

Le attività di ricerca, sostenute dal Progetto AIDS epidemiologia e sociale, vedranno come temi prioritari quelli dello studio della storia naturale e dell'effetto di popolazione delle terapie, l'applicazione di metodi sierologici innovativi per l'identificazione delle infezioni recenti, l'epidemiologia molecolare dell'HIV, gli studi sui comportamenti sessuali e sul ritardo della diagnosi di infezione da HIV.

È prevista infine la continuazione delle attività di informazione diretta ai cittadini opera del Telefono Verde AIDS, essendo ancora rilevante la domanda di informazione nel nostro Paese, come testimoniato dall'elevato numero medio di chiamate giornaliere.

Per quanto riguarda l'attività di ricerca, essa continuerà per ogni gruppo finanziato sulla base della tempistica prevista nei singoli progetti, con verifiche periodiche sullo stato di avanzamento dei singoli progetti.

## **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 da Pharmacia e 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 (più di 60) e si stima che si otterranno dati per almeno 8.000 infezioni gravi, quindi un uguale numero di microrganismi, cioè per quantità e per qualità dei dati un assoluto primato per il Paese.

### **Resoconto attività 2004**

Sono stati raccolti tutti gli 8000 ceppi batterici previsti nel programma con la esatta definizione dei casi di malattia e la loro prevalenza. Sono state definite le maggiori resistenze agli antibiotici riscontrate nel nostro Paese. Sono emersi alcuni patogeni particolari, quali *Acinetobacter baumani*, multiresistenti agli antibiotici, attualmente intensamente studiati. Una completa relazione sui risultati del programma è stata inviata al Ministero della Salute e all'Ente co-finanziatore.

### **Attività programmata 2005**

Verrà completata la raccolta dei dati dell'antibiotico-resistenza di tutti gli isolati batterici. Verranno studiati alcuni batteri maggiori cause di sepsi e polmoniti per la loro clonalità e virulenza. Saranno preparati papers e ulteriori relazioni conoscitive circa l'entità del fenomeno in Italia, la sua distribuzione geografica, l'impatto relativo delle infezioni ospedaliere verso quelle comunitarie. Alla fine dell'anno tutti i principali risultati saranno illustrati in un Convegno *ad hoc*.

## **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 2004

Il Programma Nazionale sulle Cellule Staminali, coordinato dall'ISS, è attualmente in fase di esaurimento. Il Programma Nazionale sulle Cellule staminali è stato sostenuto da un finanziamento complessivo di Lit. 33 miliardi (€ 17.044.000), devoluto all'ISS.

Il 9 novembre 2001 è stata istituita con decreto del Ministro della Salute, la CNCS, insediata presso l'ISS e in carica per tre anni, che aveva il compito di coordinare la ricerca nel campo delle cellule staminali e di gestire il Programma Nazionale sulle Cellule Staminali.

Alla fine del 2002 la CNCS ha varato il Bando Nazionale per la presentazione di Progetti di Ricerca biennali, focalizzato sulle seguenti tematiche:

- (I) Le cellule staminali somatiche fetali e post-natali nell'uomo e nell'animale da esperimento: dalla ricerca di base verso l'applicazione clinica
  - (IA) Caratterizzazione delle cellule staminali.
  - (IB) Plasticità delle cellule staminali.
  - (IC) Traduzione e terapia genica delle cellule staminali.
  - (ID) Terapia rigenerativa con cellule staminali.
- (II) Le cellule staminali embrionali totipotenti dell'animale da esperimento.

La CNCS ha finanziato 82 Progetti. Successivamente l'ISS ha redatto le Convenzioni che regolano i rapporti di collaborazione tra l'ISS e Istituto ricevente, al fine della buona conduzione dei progetti stessi, grazie anche a una razionale e semplificata procedura per la raccolta dei dati scientifici e l'utilizzazione del contributo assegnato. Tali Convenzioni hanno come scadenza scientifica il 31/10/2005.

La CNCS ha inoltre finanziato un Progetto dal titolo "A Bank of extensively characterized human stem cells suitable for in vitro studies and for therapeutic purposes. Acronym: StemBank2003", presentato dell'Ospedale Maggiore di Milano (Rebulla) sulla base di un Bando Nazionale emanato dalla CNCS per lo sviluppo di uno o più "Prototipi strutturali, organizzativi e gestionali di banche di cellule staminali umane nell'ambito del Programma Nazionale sulle Cellule Staminali". Tale Bando è stato varato in considerazione della necessità di ottimizzare i processi di raccolta, conservazione, manipolazione, amplificazione ex vivo e utilizzo clinico delle cellule staminali umane per le terapie cliniche rigenerative. Il trasferimento di tali fondi è attualmente in fase di realizzazione.

