 giugno 2008; Trento. 2008. p. 54.

Puccinelli C, Mancini L. Le comunità diatomiche negli ambienti acquatici di transizione. In: *Incontro dei dottorandi in scienze dei sistemi acquatici. Abtracts*; 14-16 Aprile 2008; San Michele all'Adige. 2008. p. 30.

Pulitanò S, Piastra M, Fenicia L, Festa O, Pietrini D, Genovese O, Conti G. Infant botulism in pediatric intensive care unit. In: *Antidotes in Depth 2008 and Chemical Emergencies. Clinical and Public Health Issues. Proceedings*; May 15-17, 2008; Pavia. 2008. p. 279-82.

Puopolo M, Arcieri R, Panei P, Almonti S, Mellina V, Ladogana A, Pocchiari M. Innovative trial designs for rare diseases with poor survival: useful tools for clinical experimentation in human prion diseases. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):106.

Raschetti R, Galeotti F, Menniti Ippolito F, Chiarotti F, Chattat R, Gainotti S, Izzicupo F, Petrini C, Vanacore N, Gruppo di Studio AdCare. AdCare: una sperimentazione clinica multicentrica a lungo termine sull'uso degli antipsicotici nella demenza di Alzheimer. Protocollo dello studio. In: *La ricerca indipendente sui farmaci promossa dall'AIFA. Atti*; 30 settembre 2008; Roma. 2008. p. 42-3.

Ricceri L, De Filippis B, Laviola G. Behavioural phenotyping in a mouse model of Rett syndrome: focussing on early neonatal phase and on effects of choline supplementation. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):100.

Ricci ML. An endless legionellosis outbreak in Cesano Maderno, a small industrial city in North of Italy. In: *23. Meeting of the European Working Group for Legionella Infection (EWGLI). Abstracts*; 11-13 May 2008; Madrid. 2008. p. 22.

Risica S, Masi R, Grisanti G, Melfi A. A radiation protection initiative to map old radium sources. In: *12. International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA). Proceedings*; October 19-24, 2008; Buenos Aires. 2008.

Risica S, Masi S, Grisanti G, Melfi A. Preparati di radio distribuiti dall'Istituto superiore di sanità agli ospedali italiani: conclusione della fase di inventario. In: *Convegno nazionale di radioprotezione. Cinquantenario AIRP: storia e prospettive della radioprotezione. Atti*; 4-6 giugno 2008; Pisa. 2008. p. 183-91.

Rizzo C, Lunelli A, Pugliese A, Bella A, Manfredi P, Iannelli M, Ciofi Degli Atti ML. Scenarios of diffusion and control of an infuenza pandemic in Italy. In: Katz Jacqueline M, ed. *6. Options for the Control of Influenza VI. Abstract Book*; June 17-23, 2007; Toronto. Toronto: International Medical Press; 2008. p. 501-3.

Rizzo S, Cernigliaro A, Dardanoni G, Alonzo E, Di Benedetto G, Colletto G, Farinella A, La Carrubba R, Mattina F, Spatola C, Stella G, Toscano R, Trapani V, Turiano F, Spinelli A, Baglio G, Binkin N, Bucciarelli M, Cattaneo C, Fontana G, Lamberti A, Perra A. Okkio alla salute: la sorveglianza nutrizionale per la prevenzione del sovrappeso-obesità in età infantile in Sicilia. In: *32. Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 15-17 ottobre 2008; Milano. Milano; 2008. p. 134.

Rosato S, D'Errigo P, Manno V, Badoni G, Fusco D, Perucci CA, Seccareccia F. Italian CABG model and EuroSCORE system: their use in the evaluation of cardiac surgery performance. In: *18. World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons. Abstracts*; April 30 - May 3, 2008; Kos. 2008. p. S341.

Ruggeri P, Vanacore N, ed. II Convegno - Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza. Roma, 25 settembre 2008. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C6).

Salvatore M, Falbo V, Floridia G, Censi F, Tosto F, Marra M, Taruscio D. The Italian external quality assessment scheme in molecular genetic testing coordinated by the National Centre for Rare Diseases. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C8):77.

Salvatore M, Pierannunzio D, Trama A, Carbone P, Ruggeri S, Turrini A, Ugolini G, Giannelli C, Ferraroni A, Luzi I, Serra MA, Sanseverino A, Gentile AE, De Santis M, Iacono D, Taruscio D. "Folati: mattoni per la vita!" un progetto di educazione sanitaria per promuovere l'assunzione di acido folico e prevenire i difetti congeniti del tubo neurale. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C9):19-20.

