

Resoconto attività 2003

Durante il 2003 sono stati studiati circa 5000 ceppi batterici raccolti dai vari Centri partecipanti e identificati correttamente. Il grado e la natura dell'antibiotico-resistenza di questi ceppi sono stati anche determinati.

Attività programmata 2004

Nel 2004 va a compimento l'intero progetto con la raccolta dei ceppi batterici (stimata attorno ai 10.000 isolati dalle varie patologie) e la determinazione della loro antibiotico-resistenza. A fine 2004 saranno resi pubblici i dati circa la reale circolazione dei patogeni gravi in Italia, in comunità e ospedale, e dell'impatto dell'antibiotico resistenza.

Programma per un Osservatorio Epidemiologico Nazionale

Il programma è progettato per aiutare le Regioni e le Aziende Sanitarie a sviluppare la capacità di assumere e utilizzare informazioni epidemiologiche, promuovere attività che siano al servizio delle Regioni che potenzino anche le strutture centrali, quali terminali operativi di reti informative epidemiologiche. In particolare l'azione è stata finora orientata allo sviluppo di capacità e conoscenze epidemiologiche per il livello di governo regionale sanitario: gli Osservatori Epidemiologici Regionali e i Dipartimenti di Epidemiologia.

Inoltre, l'impegno del Ministero della Salute nell'ambito della gestione della componente sanitaria dei fondi strutturali europei per lo sviluppo di Osservatori Epidemiologici per le sei Regioni del Sud ha permesso un collegamento operativo con il Programma in oggetto.

Le attività finora sviluppate sono di seguito riportate:

- Corso Master di Epidemiologia Applicata: 16 epidemiologi regionali finora arruolati; il primo anno di corso completato con successo; una convenzione con l'Università di Roma "Tor Vergata" in corso di esplorazione per inquadrare il Master nella nuova regolamentazione universitaria. Il Master è stato con successo accreditato tra i 28 analoghi Master di altrettanti Paesi del Mondo uniti nella rete TEPHINET.
- Bollettino Epidemiologico Nazionale (BEN): finora 19 numeri hanno raggiunto ogni mese 5.000 operatori dell'SSN; la versione elettronica in italiano e in inglese viene richiesta da altri 5.000 operatori. Il sito web Epicentro è diventato in pochi mesi il sito più visitato dell'Istituto con picchi di 500 visite/die. Un successo legato alla forte dimensione di servizio e di offerta gratuita di strumenti propria del sito in questione.

Il programma per lo sviluppo della rete epidemiologica nazionale, ha iniziato la sua attività con un successo superiore alle migliori iniziative, tuttavia è evidente che questo programma non può limitarsi ad un biennio perché risponde ad una esigenza istituzionale dei Servizi Sanitari Regionali e corrisponde pienamente sia alla missione istituzionale dell'Istituto che alla vocazione degli operatori del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica che in questi 20 anni hanno testimoniato impegno nel servizio per la salute.

Nel triennio 2002-2004 si intende quindi rafforzare le attività descritte formando altri 24 epidemiologi regionali, producendo 26 numeri del BEN possibilmente trasferito ad una propria autonomia editoriale e mantenendo e migliorando il sito web Epicentro producendone anche una versione in inglese ad uso europeo.

Resoconto attività 2003

- Corsi di formazione organizzati in seno al Master Profea, ECM (Epidemiologia di base, software epidemiologico, comunicazione, sorveglianza epidemiologica, indagine epidemiologica).
- Trasformazione del programma Profea in un Master universitario di II livello, dopo la firma della convenzione con l'Università di Roma Tor Vergata (24 persone iscritte – 3 coorti).
- Programmi di salute pubblica, indagini di epidemiologie, elaborazione di sistemi di sorveglianza e di priorità sanitarie, pubblicazioni su riviste scientifiche nazionali e internazionali in seno ai programmi di tirocinio del Master. Tutte le attività sono svolte in collaborazione con le Regioni di appartenenza dei Profea, secondo il progetto di creazione di rete epidemiologica.
- Coordinazione dello studio "Argento".
- Partecipazione allo studio "ICONA"
- Pubblicazione di 8 numeri del Bollettino Epidemiologica Nazionale
- Sviluppo del portale Epicentro

Attività programmata 2004

- Master in Epidemiologia Applicata: completare la formazione della prima coorte di professionisti (8 corsisti), iscritti nel 2001, svolgimento della prima conferenza internazionale del PROFEA, consegna del diploma alla seconda coorte, iscritta nel 2002, selezioni per la quarta coorte.
- 13 corsi di formazione ECM sull'epidemiologia applicata.
- 7 attività di tirocinio previste dal programma PROFEA, da svolgersi in seno alle Regioni di appartenenza degli iscritti al Master.
- Collaborazione con il Foromez nel quadro del progetto PON-ATAS. conoscenze di oncologia cellulare e molecolare.

**Programma nazionale di ricerca
sulle cellule staminali umane post-natali**

La Legge finanziaria 2001 (23 dicembre 2000, n. 2388, art. 92, comma 6) ha varato il Programma nazionale di ricerca sulle cellule staminali, con un finanziamento di 5 miliardi di lire per 3 anni (2002, 2003 e 2004). Il Programma prevede ricerche sperimentali, precliniche e cliniche specificamente focalizzate sulle cellule staminali umane post-natali.

La gestione del Programma sulle cellule staminali è stata affidata alla Commissione Nazionale sulle Cellule Staminali (CNCS), nominata nel novembre 2001 e con sede presso l'ISS, secondo il modello di gestione già attuato per i Programmi di ricerca sulla Terapia dei Tumori.

Un ulteriore finanziamento di 20 miliardi di lire è stato varato dalla Legge finanziaria 2002 (28 dicembre 2001, n. 448, art. 52, comma 41). La CNCS ha suggerito che tale finanziamento venga associato a quello summenzionato (Legge finanziaria 2001), al fine di varare un bando pubblico per Progetti di ricerca sulle cellule staminali, oltre che altri programmi di elevata priorità (banche di cellule staminali, aspetti etici e regolamentativi delle cellule staminali).