## Attività programmata 2005

Nel 2005 si prevede di condurre una serie di studi che permettano di sfruttare in maniera più consistente la potenzialità terapeutica delle cellule staminali post-natali. Lo studio funzionale delle varie sottopopolazioni cellulari presenti nel sangue prelevato dal cordone ombelicale permetterà di analizzare la composizione, la plasticità e il potenziale terapeutico delle diverse tipologie di cellule primitive cordonali. L'isolamento e la caratterizzazione delle cellule staminali d'organo, presenti nei tessuti adulti, offrirà un supporto consistente all'allestimento di terapie rigenerative basate sul trapianto cellulare. Parallelamente, l'isolamento e l'allestimento di colture di cellule staminali prelevate da tessuti patologici permetterà di acquisire informazioni fondamentali sulla patogenesi e la terapia di numerosissime patologie di elevato costo per il sistema socio-sanitario nazionale.

Data la ristrettezza di fondi su cui può oggi contare la ricerca Italiana è quindi auspicabile che si lanci un programma di ricerche focalizzato sulle cellule staminali ottenute da tessuti adulti e dal sangue di cordone ombelicale, campi nei quali i ricercatori Italiani sono all'avanguardia. D'altra parte questo programma di ricerche potrebbe rappresentare un prezioso rilancio del Programma Nazionale sulle Cellule Staminali, attualmente in fase di esaurimento, che già era stato focalizzato in larga parte sulle cellule staminali adulte e del cordone ombelicale.

## Programmazione, organizzazione e realizzazione di un corso di management sanitario

Il Progetto è articolato nelle seguenti aree:

- *Individuazione dei fabbisogni formativi per il personale dirigenziale sanitario e delle aree funzionali del settore tecnicosanitario*

L'individuazione dei fabbisogni formativi per il personale dirigenziale sanitario è stata effettuata. La relazione riguardante questo punto è stata inviata al Ministero della Salute in data in data 4 giugno 2002 (protocollo SAC 715 B), ai sensi dell'art. 3 dell'accordo, che prevedeva l'invio di una relazione sulle attività svolta entro il primo semestre 2002.

L'individuazione dei fabbisogni formativi per il personale delle aree funzionali del settore tecnico-sanitario è stata progettata secondo standard informatici che prevedono l'utilizzo del Software Teleform (versione 7), prodotto dalla società Cardiff Software. L'acquisto dello stesso è stato possibile nella seconda metà del mese di ottobre 2002, periodo in cui i relativi fondi sono stati resi disponibili. In data 28 febbraio 2003 si è tenuta, presso la Direzione generale dell'organizzazione, Bilancio e Personale del Ministero della Salute, una riunione con i referenti identificati dal Ministero per la validazione dei questionari e delle competenze specifiche identificate. Dal 9 gennaio 2003 i questionari di valutazione dei bisogni formativi sono stati resi disponibili in linea. I questionari sono stati validati dai referenti identificati dal Ministero. L'ISS ha provveduto ad aggiornare la versione elettronica sulla base delle modifiche indicate nel processo di validazione. In data 16 aprile 2003 sono state indicate le ultime modifiche da apportare ai questionari nel processo di validazione e queste sono state inserite nella versione elettronica. Obiettivo dell'indagine è di rilevare le esigenze di formazione percepite dal personale tecnicosanitario del settore di Prevenzione, assistenza, vigilanza e controllo sanitario degli Uffici Territoriali di Governo (UTG) Centrali, di Sanità (USMA, USA, USM, SASN) e Veterinari (PIF, UVAC, UVAC-PIF), al fine di progettare interventi formativi adeguati a soddisfare il fabbisogno formativo esistente. Nell'indagine è stato utilizzato un questionario autocompilabile on-line, nel quale sono state proposte, per ciascun profilo professionale, le aree di competenza riportate nella documentazione ministeriale. Dette aree sono state scomposte in un insieme di competenze specifiche individuate attraverso un processo di revisione critica della letteratura e quindi validate tramite incontri e lavori di gruppo con rappresentanti del personale destinatario dell'indagine e del personale responsabile della formazione presso il Ministero della Salute. I criteri utilizzati in questa fase fanno riferimento alla rilevanza e alla pertinenza delle competenze in relazione alla realtà lavorativa.