Salvioli RM, Tatti M, Moavero SM, Motta M, Vaccaro AM. Gaucher disease: from basic research to therapy. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):107.

Sandini S, Stringaro A, Arancia G, Cclone M, Graziani S, Mastrangelo N, Cassone A, De Bernardis F. Il gene CAMP65 è richiesto per l'integrità della parete cellulare, l'adesione e la formazione di biofilm. In: *9. Congresso nazionale della Federazione italiana di micopatologia umana e animale (FIMUA). Volume degli atti*; 27-29 novembre 2008; Catania. 2008. p. 81.

Santarsiero A, De Blasio G, Ortolani E. Current legislation on dental health care facilities design. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):29.

Santarsiero A, ed. Conference Dental setting as it stands with current procedures, materials and substances in use and related environment (indoor air quality). Ospedale odontoiatrico George Eastman. Rome, Italy June 14, 2008. Abstract book. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4).

Santarsiero A, ed. Conference Dental setting as it stands with current procedures, materials and substances in use and related environment (indoor air quality). Ospedale odontoiatrico George Eastman. Rome, Italy June 14, 2008. Abstract book. Preface. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):xiii-xiv.

Santarsiero A, Fuselli S, De Blasio G, De Felice M, Ortolani E. Measurements of methyl methacrylate at a dental chair partitioning. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):37.

Santarsiero A, Fuselli S, De Blasio G, Morlino R, Ortolani E. Formaldehyde measurements in a dental setting. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):35.

Santarsiero A, Fuselli S, De Felice M, Morlino R, Ortolani E. Measuring formaldehyde in a dental chair partitioning. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):35.

Santarsiero A, Fuselli S, Manieri A, Morlino R, Ortolani E. Glutaraldehyde in dental setting. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):36.

Santarsiero A, Fuselli S, Ortolani E. Dental hospital emergency ward indoor air volatile organic compounds. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):28.

Santarsiero A, Fuselli S, Ortolani E. Dental setting and related environment: the indoor air of the dental emergency ward of the ospedale odontoiatrico George Eastman of Rome. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):9-10.

Santarsiero A, Manieri A, Masciulli R, Ortolani E. Ventilation design of dental areas. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):30.

Santarsiero A, Marcello I, Malaguti Aliberti L, Ortolani E. Chemicals in dental care environment. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):21.

Santarsiero A. Investigation of indoor air contamination measurements in dentistry environments. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C4):27.

Santilio A, Stefanelli P, Attard Barbini D, Girolimetti S, Dommarco R. Study of a fast and easy method for the determination of Phenoxy acid herbicides in carrots by LC/MS/MS. In: *Annual conference of the Mediterranean Group of Pesticide Residue (MGPR 2008). Abstracts*; November 13-14, 2008; Piacenza. 2008.

Santini SM, Donati S, Lapenta C, Spada M, Spadaro F, Belardelli F, Ferrantini M. The special attitude of IFN-DC in inducing T cell priming and TH1 polarization: unravelling of the mechanisms. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):119.

Sarkozy A, Lepri FR, De Luca A, Digilio C, Tartaglia M, Dallapiccola B. Identification of genetic factors responsible for rare disorders with congenital heart defects. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):124-5.

Scattoni ML, Crawley JN, Ricceri L. Unusual repertoire of vocalizations in the BTBR T+TF/J mouse model of autism. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):92.

Scavia G, Babsa S, Sala M, ed. IV Workshop nazionale di epidemiologia veterinaria. Epidemiologia: strumenti per conoscere, agire e decidere in sanità pubblica veterinaria. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C12).

Scavia G, Morabito S, Babsa S, Baldinelli F, Ciaravino G, Escher M, Graziani C, Minelli F, Marziano ML, Tozzoli R, Caprioli A. Identification and typing of verocytotoxin-producing E. coli (VTEC): inter-laboratory study among European national community laboratories. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C8):78.

Scavia G, Vaccari G, Borroni R, Patriarca M, Chiappini B, Conte M, Esposito E, Fazzi P, Antonucci G, Marcon S, Morelli L, Nonno R, Parisi C, Agrimi U. Results of the first national interlaboratory study for the assessment of the ovine PRP genotype. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C8):79-80.