La cornice scientifica nella quale si colloca questo Progetto è di particolare rilievo, come viene sinteticamente tratteggiato di seguito.

Le cellule staminali rappresentano un'area di ricerca biomedica in rapidissimo sviluppo e di enorme potenziale.

In età embrionale, le cellule staminali generano gli organi e i tessuti dell'organismo. In una prima fase sono totipotenti, e in grado di generare la totalità degli organi e l'intero organismo. Successivamente, le cellule staminali divengono gradualmente unipotenti, e sono quindi specializzate a generare specificamente le cellule del tessuto in cui risiedono. Dopo la nascita le cellule staminali mantengono l'attività proliferativa nei tessuti con ricambio cellulare continuo (es. il tessuto ematopoietico, che genera continuamente le cellule del sangue). Viceversa, nei tessuti costituiti da cellule perenni (es. il tessuto muscolare scheletrico) le cellule staminali sono quiescenti; tuttavia, esse vengono indotte a proliferare in seguito a fenomeni patologici associati a danno cellulare, e in tal caso possono determinare una rigenerazione tissutale.

Recentemente, è stato dimostrato che le cellule staminali post-natali sono dotate di un'attività "plastica": in tal senso, esse sono in grado di transdifferenziare in cellule diverse da quelle del tessuto di residenza, comprese cellule derivate da altri foglietti embrionali (es. cellule staminali dell'SNC possono generare cellule ematopoietiche). La plasticità staminale ha un evidente significato terapeutico: è stato, ad esempio, dimostrato che, nell'infarto sperimentale del miocardio, le cellule staminali del sangue, trapiantate in zona periinfartuale, transdifferenziano in cardiomiociti e determinano un parziale effetto terapeutico.

In questo panorama scientifico, i ricercatori italiani hanno fornito contributi pionieristici, in particolare sui fenomeni di plasticità e sulla purificazione delle cellule staminali.

Il potenziale futuro delle ricerche sulle cellule staminali è del massimo rilievo. A livello delle indagini di base, è prevedibile che si pervenga all'isolamento di diversi tipi di cellule staminali, alla loro "espansione *ex vivo*" e alla ottimizzazione della loro plasticità. A livello clinico, le cellule staminali costituiranno il pilastro portante delle terapie cellulari rigenerative. Specificamente, le cellule staminali potranno essere trapiantate a livello loco-regionale o sistemico, per indurre la rigenerazione tissutale nelle patologie associate a danno cellulare irreversibile (es. nelle miocardiopatie coronariche, nelle malattie neurodegenerative, nelle epatopatie croniche e così via).

Per svolgere questa attività l'Istituto si avvarrà, oltre che della competenza intramurale, anche dell'apporto che deriverà da qualificati gruppi di ricerca presenti in Italia selezionati attraverso un bando nazionale.

Resoconto attività 2003

Le cellule staminali rappresentano un'area di ricerca biomedica in rapidissimo sviluppo e di enorme potenziale. Il potenziale futuro delle ricerche sulle cellule staminali è di massimo rilievo e i ricercatori italiani hanno fornito contributi pionieristici sulla purificazione delle cellule staminali e sui fenomeni di plasticità. Data la rilevanza delle cellule staminali e in considerazione delle esigenze tecnico-scientifiche, sanitarie e etico-deontologiche è stata costituita la Commissione Nazionale sulle Cellule Staminali (CNCS) con sede presso l'ISS al fine di coordinare il Programma Nazionale di ricerche sperimentali e cliniche sulle cellule staminali.

In questo ambito e sulla base delle indicazioni espresse dalla CNCS l'ISS ha finanziato progetti di ricerca biennali (2003-2004) sul tema "Cellule staminali" con le seguenti aree tematiche:

1. Le cellule staminali somatiche fetali e post-natali nell'uomo e nell'animale da esperimento: dalla ricerca di base verso l'applicazione scientifica.
2. Le cellule staminali embrionali totipotenti dell'animale da esperimento.

I progetti di ricerca sono stati selezionati con un meccanismo di “peer reviewing” attraverso il referaggio di esperti italiani ed esteri.

L'ISS ha inoltre varato e finanziato un Bando per lo sviluppo di prototipi strutturali organizzativi e gestionali di banca di cellule staminali umane per sostenere attività di ricerca finalizzata e possibili applicazioni clinico-terapeutiche.

Attività programmata 2004

A livello delle indagini di base, è prevedibile che si pervenga all'isolamento di diversi tipi di cellule staminali, alla loro “espansione *ex vivo*” e a modelli proliferativi-differenziativi di potenziale applicazione biotecnologica e terapeutica. A livello clinico, le cellule staminali costituiranno il pilastro portante delle terapie cellulari rigenerative. Grazie a modelli anomali preclinici e conseguente sviluppo di trial clinici innovativi le cellule staminali potranno essere trapiantate a livello loco-regionale o sistemico, per indurre la rigenerazione tissutale nelle patologie associate a danno cellulare irreversibile (es. nelle patologie neurodegenerative, cardiovascolari, muscolari scheletriche, ecc.).

La realizzazione e lo sviluppo di banche di cellule staminali per la raccolta, caratterizzazione, preservazione e manipolazione delle cellule staminali consentirà e promuoverà le attività di ricerca e le applicazioni clinico-terapeutiche.

Programma di ricerca sulla Terapia dei Tumori

Il Programma Terapia dei Tumori, iniziato nel 1987-1991 e proseguito nel 1995-1997, è stato rinnovato per gli anni 2001-2003 (Legge 14 ottobre 1999, n. 362, art. 3, commi 5 e 6) e quindi copre l'attività di ricerca del biennio 2002-2003.