- *Progettazione degli interventi e definizione dei percorsi formativi*

La progettazione degli interventi e la definizione dei percorsi formativi ha preso in considerazione i risultati dell'analisi del fabbisogno, le opinioni dei dirigenti sanitari che hanno contribuito alla determinazione del fabbisogno e le modalità innovative ed efficaci di erogazione di corsi di formazione. Le informazioni relative sono state condivise con il personale del Ministero della Salute coinvolto nei processi formativi e hanno indotto a dare priorità a una modalità di erogazione del corso a distanza (vedi relazione del primo semestre 2002). La progettazione degli interventi e la definizione dei percorsi formativi hanno previsto l'acquisizione e installazione di server dedicati, integrati nel centro elaborazione dati dell'ISS per supporto all'attivazione di un portale formativo, nonché la costruzione dello stesso portale.

– *Interventi formativi*

Per questa attività sono stati identificati e prodotti i materiali didattici per l'erogazione in linea del corso. È stato costituito e attivato uno specifico portale formativo presso il sito dell'ISS. I partecipanti al Corso di Management Sanitario accedono alla pagina web dell'ISS ([www.iss.it](http://www.iss.it)). All'interno di essa, tra le attività di formazione (<http://www.corsoms.iss.it>), è abilitato il link al Corso di Management Sanitario per il Personale Dirigenziale del Ministero della Salute, cui ogni partecipante accede digitando il proprio nome utente e password.

– *Definizione della metodologia di valutazione dei risultati degli interventi formativi.*

La metodologia di valutazione dei risultati degli interventi formativi prevede una valutazione di efficacia, effettuata confrontando le conoscenze dei partecipanti al corso prima e dopo lo svolgimento dello stesso. A tal fine tutti i moduli del Corso di Management Sanitario prevedono la realizzazione di un test di valutazione. La metodologia di valutazione dei risultati degli interventi formativi prevede una valutazione di efficacia, effettuata confrontando le conoscenze dei partecipanti al corso prima e dopo lo svolgimento dello stesso.

## **Resoconto attività 2004**

Si è concluso il programma di formazione manageriale per i dirigenti del Ministero della Salute, organizzato sulla base di un dettagliato progetto di analisi di fabbisogno formativo e con l'impiego di moderne tecnologie di formazione a distanza.

## **Attività programmata 2005**

È continuato lo sviluppo della piattaforma informatica per la gestione di attività di formazione manageriale sia a livello italiano che internazionale.

## **Promozione dell'allattamento materno**

Gli obiettivi del progetto sono:

- Promozione dell'allattamento al seno;
- Incremento della percentuale di allattamento precoce al seno (entro le 24 ore);
- Incremento delle percentuali 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 fine di raggiungere le fasce di popolazione interessate. La popolazione bersaglio è rappresentata da: donne in gravidanza, puerpere, coppie e famiglie, operatori sanitari: ostetriche, medici, inferieri ecc.

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

## **Resoconto attività 2004**

Nell'ambito del progetto si è conclusa l'analisi dell'indagine nazionale sul percorso nascita da cui si è potuto stimare i fattori favorevoli all'allattamento al seno e confermare che le azioni previste dal Progetto Obiettivo Materno Infantile, in particolare se realizzate dai consultori familiari, sono efficaci a promuovere l'allattamento al seno e al suo prolungarsi nel tempo. Si è anche evidenziato che i bambini più a lungo allattati al seno hanno un minor rischio di ricovero in ospedale nel 1° anno di vita. È stato organizzato un corso di progettazione operativa di programmi di promozione dell'allattamento al seno che ha visto la partecipazione di 40 ASL e AO, diffuse sul territorio nazionale. I partecipanti sono stati addestrati per realizzare programmi operativi basati sulla offerta attiva e valutabili. Sono stati messi a punto, anche su base informatica questionari di valutazione all'uscita del centro nascita e in occasione degli incontri vaccinali del primo anno. Sono stati messi a punto, stampati e distribuiti alle ASL partecipanti al corso suddetto e a quelle che ne hanno fatto richiesta un opuscolo (400.000 copie), una locandina (400.000 copie) e un adesivo (600.000 copie) ed è stato prodotto e distribuito uno spot di 30 secondi con la partecipazione di Amanda Sandrelli (testimonial UNICEF). In collaborazione con la Federazione Nazionale dei Collegi delle Ostetriche sono stati organizzati due corsi nazionali per la formazione di formatrici secondo il modello UNICEF-WHO, al fine di attivare un processo a cascata per la formazione "in service" in caso di iniziative di singoli Collegi e di ASL e "pre-service" presso le sedi universitarie di formazione delle ostetriche. A tali corsi hanno partecipato 113 Ostetriche (docenti o coordinatrici didattiche).