Scazzocchio B, Varì R, D'Archivio M, Galvano F, Soricelli E, Silecchia G, Masella R. Cyanidine 3-glucoside exerts insulin-like effects in murine and human adipocytes. In: *Central European Congress on Obesity: from Nutrition to Metabolic Syndrome. Abstracts*; September 25 - 27, 2008; Karlovy Vary. 2008. p. 64.

Schiavoni G, Mattei F, Palma C, Gabriele L. Differential activity of M. tubercolosis antigens in the stimulation of neonatal dendritic cell-mediated immune responses. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):120.

Schirone M, Simeone G, Vecchia P. Esposizione ai campi elettromagnetici non ionizzanti in ambiente ospedaliero e applicazione della direttiva europea 2004/40/CE: criticità e problematiche aperte. In: *8. Convegno scientifico nazionale @ITIM. Atti*; 13-15 dicembre 2007; Bari. 2008.

Serafini B, Rosicarelli B, Columba Cabezas S, Coccia EM, Salvetti M, Aloisi F. Translating new data on multiple sclerosis pathogenesis into novel therapeutic concepts. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):115.

Settimi L, Davanzo F, Marcello I, Travaglia A, Sesana F, Locatelli C, Cilento I, Volpe C, Russo A, Miceli G, Fracassi A, Maiozzi P, Urbani E, Binetti R. Sorveglianza nazionale delle intossicazioni acute da antiparassitari. In: *32. Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 15-17 ottobre 2008; Milano. Milano; 2008. p. 104.

Settimi L, Davanzo F, Travaglia A, Sesana F, Locatelli C, Cilento I, Volpe C, Russo A, Marcello I. Findings from the Italian program for surveillance of acute pesticide-related illness, 2005. In: *28. International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT). Programme and Abstracts*; May 6-9, 2008; Seville. 2008.

Settimi L, Davanzo F, Volpe C, Roazzi P, Marcello I, Binetti R. Sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni: attività svolte in riferimento all'accordo tra Stato, Regioni e Province autonome del 28 febbraio 2008. In: *15. Congresso nazionale della società di tossicologia (SITOX 2009). Abstracts*; 19-22 gennaio 2009; Verona. 2008.

Shukla SK, Petrucci F, Caimi S, Cusumano R, Cipriani C. One hundred years of Paul Ehrlich's chemotherapia specifica: How to get it for effective and safe cure of cancer patients. In: *2. World Conference on Magic Bullets (EHRLICH II). Abstracts*; October 3-5, 2008; Nürnberg. 2008. p. A-296.

Spila Alegiani S, Mannucci E, Giorda CB, Lombardo FL, Maggini M, DAI study group. Risk factors for stroke in aging type 2 diabetic patients. In: *Diabetes & vascular disease research*; November 21-23, 2008; Torino. Sherborne Gibbs; 2008. p. 375.

Staffolani M, Valli MB, Dionisi AM, Benedetti I, Fisichella S. Focolaio epidemico associato a salmonella Typhimurium fagotipo DT208 negativa per la lisina decarbossilasi. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C12):150.

Suffredini E, Pepe T, Ventrone I, Anastasio A, Cortesi ML, Croci L. Monitoring of viral contamination in shellfish harvested from production areas of Naples district (Italy). In: *Symposium Current Developments in Food and Environmental Virology (COST Action 929). Abstracts*; 9-11 October, 2008; Pisa. 2008. p. 76-7.

Tait S, La Rocca C, Lagatta V, Luconi M, Faustman EM, Maggi M, Mantovani A. PCBS as possible exogenous risk factors in the bladder extrophy-epispadias complex pathogenesis: the BLADE project. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):134-5.

Tait S. Componenti della dieta e possibili associazioni con le malformazioni congenite rare. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C9):46-7.

Taruscio D, Antoccia A, Azzalin G, Devito R, Di Masi A, Lorenzetti S, Macino G, Magrelli A, Mantovani A, Maranghi F, Moracci G, Nicolai S, Tanzarella C, Salvatore M, Tassinari R, Tosto F, Viganotti M. Tackling rare diseases yet lacking diagnosis and/or prognosis: a pilot project integrating data collection and experimental studies. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):136-7.