Il Comitato Scientifico del Programma ha selezionato e approvato una serie di progetti di ricerca triennali, varando il finanziamento del I anno di ricerca (2001) di ciascun progetto, specificamente del Sottoprogetto I (“Molecular targeting in cancer therapy”) e del Sottoprogetto II (“Stem cells in cancer therapy”). Il Comitato ha inoltre suggerito l'opportunità di procedere al finanziamento del II anno di ricerca (2002), in forma del tutto analoga al finanziamento del I anno, suggerimento accolto dal Comitato Scientifico dell'Istituto.

Per il triennio 2003-2005 l'Istituto intende proseguire l'attività di ricerca nel settore dell'oncologia, promuovendo progetti relativi ad approcci terapeutici innovativi basati sul molecular targeting e sulla scelta più appropriata dei farmaci chemioterapici.

Resoconto attività 2003

Nel 2003 sono stati effettuati una serie di studi *in vitro* e *in vivo* che hanno coperto gli aspetti fondamentali delle prospettive terapeutiche della ricerca sul cancro. In particolare sono stati delineati i processi di leucemogenesi a partenza dalla cellula staminale neoplastica, identificando le basi molecolari per la terapia differenziativa delle leucemie. Questi studi hanno permesso di cominciare degli studi clinici di fase I molto promettenti basati sulla derepressione del blocco epigenetico trascrizionale attraverso l'inibizione delle metiltrasferasi e dell'istone deacetilasi. Inoltre sono stati effettuati una serie di studi sperimentali sui recettori tirosin-chinasici, sulla neoangiogenesi e sul blocco biologico e farmacologico del *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) che sembra adesso costituire una risorsa fondamentale per la terapia di tumori molto maligni come quelli renali. Infine sono stati condotti degli studi molto innovativi

di immunoterapia che hanno prodotto delle informazioni molto rilevanti sulle nuove prospettive dei vaccini antitumorali.

Attività programmata 2004

Il programma della attività da effettuare nel 2004 prevede una serie di studi traslazionali e preclinici che forniscano le informazioni necessarie a migliorare e ottimizzare le terapie antitumorali sviluppate nel 2003, con l'intento di sfruttare in direzione terapeutica le nuove

Promozione dell'allattamento materno

Gli obiettivi del progetto sono la:

- promozione dell'allattamento al seno;
- incremento della percentuale di allattamento precoce al seno (entro le 24 ore);
- incremento delle percentuale di allattamento al seno al terzo mese, al sesto mese, nel dodicesimo mese.

Saranno previsti vari messaggi informativi (manifesti, adesivi, ecc.), da distribuire nei consultori familiari al fini di raggiungere le fasce di popolazione interessate. La popolazione bersaglio è rappresentata da: donne in gravidanza, puerpere, coppie e famiglie, operatori sanitari: ostetriche, medici, infermieri, ecc.

Lo scopo del progetto è quello di rilanciare in positivo la pratica dell'allattamento al seno secondo il modello raccomandato delle istituzioni (OMS, UNICEF, accademie e società scientifiche)

Resoconto attività 2003

È stata completata l'analisi dei dati relativi all'indagine sul percorso nascita, i risultati sono stati presentati in un Convegno svoltosi in Istituto il 22/10/2003. Alla luce dei risultati è stato organizzato, presso L'ISS (26-30 maggio 2003) un corso per la progettazione operativa a livello di ASL di un programma di promozione dell'allattamento materno. La regione Toscana in collaborazione con l'ISS ha organizzato un mini-corso, secondo il modello realizzato in Istituto, per offrire l'opportunità dell'addestramento alla progettazione operativa di programmi di promozione dell'allattamento al seno a tutte le aziende della regione.

Attività programmata 2004

Organizzazione sia di due corsi di formazione per le formatrici nella promozione dell'allattamento al seno secondo il modello OMS-UNICEF in collaborazione con la Federazione Nazionale dei Collegi delle Ostetriche (febbraio-aprile 2004), sia di due workshop (16-17 marzo 2004) in collaborazione con il centro Salute del Bambino di Trieste, uno dedicato alla realizzazione di sistemi di monitoraggio dell'allattamento al seno e uno relativo alle azioni raccomandate per la promozione dell'allattamento al seno nel contesto di una azione concertata a livello europeo.

Sono stati stampati 400.000 locandine, 600.000 adesivi, 400.000 opuscoli, e realizzato uno spot, sulla promozione dell'allattamento al seno, tale materiale è stato spedito in tutta Italia alle Aziende coinvolte nel progetto.

Raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue ed emocomponenti

Lo scopo del progetto era quello di promuovere l'adeguata informazione e formazione del personale operante nelle strutture trasfusionali, con i rispettivi compiti, su ogni fase del processo trasfusionale dalla selezione del donatore all'impiego clinico del sangue e degli emocomponenti. Si è ritenuto necessario, anche dietro richiesta dei trasfuzionisti stessi, di soddisfare il bisogno di formazione e aggiornamento sullo stato dell'arte della normativa italiana ed europea sul corretto uso del sangue e degli emocomponenti. La recente Direttiva europea 2002/98/CE del 27 gennaio 2003 ha infatti disposto che i servizi trasfusionali hanno il dovere di operare all'interno di un sistema di qualità che garantisca la tracciabilità del sangue e degli emocomponenti e la corretta tenuta dei registri, il rispetto delle norme di buona pratica trasfusionale e la segnalazione delle reazioni avverse imputabili alla trasfusione.

Resoconto attività 2003

Nell'anno 2003 è stato organizzato il "Convegno nazionale sul buon uso del sangue" e i "Corsi di formazione per il personale delle strutture trasfusionali".

Il Convegno ha avuto sede in Istituto e ha riguardato l'esposizione delle linee guida per il corretto uso del sangue e degli emoderivati. Le relazioni del Convegno sono state pubblicate come *Rapporto ISTISAN*.