## **Attività programmata 2005**

È in corso lo sviluppo a cascata della formazione.

## **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 prioritario svolgere corsi di formazione e aggiornamento sullo stato dell'arte della normativa italiana ed europea sul corretto uso del sangue e degli emocomponenti. Recentemente è stato ribadito dalla Direttiva europea 2002/98/CE del 27 gennaio 2003 che i servizi trasfusionali operino all'interno di un sistema di qualità che garantisca la tracciabilità del sangue e degli emocomponenti e la corretta tenuta dei registri, il rispetto delle norme di buona pratica trasfusionale e la segnalazione delle reazioni avverse imputabili alla trasfusione.

## **Resoconto attività 2004**

È stato pubblicato e diffuso il Rapporto ISTISAN 04/10 contenente le relazioni del "Convegno Nazionale sul buon uso del sangue" che si è svolto in ISS il 25-26 febbraio 2003. Il Rapporto è stato inviato ai Presidenti dei Comitati per il Buon Uso del Sangue istituiti con DM presso le Aziende Sanitarie. Questa pubblicazione, contenendo le linee guida più attuali sull'uso

degli emocomponenti ed emoderivati, costituisce uno strumento utile per un migliore utilizzo del sangue e per il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale. È stato realizzato, inoltre, un Compact Disk sul Convegno che può essere ritenuto propedeutico per la realizzazione di corsi a distanza che non è stato possibile attivare perché il finanziamento della convenzione è scaduto il 19 aprile.

### **Attività programmata 2005**

Nell'ambito degli obiettivi del progetto, è importante svolgere attività di formazione nel campo delle ispezioni ai centri trasfusionali: fornire linee guida e partecipare a ispezioni congiunte con le Regioni rappresentano gli strumenti idonei affinché si adottino regole comuni sull'intero territorio nazionale. In tal senso è stato preparato un progetto che prevede 2 corsi di formazione e 20 ispezioni. L'unitarietà del sistema trasfusionale nazionale sotto il profilo tecnico-scientifico è un aspetto da tutti considerato fondamentale per affrontare le problematiche esistenti e per quelle che si verranno a creare. Non sono attualmente disponibili finanziamenti per l'attuazione di tale attività.

## **Registro nazionale AIDS (RAIDS)**

Dall'inizio dell'epidemia al 31 dicembre 2004, in Italia sono stati notificati oltre 54.000 casi di AIDS con un tasso di letalità del 63,0%. Data la non obbligatorietà della notifica del decesso per AIDS, la quota dei decessi è probabilmente sottostimata. L'incidenza dei casi di AIDS è andata aumentando nel corso degli anni sino al 1995; in seguito si è verificata una tendenza alla diminuzione. La proporzione delle donne è andata progressivamente aumentando (16% nel 1985, 22,3% nel 2004). L'età media 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 2004 rispettivamente 34 e 32 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, 57,5% nel 2004) mentre quella attribuita a contatti eterosessuali è in aumento (6,6% nel 1991, 20,0% nel 2004). I casi pediatrici (età inferiore ai 13 anni) al 31 dicembre 2004 sono stati 741 e hanno mostrato un andamento in diminuzione parallelo a quello dei casi adulti. Circa il 93% di questi ha contratto l'infezione dalla madre. La proporzione di stranieri affetti da AIDS presenti in Italia è aumentata negli ultimi anni (1% dei casi totali prima del 1987, oltre il 17,5% nel 2004).

### **Resoconto attività 2004**

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'ISS.

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 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 a 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.
- Indagini 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 2005**

- 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 di diagnostico, dell'accesso e dell'effetto di popolazione dei trattamenti;
- Studio della diffusione dell'AIDS nella popolazione anziana;
- Analisi dell'andamento dell'AIDS nella popolazione straniera.

## **Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita**

Il Registro Nazionale degli assuntori di ormone della crescita è operativo in Istituto sulla base di un DM del 29 novembre 1993, (GU Serie Generale n. 290 dell'11 dicembre 1993) che ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, detto anche ormone della crescita o HGH, al fine di evitare che un uso incontrollato delle stesse potesse determinare situazioni di pericolo per la salute pubblica e spreco di risorse.