Taruscio D, Carbone P, ed. Convegno Network italiano promozione acido folico per la prevenzione primaria dei difetti congeniti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 17 ottobre 2008. Riassunti. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C9).

Taruscio D, Salerno P, Vanacore N, Pierannunzio D. The Italian national registry of amyotrophic lateral sclerosis. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):138.

Taruscio D, Salvatore M, ed. Workshop Projects on rare diseases funded within the bilateral agreement Italy (Istituto Superiore di Sanità) and USA (NIH, Office for Rare Diseases) on joint research and development of public health actions. Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 29-31, 2008. Abstract book. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10).

Taruscio D, Trama A, Agazio E, Salerno P, Andrau A, Barban Galluppi R, et al. Collaboration Between the Consulta of Patients' Organtizations and National Centre of Rare Diseases. In: *4. International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD). Abstracts*; May 20-22, 2008; Washington DC. 2008. p. 3.

Taruscio D, Trama A, Lopez T, Beem E, van Weely S, Posada de la Paz M, Jan-Inge H, Jessop E, Tillman V, Bottarelli V, Stefanov R, Perestelo-Perez L, Daina E. European Project for Rare Diseases National Plans Development (Europlan). In: *4. International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD). Abstracts*; May 20-22, 2008; Washington DC. 2008.

Taruscio D, Trama A, Salerno P, Agazio E, Pierannunzio D. Rare Diseases and Orphan Drugs in Italy: an Update of the Institutional Initiatives. In: *4. International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD). Abstracts*; May 20-22, 2008; Washington DC. 2008. p. 10.

Taruscio D, Trama A. Challenges for translational research in rare diseases: the E-Rare experience. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):29.

Taylor A, Arnaud J, Jones RL, Leblanc A, Mazarrasa O, Lee M, Parsons PJ, Patriarca M, Weber J, Weykamp C. Instability of mercury in specimens of human urine for external quality assessment. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C8):90.

Taylor A, Arnaud J, Jones RL, Leblanc A, Mazarrasa O, Lee M, Parsons PJ, Patriarca M, Weber J, Weykamp C. Recent developments in external quality assessment for environmental and occupational laboratory medicine. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C8):86-7.

Taylor A, Arnaud J, Jones RL, Mazarrasa O, Menditto A, Parsons PJ, Patriarca M, Weber J, Weykamp C. An assessment of values assigned by different methods in EQAS for trace elements in human serum and their impact on the evaluation of laboratory performance. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C8):88-9.

Tcheremenskaia O, De Petris S, Ruggeri FM, Fiore L, The RotaNetItaly Study Group. Molecular epidemiology of rotavirus in Italy. First report of the Italian RotaNet Surveillance Program.. In: *8. International Rotavirus Symposium. Abstracts*; 3-4 June, 2008; Istanbul. 2008.

Titti F, Ferrantelli F, Cafaro A, Maggiorella MT, Sernicola L, Schiavoni I, Olivieri E, Farcomeni S, Pavone Cossut MR, Srivastava IK, Barnett SW, Monini P, Ensoli B. Parenteral and mucosal immunization with Tat and DeltaV2-Env combined followed by mucosal SHIV challenge. In: *AIDS Vaccine 2008 Conference. Abstract book*; October 13-16, 2008; Cape Town. 2008. p. 161.

Titti F, Ferrantelli F, Cafaro A, Maggiorella MT, Sernicola L, Schiavoni I, Olivieri E, Farcomeni S, Pavone Cossut MR, Srivastava IK, Barnett SW, Monini P, Ensoli B. Parenteral and mucosal immunization with Tat and DeltaV2-Env combined followed by mucosal SHIV challenge. In: *Conference 25 years of HIV. Abstract book*; May 19-21, 2008; Paris. 2008. p. 147.

Titti F, Ferrantelli F, Cafaro A, Maggiorella MT, Sernicola L, Schiavoni I, Olivieri E, Farcomeni S, Pavone Cossut MR, Srivastava IK, Barnett SW, Monini P, Ensoli B. Parenteral and mucosal immunization with Tat and DeltaV2-Env combined followed by mucosal SHIV challenge. In: *Rational Design of HIV Vaccines and Microbicides Network Annual Conference. Abstracts*; November 10-13, 2008; Malta. 2008. p. 7-8.