I Corsi di formazione hanno avuto sede in 6 diverse località italiane. Per ogni corso sono state effettuate 20 ore di lezioni con docenza e lavori di gruppo supervisionati da parte di personale esterno e interno all'ISS. Il programma dei corsi ha riguardato i seguenti aspetti:

- legislazione europea, nazionale e regionale sulla qualità e sicurezza del sangue e dei suoi componenti.
- indicatori di qualità e valutazione delle prestazioni delle strutture trasfusionali;
- buona pratica di laboratorio in medicina trasfusionale;
- emovigilanza;
- aspetti medico-legali correlati all'attività trasfusionale.

Attività programmata 2004

È stata programmata la realizzazione di un CD rom contenente le relazioni presentate al Convegno nazionale sul buon uso del sangue da distribuire a coloro che hanno fatto richiesta di partecipare al corso (circa 700 domande) e che non sono stati accolti per limiti di capienza delle aule (350 posti). Il CD rom è ritenuto propedeutico per la realizzazione di corsi a distanza ma il finanziamento della convenzione è attualmente scaduto per decorrenza dei termini che erano fissati al 19 aprile 2004.

Registro nazionale AIDS (RAIDS)

In Italia, la raccolta dei dati sui casi di sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e, nel giugno 1984, è stata formalizzata in un Sistema di sorveglianza nazionale a cui pervengono le segnalazioni dei casi di malattia diagnosticati dalle strutture cliniche del Paese. Con il DM 28 novembre 1996, n. 288 l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Attualmente, l'AIDS rientra nell'ambito delle patologie

infettive di classe III (DM del 15 dicembre 1990), ovvero è sottoposta a notifica speciale. Dal 1987, il Sistema di sorveglianza è gestito dal Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS (attualmente denominato Reparto di AIDS e malattie sessualmente trasmesse). In collaborazione con le regioni, il COA provvede alla raccolta, all'analisi periodica dei dati e alla pubblicazione nel *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* e diffusione di un rapporto trimestrale. I criteri di diagnosi di AIDS sono stati, fino al gennaio 1993, quelli della definizione dell'OMS/CDC. A partire dal 1° gennaio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro europeo dell'OMS.

Per ulteriori chiarimenti sulla definizione di "caso" è possibile consultare:

- World Health Organization. *AIDS surveillance in the European Community and cost countries*. WHO: Geneva; 1993 (Quarterly Report, 37). p. 23-28;
- Centres for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41 (RR-17):1-19;
- Ancelle-Park R. Expanded European AIDS case definition (*Lancet* 1993;341: 441).

Dall'inizio dell'epidemia al 31 dicembre 1998, in Italia sono stati notificati oltre 43.000 casi di AIDS con un tasso di letalità del 69,8%. 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, 23% nel 1998). 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 1998 rispettivamente 37 e 34 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, 47,6% nel 1998) mentre quella attribuita a contatti eterosessuali è in aumento (9,6% nel 1991, 21,6% nel 1998). I casi pediatrici (età inferiore ai 13 anni) al 31 dicembre 1998 sono stati 660 e hanno mostrato un andamento in diminuzione parallelo a quello dei casi adulti. Circa il 95% di questi ha contratto l'infezione dalla madre. La proporzione di stranieri affetti da AIDS presenti in Italia è aumentata negli ultimi anni (1% dei casi totali prima del 1987, oltre il 10% nel 1998).

Resoconto attività 2003

La sorveglianza dell'AIDS è un'attività specifica del COA, che provvede alla gestione delle schede di notifica dei casi nonché alla pubblicazione di rapporti sull'andamento dell'epidemia. I dati del registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani, e stranieri, e confluiscono, per singoli *records*, alla Banca Dati europea. Il COA provvede alla diffusione di un aggiornamento semestrale (fino al 1998 trimestrale) dei dati sui nuovi casi di AIDS che viene pubblicato sul *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*.

Il Registro serve da base per una serie di studi collaterali, quali:

- lo studio sistematico del ritardo di notifica, che ha permesso di correggere il trend e fornire dati maggiormente accurati e aggiornati;
- la verifica dei decessi per AIDS (Codice ISTAT 279.1) e dello stato in vita dei pazienti con AIDS, che permette la stima della sottotifica dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza. I risultati di questo progetto hanno suggerito che meno del 10% dei casi di AIDS non viene notificato al RAIDS. A partire dal 1996 si è evidenziato un significativo allungamento della sopravvivenza dei pazienti con AIDS;
- lo sviluppo di 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. Questa linea ha ottenuto risultati importanti,

permettendo di ricostruire l'incidenza dell'infezione da HIV nel nostro Paese, nonché di valutare con buona approssimazione le dimensioni dell'epidemia HIV in Italia. I modelli di *back-calculation*, sino ad ora utilizzati, non sono però, più validi, dal momento che l'introduzione delle nuove combinazioni di farmaci antiretrovirali ha modificato il tempo di incubazione, uno dei parametri essenziali per la costruzione di tali modelli. Ciò implica lo sviluppo di metodi innovativi;

- l'indagine sui casi a trasmissione non nota sono state da tempo avviate e hanno portato alla riclassificazione di un elevato numero di pazienti che inizialmente non avevano fattori di rischio noti.

Attività programmata 2004

- Prosecuzione delle attività relative al Registro Nazionale dei casi di AIDS, ivi compreso lo studio sulla mortalità e quello relativo alla stima della sotto-notifica.
- Valutazione della sopravvivenza dei pazienti affetti da AIDS, e la stima dell'andamento della prevalenza dei casi di AIDS viventi.
- Studio delle cause di decesso (HIV correlate o meno) nelle persone con diagnosi di AIDS.
- Valutazione del ritardo diagnostico, dell'accesso e dell'effetto di popolazione dei trattamenti.

Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il DM del 29 novembre 1993, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 290 dell'11 dicembre 1993, ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo (hGH), al fine di evitare che un uso incontrollato delle stesse possa determinare situazioni di pericolo per la salute pubblica e spreco di risorse. Il suddetto provvedimento prevede che l'hGH debba 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 possa essere attuata solo da centri regionali abilitati (presidi sanitari delle ASL, centri universitari od ospedalieri di endocrinologia). Il Registro nazionale degli assuntori di hGH, coordinato dall'ISS, si pone le seguenti finalità:

- stimare l'entità (incidenza/prevalenza) del nanismo somatotropo dipendente nella popolazione italiana;
- valutare l'appropriatezza della prescrizione dell'hGH;
- condurre il follow-up nell'intento di verificare l'efficacia e la sicurezza del trattamento;
- valutare gli aspetti epidemiologici e clinici.

Alla fine del 1997 risultavano arruolati nel Registro 2.152 pazienti sottoposti a terapia con ormone somatotropo.

Resoconto attività 2003

Il Registro degli assuntori di ormone della crescita (GH) ha lo scopo di stimare l'entità (incidenza/prevalenza) del nanismo somatotropo-dipendente nella popolazione italiana, di controllare l'appropriatezza della prescrizione dell'hGH, di verificare l'efficacia, la sicurezza e gli aspetti epidemiologici e clinici di tale trattamento.

L'analisi dei dati del Registro ha mostrato la necessità di un rinnovamento nella raccolta di tali informazioni in modo da consentire una compilazione guidata, completa e chiara, che renda

possibile anche l'invio per posta elettronica, migliorando, di conseguenza, le capacità di controllo del Registro

Si è giunti, quindi, alla stesura di un modello che permetta di comprendere i dati anagrafici, diagnostici e terapeutici completi da inserire in una scheda informatizzata, in modalità Access, prodotta presso il S.E.D. di questo Istituto.

Nel 2003 è iniziato l'uso della nuova scheda e sono stati inseriti dati riferiti a 2940 schede d'ingresso e 4497 schede di follow-up, già presenti nel nostro archivio. Le prime analisi rese possibili dal nuovo programma di gestione della scheda, ci hanno consentito di verificare che sono stati inseriti 2447 casi di bambini e 608 casi adulti trattati con ormone somatotropo e 195 casi di Sindrome di Turner.

Inoltre sono stati verificati quali sono i più frequenti dati mancanti, tra cui risultano l'assenza dei valori di peso (2552 schede), altezza (1664 casi), velocità di crescita (1690 casi) e 31 casi di informazioni incomplete sul trattamento farmacologico. Queste elaborazioni sono necessarie per poter evidenziare e, laddove possibile correggere, le mancanze nella trasmissione dei dati dai Centri Autorizzati al trattamento con l'ormone della crescita.

Attività programmata 2004

Nel 2004 si prevede di utilizzare le informazioni ottenute dal primo inserimento di schede per attuare le opportune modifiche al programma della scheda del Registro e, quindi, completare l'inserimento delle schede restanti, già presenti presso il nostro Reparto.

In seguito si propone di fornire ad alcuni centri pilota la scheda del Registro al fine di verificarne le potenzialità e di iniziare a diffonderne l'utilizzazione.

Questa nuova gestione del Registro consentirà di ottenere una banca dati completa e di facile consultazione, favorendo, così, il raggiungimento delle finalità del Registro stesso.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

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

Resoconto attività 2003

- Validazione di 1000 eventi coronarici e 1000 eventi cerebrovascolari in ognuna delle 8 aree sedi del registro attraverso la: a) raccolta delle schede; b) lettura di 7000 elettrocardiogrammi attraverso il codice Minnesota; c) applicazione dei criteri diagnostici MONICA.
- Identificazione dei valori predittivi positivi corrispondenti a ciascun codice sospetto per causa di mortalità e morbosità.

Attività programmata 2004

- Costruzione dei tassi di attacco per gli eventi coronarici e cerebrovascolari per le diverse aree geografiche per i due sessi e per decenni di età per i due anni 1998 e 1999 e per il biennio e valutazione della letalità a 28 giorni degli eventi.

Registro Nazionale Gemelli

I gemelli in Italia costituiscono il 2% della popolazione italiana. Il confronto tra coppie di gemelli identici e non identici permette di stabilire il contributo che la genetica, l'esposizione a fattori di rischio ambientali e le abitudini di vita giocano nell'insorgenza di una malattia. Nella ricerca epidemiologica è di fondamentale importanza che gli studi siano condotti a partire da registri di popolazione, i cui iscritti possano essere considerati a tutti gli effetti un campione della popolazione generale e, quindi, riflettere la prevalenza naturale delle malattie e delle varianti individuali. I Paesi nordeuropei hanno avviato da anni una politica in questo senso e prodotto risultati estremamente importanti in diversi settori della ricerca medica. Il Registro Nazionale Gemelli (RNG) è costituito dal progressivo arruolamento (attualmente ancora in corso) di oltre 150.000 coppie di gemelli, monozigoti e zigoti. Un'indagine pilota è stata avviata su un campione random di 1.600 potenziali gemelli residenti nel comune di Roma e nella provincia di Latina per testare le modalità di arruolamento.

Un primo aggiornamento del Registro è previsto nel corso del 2002 attraverso la registrazione delle variazioni di residenza e l'ausilio di un sistema di confronto con le liste di mortalità. Il Registro è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo dei fattori genetici, ambientali e comportamentali nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali allo scopo di stimare, attraverso studi che in forma pilota utilizzino il database dei gemelli, il carico genetico nella popolazione italiana di alcune patologie autoimmuni, dismetaboliche, legate all'invecchiamento e ad alterazioni del comportamento.

Ambiti/campi di ricerca del Registro Nazionale Gemelli:

- indice di massa corporea;
- invecchiamento;
- malattie cardiovascolari;
- malattie autoimmuni: celiachia, sclerosi multipla;
- diabete di tipo 1;
- disagio psico-sociale;
- emicrania.