Questo provvedimento deriva dalla possibilità, stabilita dal DL 30 ottobre 1987, n. 443, di sottoporre a forme speciali di farmacovigilanza i medicinali il cui impiego presenti rischi elevati e dal parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità nelle sedute del 26 gennaio 1989 e del 25 settembre e 23 ottobre 1991. In tale occasione il CSS propone che le prescrizioni siano effettuate da centri specializzati e che tutti i pazienti siano iscritti in appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'Istituto Superiore di Sanità.

In seguito a tali disposizioni, il DM del 29 novembre 1993 ha stabilito che l'HGH dovesse essere somministrato solo ai soggetti con deficit accertato di tale ormone, inclusi i pazienti con



sindrome di Turner, e che la prescrizione di tale farmaco potesse essere attuata solo da centri regionali abilitati (presidi sanitari delle ASL, centri universitari o ospedalieri di endocrinologia elencati nella GU n.165 del 16/7/1994).

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 ha, quindi, adottato note relative alla prescrizione e al controllo delle confezioni di alcuni medicinali inquadrandoli in classi a totale o a parziale rimborsabilità da parte dell'SSN (classi A e B). Queste disposizioni vengono periodicamente aggiornate e attualmente sono in vigore le note CUF/AIFA 2004 che, relativamente alla prescrizione di medicinali a base di ormone della crescita, con la nota 39 stabiliscono i criteri diagnostici per i centri autorizzati e il flusso di informazioni sulle prescrizioni effettuate alle autorità regionali e da queste, annualmente, all'ISS.

### **Resoconto attività 2004**

Nel corso del 2004, si è proceduto a completare l'inserimento delle schede di segnalazione pervenute negli anni passati nel nuovo sistema informatico, allo scopo di verificare eventuali problemi legati alla struttura del programma di informatizzazione, di rendere utilizzabile l'intero data-base del Registro e di poter così fornire un più moderno strumento di verifica anche relativamente agli anni passati.

L'utilizzazione del programma di gestione delle schede ha permesso di effettuare un'analisi aggiornata dei dati del Registro. Attualmente risultano inserite 4099 prime visite e 5633 visite di follow-up; il 90,17% è rappresentato da bambini in cui prevalgono i soggetti maschi (n. 2080). Anche tra gli adulti il sesso maschile è maggiormente rappresentato (n. 307). La suddivisione per gruppi di età evidenzia che i bambini tra 11 e 15 anni costituiscono il 55,87%, mentre il 25,16% presenta un'età tra 6 e 10 anni. Le visite di follow-up tra i bambini risultano essere 5165 e tra gli adulti 468. Questi dati saranno completati dall'analisi del consumo farmacologico prescritto, allo scopo di verificare il reale fabbisogno di ormone somatotropo sul territorio nazionale.

### **Attività programmata 2005**

Nel 2005 si attuerà la completa informatizzazione della banca dati del Registro, che permetterà di fornire dati completi ed esaurienti relativi alle segnalazioni che sono pervenute al nostro Reparto dal 1983 al 2005.

Nel 2005, in data 28 ottobre, è in programma il primo convegno organizzato dall'ISS relativo a "Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia", nel corso del quale si prevede di attuare un aggiornamento dei dati clinici, farmacologici e socio-sanitari relativi a questa terapia. In questo modo si otterrà anche una maggiore visibilità e conoscenza del Registro nei confronti delle autorità sanitarie preposte alla comunicazione, cioè i centri di spesa delle Regioni, e dei centri specialistici autorizzati alla prescrizione, con il duplice scopo di perseguire una sempre maggior accuratezza delle segnalazioni, e, in seguito, di utilizzare il data-base come strumento di ricerca epidemiologica e/o clinica.

## 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 postT-acuta e di studiare l’associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche.

### Resoconto attività 2004

Sono stati valutati gli eventi coronarici in sette aree e gli eventi cerebrovascolari in otto aree del Paese, tenendo sotto osservazione circa 4.5 milioni di persone, uomini e donne di età compresa fra 35-74 anni, per gli anni 1998 e 1999. Le aree che hanno attivato questo sistema di sorveglianza sono così distribuite: *Nord*: Brianza, Modena, Veneto (solo registro cerebrovascolare), Friuli-Venezia Giulia; *Centro*: Firenze, Roma; *Sud*: Napoli, Caltanissetta.

Sono stati stimati gli eventi coronarici e cerebrovascolari, fatali e non fatali attraverso l’appaiamento di due fonti di informazione, mortalità e diagnosi di dimissione ospedaliera, e validati attraverso un campione di 1000 eventi coronarici e 1000 eventi cerebrovascolari per centro.