Toni F. Uno sguardo al mercato: modelli e fattori di criticità. In: Fortuzzi C, Marconi G, ed. *Giornata di studio I contratti delle risorse elettroniche (RE) in biblioteca. Atti*; 3 maggio 2006; Roma. Roma: Associazione Italiana Biblioteche; 2008. p. 35-41.

Torreri P, Macchia G, Fratini F, Macioce P, Petrucci TC, Ceccarini M. PKA-dependent phosphorylation and Ca^{2+} as modulators of dystrobrevin-kinesin interaction. In: *10. Convegno della Federazione italiana scienze della vita (FISV 2008). Atti*; 24-27 settembre 2008; Riva del Garda. 2008. p. D13.01.

Trama A, Salvatore M, Taruscio D. Fostering rare diseases research: the Italian experience. In: *4. International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD). Abstracts*; May 20-22, 2008; Washington DC. 2008.

Trama A, Salvatore M, Taruscio D. Fostering Rare Diseases Research: the Italian Experience. In: *4. International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD). Abstracts*; May 20-22, 2008; Washington DC. 2008. p. 5.

Trevisi R, D'Alessandro M, Nuccetelli C, Risica S. Radioactivity in building materials: a first overview of the European scenario. In: *12. International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA). Proceedings*; October 19-24, 2008; Buenos Aires. 2008.

Trevisi S, D'Alessandro M, Nuccetelli C, Risica S. Radioattività nei materiali da costruzione europei e normative comunitarie. In: *Convegno nazionale di radioprotezione. Cinquantenario AIRP: storia e prospettive della radioprotezione. Atti*; 4-6 giugno 2008; Pisa. 2008. p. 173-82.

Triventi M, Mattei E, Censi F, Calcagnini G, Giansanti D, Maccioni G, Macellari V, Bartolini P. SMS-Based Platform for Blood Pressure, Heart Rate, Blood Glucose and Physical Activity Home-Monitoring. In: *Tromsø Telemedicine and eHealth Conference 2008. Proceedings*; 9-11 June 2008; Tromsø. 2008. p. 138-9.

Triventi M, Mattei E, Delogu A, Censi F, Calcagnini G, Bartolini P, Aguel F, Jayna S, Krauthamer V. Innovative arbitrary waveform defibrillator for cardiac electrophysiology research. In: *6. IASTED International Conference Biomedical Engineering. Proceedings*; February 13-15, 2008; Innsbruck. 2008.

Triventi M, Mattei E, Delogu A, Censi F, Calcagnini G, Bartolini P, Aguel F, Stohlman J, Krauthamer V. Development of a new arbitrary waveform defibrillator for cardiac electrophysiology research. In: *30. Annual International IEEE EMBS Conference. Proceedings*; August 20-24, 2008; Vancouver. New York: IEEE; 2008. p. 597-600.

Turrio Baldassarri L, Casella M, Iamiceli AL, Quattrocchi W, Battistelli CL. Exhaust emission of pahs from gasolines with different composition: relevant variables influencing results and the problem of blanks. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):107.

Valsecchi S, Padeletti L, Perego GB, Censi F, Bartolini P, Schreuder JJ. Spectral and cross-spectral analysis of conductance catheter signals. New indexes for quantification of mechanical dyssinchrony. In: Encarnação P, Veloso A, ed. *Biosignals 2008. International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing. Proceedings, vol. 2*; January 28-31, 2008; Madeira. Madeira: INSTICC; 2008. p. 437-44.

van der Gun J, Levels L, Gomez Miguel MJ, Pezzella C, Von Hunolstein C, Halder M, Ber-Gross M, Hendriksen C. The Pertussis Serological Potency Test for potency testing of whole-cell pertussis vaccines in a guinea pig model as a serological alternative to the Kendrick test. In: *Alternatives to Animal Testing: New Approaches in the Development and Control of Biologicals. Proceedings*; April 23-24, 2008; Dubrovnik. 2008. p. 195-6.

Vanacore N, Galeotti F, Izzicupo F, Gainotti S, Raschetti R. Stato dell'arte dei servizi socio-sanitari dedicati alle demenze. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C6):31.

Varì R, Scazzocchio B, D'Archivio M, Santangelo C, Filesi C, Di Benedetto R, Giovannini C, Masella R. Protocatechuic acid induces the expression of glutathione-related enzyme by activating Nrf2 pathway. In: *Central European Congress on Obesity: from Nutrition to Metabolic Syndrome. Abstracts*; September 25 - 27, 2008; Karlovy Vary. 2008. p. 64.