Resoconto attività 2003

- Sono stati inviati n. 11.000 questionari sullo stato di salute generale nei gemelli nati nel 1983.
- Nella provincia di Milano e Lecco, nell'ambito della ricerca sul disagio psico-sociale in età infantile e in adolescenza sono stati arruolati n. 1.200 bambini-adolescenti ai quali è stato successivamente inviato il questionario per la rilevazione di possibili situazioni di disagio psico-sociale.
- Nell'ambito delle patologie legate all'invecchiamento, abbiamo avviato uno studio di coorte nel comune di Roma e nella provincia di Latina su circa 2500 coppie di gemelli di età 65-74 anni; l'obiettivo è stimare la quota del declino delle capacità cognitive attribuibile a fattori genetici, ambientali, socio-comportamentali e alla loro interazione;

sono stati somministrati questionari sullo stato di salute e sul funzionamento cognitivo a gemelli anziani.

- Nell'ambito delle malattie autoimmuni il Registro Nazionale Gemelli è stato appaiato con gli elenchi dei pazienti affetti da malattia celiaca afferenti ai centri della regione Campania. Sono state individuate circa 70 coppie di gemelli, per le quali la concordanza di malattia differisce significativamente tra monozigoti e dizigoti. Lo studio dimostra una forte componente genetica per la malattia celiaca che è solo in parte spiegata dalla regione HLA;
- Sempre in riferimento alle malattie autoimmuni, è stato recentemente completato uno studio in ambito nazionale sulla sclerosi multipla. Il Registro Nazionale Gemelli è stato appaiato con oltre 34.000 nominativi di pazienti, permettendo l'identificazione di oltre 200 coppie di gemelli: la stima della concordanza di malattia è risultata più bassa in Italia rispetto al nord Europa e al nord America, con differenze significative tra l'Italia continentale e la Sardegna.

Attività programmata 2004

- L'arruolamento dei giovani gemelli nati nel 1984 (n. 11.000);
- le ricerche relative all'invecchiamento. È stata stabilita una stretta collaborazione con il gruppo di lavoro coordinato dal Prof. Claudio Franceschi dell'Università di Bologna. Obiettivo della collaborazione è quello di individuare il profilo genetico associato al fenotipo longevo e in particolare al fenotipo longevo in buono stato di salute nelle coppie di gemelli ultra-novantenni. Ci proponiamo di valutare il ruolo giocato dalla genetica e dalle influenze ambientali sulle modificazioni dei parametri immunitari coinvolti nella risposta infiammatoria, lo stress ossidativo e il riparo del DNA;
- un ampio studio, su base di popolazione, della concordanza nei gemelli del diabete di tipo I insorto in età pediatrica. Compatibilmente con il numero delle coppie di gemelli reclutate (circa l'1% della popolazione dei pazienti) e, quindi, con la potenza dello studio, potranno essere valutate ipotesi progressivamente più articolate per numero di variabili, tra le quali:
 - confronto delle concordanze per zigosità e genere (MZ e DZ stesso sesso e sesso opposto);
 - tempo di discordanza di malattia tra il gemello probando e il suo cogemello;
 - tasso di progressione verso la malattia distinto per zigosità;
 - confronto delle concordanze tra aree/regioni con incidenza diversa;
 - confronto delle concordanze tra le diverse coorti di nascita;
 - concordanze stratificate per genotipi di rischio nei loci di suscettibilità noti (HLA-DRB1 e DQB1, CTLA-4, IRS-1, Insulina etc).

Verrà avviata, inoltre, la progettazione di due studi, su base di popolazione, della concordanza nei gemelli di ictus e di emicrania.

Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti

Il Registro Nazionale dei bambini affetti da Ipotiroidismo Congenito (RNIC) 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 IC che operano nel nostro Paese. Come previsto dal PSN e dal DPR del 9 luglio 1999 (*Gazzetta Ufficiale* n. 170 del 22 luglio 1999), il coordinamento del Registro è affidato all'ISS.

L'RNIC è una struttura epidemiologica che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione di dati relativi ai bambini affetti da IC identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di sorveglianza permette la conoscenza dell'incidenza e delle fluttuazioni nello spazio e nel tempo dell'IC 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 reale di tutti i bambini con IC diagnosticati mediante screening neonatale;
- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia dello screening stesso;
- l'individuazione di possibili fattori di rischio eziologico dell'IC, in particolare fattori di rischio familiare e ambientale.

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 IC). I Centri di screening sono responsabili della circolazione delle schede, della loro accurata compilazione e del loro invio all'ISS che provvede alla raccolta, alla elaborazione dei dati e al ritorno dell'informazione a tutti i partecipanti.

L'IC primario è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva: 1 neonato su 3.000-4.000 nati vivi è colpito da questa patologia causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni nella embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola stessa (agenesia), ipoplasia, o con la presenza di abbozzi tiroidei in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficienti ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente l'IC è provocato da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa 1 su 100.000) sono le forme secondarie di IC dovute ad un deficit congenito ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di IC 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. Un'adeguata terapia ormonale sostitutiva (L-tiroxina), poco costosa e di semplice somministrazione, consente di prevenire tali danni purché sia attuata precocemente.

In epoca neonatale è estremamente difficile effettuare una diagnosi clinica in quanto la sintomatologia può essere aspecifica, sfumata o spesso completamente assente. È invece possibile effettuare una diagnosi sicura mediante la esclusiva determinazione biochimica dell'ormone ipofisario tireostimolante TSH (sempre al di sopra della norma nei casi di IC) o in associazione alla determinazione dell'ormone tiroideo T4. A tal scopo sono stati messi a punto 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. È stato, quindi, possibile realizzare lo screening tiroideo su tutti i nati nella prima settimana di vita. 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 regionali o interregionali dislocati su tutto il territorio nazionale (Legge 5 febbraio 1992, n. 104 che prevede, nell'ambito degli interventi di medicina preventiva, lo screening neonatale per l'IC). Ovunque le autorità regionali hanno emanato

normative specifiche mirate alla identificazione e alla istituzione dei Centri di screening per la diagnosi precoce dell'IC. 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 IC, e la necessità di realizzare un coordinamento nazionale dello screening tiroideo e delle altre attività connesse a tale patologia attraverso l'RNIC.