La validazione è stata realizzata attraverso la raccolta di cartelle cliniche, documentazione dei medici di famiglia, informazione dei parenti e l’applicazione dei criteri diagnostici MONICA. I valori predittivi positivi dei singoli codici di mortalità e dimissione ospedaliera, moltiplicati per la prevalenza degli stessi codici nei due sessi e nelle diverse aree geografiche sono stati utilizzati per la stima degli eventi correnti. Sono stati stimati e pubblicati i tassi di attacco e la letalità per le aree del registro nazionale.

### Attività programmata 2005

Progetto scaduto il 31/12/2004

## 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 a 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-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'ISS sulla legionellosi in Italia. I dati 2004, sulla falsa riga di quelli del 2003, confermano il trend di aumento dei casi, pur essendo ancora in fase di critica valutazione. L'aumento dei casi è dovuto a una maggiore attenzione alla notifica e a un miglioramento e aumentata implementazione della diagnosi di laboratorio.

### **Resoconto attività 2004**

Nel 2004 si è confermato il trend in aumento, già registrato nel 2003, dei casi di legionellosi notificati al servizio registro Nazionale di Sorveglianza, anche se è stata registrata una leggera flessione, 572 casi rispetto ai 617 dello scorso anno. Di notevole rilievo è la mortalità dei casi nosocomiali che come nel 2003 ha interessato il 38% dei casi. In relazione all'attività del registro, tesa a utilizzare i dati che da esso derivano per la stesura di normative volte alla prevenzione e al controllo della legionellosi, sono stati elaborati due documenti, in forma di linee guida dal seguente titolo:

- Linee guida recanti indicazioni sulla legionellosi per i gestori di strutture turistico-recettive e termali.  
[http://pbi.wp.ebixtrade.it/site/pbi\\_wp\\_ebixtrade\\_it/GazzettaUfficiale28Febbraio05.pdf](http://pbi.wp.ebixtrade.it/site/pbi_wp_ebixtrade_it/GazzettaUfficiale28Febbraio05.pdf)
- Linee guida recanti indicazioni ai laboratori con attività di diagnosi microbiologica e controllo ambientale della legionellosi  
[http://pbi.wp.ebixtrade.it/site/pbi\\_wp\\_ebixtrade\\_it/GazzettaUfficiale29Febbraio2005.pdf](http://pbi.wp.ebixtrade.it/site/pbi_wp_ebixtrade_it/GazzettaUfficiale29Febbraio2005.pdf)

### **Attività programmata 2005**

Nel 2005 si continuerà la raccolta di tutte le schede di notifica dei casi di legionellosi. Inoltre, con la pubblicazione nel mese di febbraio dei documenti linea guida elaborati nel 2004 e sopraccitati si auspica una maggiore attività di prevenzione a opera delle strutture recettive e termali che dovrebbe ridurre la quota di casi associati a queste strutture. Anche l'individuazione dei laboratori di riferimento regionali con attività di controllo ambientale della legionellosi dovrebbe garantire un controllo e una prevenzione capillare in tutto il paese, con un intervento tempestivo soprattutto in caso di cluster.

L'effetto di queste nuove normative verrà valutato nel corso del 2005. Inoltre, è in programma anche una revisione e un aggiornamento delle linee guida per la prevenzione e il controllo della legionellosi pubblicate sulla gazzetta ufficiale del maggio 2000.

## 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 a identificare eventuali cambiamenti nell'incidenza e nelle manifestazioni cliniche o neuropatologiche della MCJ in Europa in seguito all'epidemia di BSE nel Regno Unito. In questo documento sono stati riassunti i dati principali della sorveglianza e vengono riportate alcune informazioni generali su queste patologie. Si è inoltre provveduto a fornire alcuni collegamenti con altri siti web relativi a queste patologie.