Vecchia P. Il progetto Interphone. In: Moccaldi R, Trenta G, Arru A, ed. *20. Congresso nazionale AIRM. Radioprotezione medica: dalla teoria alla pratica. Atti*; 29 maggio - 1 giugno 2007; Alghero. Roma: Marchesi grafiche editoriali; 2008. p. 287-93.

Vecchia P. Protection against EMF exposure: science-based and precaution-oriented approaches. In: *International EMF Conference 2007. Electromagnetic Fields, Bioeffects Research, Medical Applications and Standards Harmonization. Proceedings*; June 4-6, 2007; Kuala Lampur. 2008. p. 5-8.

Vecchia P. Protezione dai campi elettromagnetici: una storia tormentata. In: Moccaldi R, Trenta G, Arru A, ed. *20. Congresso nazionale AIRM. Radioprotezione medica: dalla teoria alla pratica. Atti*; 29 maggio - 1 giugno 2007; Alghero. Roma: Marchesi grafiche editoriali; 2008. p. 7-20.

Vecchia P. Science-based standards and precautionary measures. In: *5. International Workshop on Biological Effects of Electromagnetic Fields. Proceedings*; September 28 - October 2, 2008; Terrasini. 2008.

Verdoliva V, Polci ML, Carlucci G, Pagnotto P, Facchiano A, D'Arcangelo D, Facchiano F. Novel serum proteomic analysis in a metastatic melanoma murine model and in cutaneous melanoma patients for new biomarker discovery. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):82.

Veschetti E, Achene L, Ferretti E, Lucentini L, Citti G, Ottaviani M. Effect of distribution networks on metal occurrence in Italian drinking waters. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C3):82.

Vichi M, Vanacore N, Conti S, Frova L, Lispi L, Salerno P, Taruscio D, Masocco M. Amyotrophic lateral sclerosis in Italy: prevalence and incidence based on administrative data sources. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):143.

Villa M, Matteucci A, Gaddini L, Di Stasi AMM, Malchiodi Albedi F, Petrucci TC, Pricci F. Attivazione del segnale intracellulare dell'angiotensina II in retine di ratto esposte ad alto glucosio. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C1):70-1.

Visentin S, Bernardo A, De Nuccio C, De Simone R, Mancuso E, Niturad CE, Minghetti L. PPAR-GAMMA agonists as potential agents for the treatment of demyelinating disorders: effects on anti-oxidant defences and mitochondria in cultured oligodendrocytes. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):101.

Von Hunolstein C, van der Gun J. Alternatives to Kendrick test (whole cell pertussis vaccines). In: *International Symposium Alternatives to Animal Testing: New Approaches in the Development and*

Control of Biologicals. Proceedings; April 23-24, 2008; Dubrovnik. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicine & Health Care (EDQM); 2008. p. 119-21.

Zachariadou L, Pangalis A, Bouvet A, Creti R, Darenberg J, Efstratiou A, Ekelund K, Koliou M, Kriz P, van der Linden M, Luca B, Ungureanu V, Vuopio-Varkila J, Jasir A, Strep-EURO Study Group. Invasive Streptococcus pyogenes infections among children. In: *17. Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases. Abstract Book*; June 22-26, 2008; Porto Heli. 2008.

Zappavigna S, Marra M, Meschini S, Condello M, Arancia G, Caraglia M, et al. Interferone-beta e troglitazone: una nuova strategia terapeutica per l'adenocarcinoma pancreatico. In: *Convegno annuale dell'Associazione italiana di colture cellulari (AICC). La cellula: dalla regolazione trascrizionale e post-trascrizionale alla terapia cellulare. Abstracts*; 26-28 novembre 2008; Bologna. 2008. p. 67.

Zeuner A, Bartucci M, Morsilli O, Sposi NM, Baiocchi M, Cianciulli P, De Maria R, Gabbianelli M. Therapeutic potential of stem cell factor in the human beta-thalassemia treatment: in vitro and in vivo studies. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C10):145-6.

Zoratto F, Laviola G, Macrì S. Development of an externally valid mouse model of depression through L-Tryptophan dietary depletion and neonatal corticosterone administration. *ISTISAN Congressi.* 2008. 08(C7):102.