Resoconto attività 2003

Nell'anno 2003 l'attività relativa al Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC) ha riguardato la sorveglianza della patologia sul territorio e un'attività di ricerca relativa a studi di tipo eziologico inerenti alla patologia stessa.

Per ciò che riguarda l'attività di sorveglianza è stata eseguita l'elaborazione dei dati nazionali e regionali aggiornati all'anno 2000. Tale elaborazione ha riguardato la stima dell'incidenza media nazionale di IC, che è risultata di circa 1 caso su 3000 nati vivi, e la stima delle incidenze regionali. Quest'ultima analisi ha evidenziato consistenti variazioni inter-regionali (range: 1:1840-1:5703) per lo più legati a diverse condizioni di carenza iodica ambientale. Sempre a livello nazionale e regionale è stata calcolata la frequenza delle diverse diagnosi di IC (agenesia tiroidea, ectopia e ghiandola in sede). A livello nazionale si è confermato un eccesso di ectopia (45%) seguito dal 31% di agenesia e dal 24% di ghiandola in sede. I risultati dell'attività di sorveglianza sono stati presentati nel workshop annuale organizzato dall'ISS sull'IC e riportati nel sito web del Registro.

Inoltre nel 2003 è stata attivata la Banca del DNA associata al Registro che prevede la raccolta di DNA di bambini con IC e dei loro genitori. Alla fine del 2003 erano stati raccolti 150 campioni di DNA di bambini con IC e circa 300 campioni relativi ai loro genitori.

Per ciò che riguarda l'attività di ricerca connessa al Registro, nel 2003 è continuato lo studio che aveva già messo in evidenza una associazione significativa tra IC e malformazioni congenite a carico del sistema nervoso, dell'occhio e del cuore. Nella parte dello studio condotto nel 2003 l'attenzione è stata focalizzata sui bambini con IC e malformazioni multiple associate. Confrontando i dati del Registro con dati disponibili della popolazione generale è stato messo in evidenza che la frequenza dei bambini con malformazioni multiple è oltre 20 volte superiore nella popolazione degli ipotiroidei congeniti che nella popolazione generale. Tale risultato conferma fortemente l'ipotesi di una lesione molecolare nei primissimi stadi dello sviluppo embrionale in grado di coinvolgere più organi e sistemi. È stato inoltre attivato uno studio sui gemelli con IC.

Attività programmata 2004

Verrà continuata l'attività di sorveglianza sul territorio dell'IC con l'ulteriore elaborazione dei dati accorpata a livello nazionale e regionale. Per quanto riguarda l'attività di ricerca, verrà sviluppato lo studio sui gemelli con IC al fine di stimare la frequenza di gemelli nella popolazione IC, il rischio di IC nelle gravidanze multiple e il tasso di concordanza per la patologia nei gemelli arruolati nel Registro.

Per ciò che riguarda l'utilizzo dei campioni afferenti alla Banca del DNA associata al Registro verrà completato lo studio sull'associazione tra IC e malformazioni congenite, mediante la ricerca di mutazioni nel fattore di trascrizione NKX2.5, gene che si esprime nelle prime fasi dello sviluppo di cuore e tiroide.

Verrà, infine, organizzato in ISS l'annuale Workshop sull'IC in Italia.

Registro nazionale della legionellosi

Nel 1983 (DM 7 febbraio 1983) il Ministero della Sanità ha incluso la legionellosi tra le malattie infettive e diffuse soggette ad obbligo di denuncia. Data la necessità di promuovere la raccolta di informazioni più accurate l'ISS ha avviato un Programma nazionale di sorveglianza e l'istituzione del Registro nazionale della legionellosi. Una successiva Circolare Ministeriale del 29 dicembre 1993 ha ribadito che ogni qual volta sia diagnosticato un caso di legionellosi, la scheda di sorveglianza, compilata in tutte le sue parti, deve essere inviata all'ISS ex Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica. Le schede di segnalazione, inviate dalle Direzioni sanitarie degli ospedali in cui viene posta la diagnosi o dai Servizi di Igiene pubblica delle Regioni, contengono i dati anagrafici dei pazienti, gli aspetti clinici, e le possibili fonti di esposizione all'infezione.

Gli obiettivi del Registro sono:

- monitorare la frequenza di legionellosi diagnosticata in Italia, sia dal punto epidemiologico che clinico-nosologico, con particolare attenzione ai fattori di rischio per l'acquisizione della malattia;
- identificare eventuali variazioni nei trend della malattia;
- identificare tempestivamente cluster epidemici di legionellosi dovuti a particolari condizioni ambientali al fine di interrompere il rischio di trasmissione.

Esiste inoltre un programma di sorveglianza internazionale (*European Working Group for Legionella Infections*, EWGLI) che ha preso l'avvio nel 1986, coordinato fino al 1993 dal *National Bacteriology Laboratory* di Stoccolma e successivamente dal *Public Health Laboratory Service (PHLS)*, *Communicable Disease Surveillance Centre (CDSC)* di Londra al quale aderisce anche l'Italia.

Tale programma raccoglie informazioni relative ai casi di malattia dei legionari associati ai viaggi internazionali che si verificano nei cittadini di 24 Paesi europei attualmente partecipanti al programma.

I dati più recenti relativi agli anni 1997-2002 sono disponibili nei relativi *Notiziari dell'Istituto Superiore di Sanità* sulla legionellosi in Italia. I dati 2003 sono in fase di valutazione ma indicano un chiaro aumento dei casi, in buona misura dovuto ad una maggiore attenzione alla notifica e ad un miglioramento e aumentata implementazione della diagnosi di laboratorio

Resoconto attività 2003

Il registro contiene i casi di legionellosi segnalati, sia in comunità che ospedalieri. Nel complesso i casi registrati superano le seicento unità con un incremento netto rispetto alle precedenti annualità registrate, un incremento dovuto soprattutto ai miglioramenti diagnostici.