- *Dati del Registro*
  - Numero delle segnalazioni di casi sospetti di MCJ e numero di decessi distribuiti per anno;
  - Numero di decessi per Regione (1993-2000).
- *Informazioni sulla MCJ*
  - Linee guida (approvate dal Consiglio Superiore della Sanità il 25 settembre 1996) e norme di sicurezza da osservare in caso di riscontro autoptico su soggetti con probabile MCJ o sindromi correlate (sindrome di Gerstmann-Sträussler-Sheinker, insonnia fatale familiare).
  - Documento sulla MCJ in Italia (non ancora disponibile), del gruppo di lavoro sulla MCJ della Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS e le altre malattie infettive del Ministero della Salute. Il documento descrive la clinica, le modalità diagnostiche, i rischi occupazionali e nosocomiali, e le procedure di decontaminazione.
- *Siti web*
  - The European and Allied Countries Collaborative Study Group of CJD (EUROCJD). Information and results: riporta i dati di sorveglianza della MCJ in Europa.
  - The CJD Surveillance Unit Website: riporta i dati di sorveglianza della MCJ nel Regno Unito.
  - Transmissible Spongiform Encephalopathy Agents: Safe Working and the Prevention of Infection. Questo documento è stato preparato dal "Advisory Committee on Dangerous Pathogens-Spongiform Encephalopathy Advisory Committee" e riporta le procedure da attuare in clinica e in laboratorio per minimizzare i rischi associati con queste patologie.

### Resoconto attività 2004

Nell'ultimo anno di attività sono state svolte le seguenti attività:

- Sono state raccolte 176 nuove segnalazioni di casi sospetti di Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Per tutte le 176 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, 65 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) 81 nuovi casi sospetti di cui 14 sono stati trovati mutati, mentre è stato analizzato il polimorfismo al codone 129 del gene PRNP nei casi sporadici.
- Sono stati effettuati 67 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 state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 30 casi sospetti di MCJ.
- Sono stati studiati con esame neuropatologico condotto su varie aree dell'encefalo fissato in formalina 41 pazienti deceduti con sospetto clinico di MCJ nel 2004. Di questi, 26 casi sono risultati affetti dalla forma sporadica della malattia, 4 casi sono risultati forme genetiche, 10 sono stati classificati come affetti da altre patologie del sistema nervoso e 1 sono tutt'ora in corso.
- Sono state effettuati 29 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 14 pazienti con tipo 1, 9 con tipo 2, e 5 con tipo misto e 1 è ancora in corso.
- È stata inoltre portata avanti la collaborazione con il CINECA per la base dati informatizzata.
- 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 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.
- Sono stati elaborati 6 pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per il risarcimento dei casi di variante MCJ previsto dal DM del 12 marzo 2003, GU n. 75 31/3/2003.
- Si è provveduto inoltre a continuare la collaborazione con il CINECA per la messa a punto del database elettronico del Registro.

### Attività programmata 2005

Per l'anno 2005 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.
- Coordinamento dei riscontri autoptici laddove le strutture non siano in grado di eseguire l'esame neuropatologico.
- Raccolta dei dati per l'analisi dei cluster di casi
- Elaborazione dei dati di mortalità e aggiornamento dei siti web dell'ISS con scadenza mensile e con scadenza trimestrale del sito EUROCD.

## Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma

Il Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma attualmente si basa su un questionario (DM del 5 novembre 1996) suddiviso in due sezioni: la prima fornisce dati relativi alla gestione dei donatori, delle unità sangue e del plasma; la seconda parte fornisce informazioni relative alle altre attività trasfusionali (diagnostica di laboratorio, gestione computerizzata, controlli di qualità, organico del servizio). Il questionario viene compilato dal responsabile di ogni centro o servizio trasfusionale e inviato alle regioni, le quali provvedono a validarlo e trasmetterlo all'ISS. L'ISS prepara un rapporto annuale per il Ministro della Salute che viene pubblicato nella serie Rapporti ISTISAN e diffuso a tutte le strutture interessate.

### Resoconto attività 2004

Nell'ambito di tale attività sono stati raccolti, analizzati ed elaborati i dati delle 300 strutture trasfusionali relativi all'anno 2003 ed è stato presentato il relativo Rapporto (Rapporti ISTISAN 04/36). Il numero dei donatori totali è aumentato rispetto al 2002 (nel 2003 1.393.204 vs 1.369.792 nel 2002) ed è pari al 4% circa della popolazione residente avente età compresa tra i 18 e i 65 anni (37.760.636). I donatori periodici totali rappresentano l'86% dei donatori totali. Nel 2003 la raccolta delle unità di sangue intero è stata sostanzialmente stabile rispetto allo scorso anno (+1,3%): in totale sono state raccolte 2.178.771 unità di sangue intero.

Nell'ambito delle attività di coordinamento, è stata organizzata dall'ISS una riunione con i responsabili dei Centri Regionali di Coordinamento e Compensazione, le principali associazioni di volontariato e i responsabili del Ministero della Salute, nella quale sono stati analizzati i dati relativi alla stima del fabbisogno di emazie relativi all'anno 2005 e sono state definite le basi per scambi tra regioni per il mantenimento dell'autosufficienza nazionale.