Attività programmata 2004

Nel 2004 sarà continuata l'attività di registrazione di tutti i nuovi casi con ricerche particolari sull'efficienza del sistema di segnalazione, della diagnosi e delle prospettive di impiego dei dati del registro per approntare linee guida e attività di controllo della malattia nel nostro Paese.

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

La sorveglianza della malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate ha avuto inizio in Italia nel gennaio 1993 nell'ambito di un progetto europeo teso ad identificare eventuali cambiamenti nell'incidenza e nelle manifestazioni cliniche o neuropatologiche della MCJ in Europa in seguito all'epidemia di BSE nel Regno Unito.

Il Registro comprende i seguenti dati:

- numero delle segnalazioni di casi sospetti di MCJ e numero di decessi distribuiti per anno.
- numero di decessi per Regione (1993-2000).

Resoconto Attività 2003

Sono state raccolte 192 nuove segnalazioni di casi sospetti di malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Per tutte le 192 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 medici del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 82 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 stati studiati con analisi della sequenza dell'intero gene della PrP (*PRNP*) 78 nuovi casi sospetti di cui 12 sono stati trovati mutati, mentre è stato analizzato il polimorfismo al codone 129 del gene *PRNP* nei casi sporadici.

Sono stati effettuati 73 test sul liquor per la proteina 14-3-3 mediante Western blot; ogni campione è stato sempre analizzato in due corse differenti per confermare il risultato.

Sono stati studiati con esame neuropatologico condotto su varie aree dell'encefalo fissato in formalina 38 pazienti deceduti con sospetto clinico di MCJ. Di questi, 26 casi sono risultati affetti dalla forma sporadica della malattia, 4 casi sono risultati forme genetiche, 8 sono stati classificati come affetti da altre patologie del sistema nervoso.

Sono state effettuati 15 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). Sono stati individuati 8 pazienti con tipo 1, 4 con tipo 2, e 3 con tipo misto.

Si è proceduto alla valutazione finale dei 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.

Si è inoltre 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.

Attività programmata 2004

Per l'anno 2004 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, e con somministrazione ai pazienti o a i loro parenti di un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare;
- se i centri segnalatori non sono in grado di eseguire esami diagnostici sul liquor e sul sangue queste analisi (test per la proteina 14-3-3 e sequenza dell'intero gene della PrP) verranno eseguiti in ISS;
- sarà effettuata la raccolta dei dati per l'analisi dei cluster di casi;
- verrà messo a punto il protocollo per il reclutamento dei controlli per il completamento del caso-controllo.

Registro Nazionale Malattie Rare

Il Progetto di ricerca “Registro Nazionale Malattie Rare” ha avuto come obiettivi primari:

- l'attivazione e l'implementazione del Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito mediante il DL.vo 18 maggio 2001, n. 279 (pubblicato in *Gazzetta Ufficiale* il 12 luglio 2001). Tale Decreto istituisce la rete nazionale delle malattie rare e prevede la realizzazione del Registro quale terminale del flusso epidemiologico. Il Registro è attivo dall'aprile 2001 e raccoglie i nuovi casi di malattie rare; a tal fine è stata elaborata una Scheda per l'Arruolamento dei casi diagnosticati a partire dal 2001. Attualmente le strutture sanitarie che collaborano con il Registro possono eseguire l'immissione di dati mediante scheda cartacea, software locale e infine scheda online. Ad oggi, sono pervenute circa 500 Schede di arruolamento provenienti da strutture (IRCCS, Università, ospedali, ecc.) distribuite su tutto il territorio nazionale. Inoltre, grazie ad una collaborazione specifica attivata fra il RNMR e l'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano pervengono dati relativi ai tumori rari attraverso l'accesso controllato ad un set di informazioni condivise presenti sul web. Inoltre, la collaborazione con tutti i Registri regionali delle malformazioni congenite ha prodotto uno studio *ad hoc* e l'elaborazione del *Rapporto ISTISAN 02/36* “Registro Nazionale Malattie Rare. Epidemiologia di 44 malformazioni congenite rare in Italia”. Infine, collaborazioni specifiche sono state attivate con tutti i principali IRCCS pediatrici attivi sul territorio nazionale, al fine di facilitare il flusso informativo al Registro. Collaborazioni specifiche sono state realizzate con l'Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” (Roma), l'Ospedale Pediatrico “Burlo Garofolo” (Trieste), l'Istituto “G. Gaslini” (Genova), IRCCS San Giovanni Rotondo; Dipartimento di Pediatria dell'Università Cattolica di Roma;
- realizzazione del sito web dedicato alle malattie rare (<http://www.malattierare.iss.it>); il sito è operativo dall'aprile 2001 e fornisce una guida per operatori sanitari, cittadini, pazienti e Associazioni dei pazienti e familiari alle problematiche delle malattie rare (dalla definizione, alla modalità di compilazione della Scheda del registro, alle Associazioni di patologie rare, ecc.). All'interno del sito è inserita la banca dati NORD, acquistata dall'ISS in collaborazione con la Federazione delle Associazioni dei Pazienti e familiari-UNIAMO. Tale banca dati fornisce informazioni dettagliate su più di mille malattie rare (etiologia, patogenesi, sintomatologia e terapia). Ad oggi, è stato rilevato un numero di visite superiore a 10.000. È in fase di realizzazione la versione in lingua inglese del sito;
- sviluppo di iniziative per la formazione e l'aggiornamento per gli operatori sanitari, svolte sia attraverso la realizzazione di congressi, workshop, seminari e corsi presso l'ISS che attraverso la partecipazione attiva a numerosi incontri a carattere scientifico e divulgativo;