### Attività programmata 2005

Il Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma consente di avere un quadro generale della situazione relativa alle attività trasfusionali effettuate in Italia, permettendo di conoscere i dati relativi alla raccolta, distribuzione e utilizzo di sangue ed emocomponenti. Poiché il Registro costituisce uno strumento di riferimento per la valutazione dei fabbisogni regionali e nazionali di sangue e plasma, esso necessita di un aggiornamento in base alla evoluzione delle tecnologie trasfusionali e alle nuove modalità di prelievo. È in corso la preparazione di una proposta di raccolta di dati sul sangue e plasma che includa le voci attualmente non presenti nel Registro.

## Registro nazionale gemelli

L'approvazione del progetto "Fattori genetici e ambientali nelle malattie multifattoriali: istituzione di un registro nazionale dei gemelli", finanziato dal Ministero della Salute nell'anno 2000, ha permesso di avviare il progetto denominato "Registro Nazionale Gemelli" (RNG) con l'obiettivo principale di utilizzare i dati gemellari per evidenziare e analizzare i fattori ereditari e ambientali che contribuiscono all'espressione fenotipica di un certo carattere, normale e/o patologico.

Il registro è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

La costituzione del registro nazionale dei gemelli in Istituto ha permesso 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 (emicrania, malattia cardiovascolare, ictus), definire il "profilo genetico" implicato nelle tre condizioni, identificare le interazioni tra geni e tra genotipo e ambiente e stimare il contributo del patrimonio ereditario e dello stile di vita al rischio di malattia.

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG) è costituito dal progressivo arruolamento (attualmente ancora in corso) di oltre 150.000 coppie di gemelli, monozigoti e zigoti.

Ambiti /campi di ricerca del Registro Nazionale Gemelli:

- Indice di massa corporea
- Invecchiamento
- Malattie cardio e cerebro-vascolari
- Malattie autoimmuni
- Disagio psico-sociale
- Emicrania

#### **Resoconto attività 2004**

- Sono stati arruolati nel registro circa 4.000 gemelli ventenni nati nel 1983 e 1984 residenti in tutta Italia. Questi gemelli hanno fornito informazioni sulla loro zigosità, su alcune loro caratteristiche socio-demografiche sullo stato di salute. I dati di altezza e peso dei gemelli ventenni sono stati utilizzati nell'ambito del progetto europeo Genomeutwin per stimare la componente ereditaria dell'indice di massa corporea. I gemelli hanno dato inoltre il consenso a essere ricontattati per studi speciali.
- Circa 400 coppie di gemelli arruolati nella provincia di Milano e Lecco hanno partecipato a una ricerca sul disagio psico-sociale in età infantile e in adolescenza. Lo studio, fatto in collaborazione con l'Università Vita e Salute del S. Raffaele di Milano, ha permesso di valutare il ruolo della componente genetica sui fenomeni di ansia e di depressione in quella fascia di età.
- Sono state ricontattate circa 200 famiglie con gemelli tra i 9 e i 10 anni che avevano preso parte al momento della nascita dei bambini a uno studio denominato "Mercurio", di cui si hanno a disposizione dati sulla gravidanza, sul parto e sulla storia neonatale.
- È terminato l'arruolamento dei gemelli 65-74 anni della provincia di Latina e del comune di Roma. È in corso l'analisi per la stima della quota del declino delle capacità cognitive attribuibile a fattori genetici, ambientali, socio-comportamentali e alla loro interazione. Nel comune di Roma è stato inoltre avviato il follow-up delle coppie arruolate con visite e test neuropsicologici presso l'ospedale S. Andrea dell'Università La Sapienza.
- È stata ampliata la coorte di gemelli con celiachia: oltre ad alcune regioni del sud, hanno fornito i dati sui pazienti gemelli con celiachia anche il Piemonte, le Marche e sono stati stimati, con un approccio tipo analisi di sopravvivenza, i rischi di sviluppare la malattia nei gemelli che avevano già il fratello affetto. Tali rischi sono stati calcolati a seconda della zigosità e dell'aplotipo HLA.
- Sono state formalizzate collaborazioni con le Società Scientifiche per lo studio delle cefalee e con una rete di neurologi esperti malattie cerebro-vascolari per la progettazione di due studi, su base di popolazione, della concordanza nei gemelli di ictus e di emicrania nell'ambito del progetto Genomeutwin.

- È stata avviata una collaborazione scientifica con l'AVIS per la costituzione di una banca biologica di gemelli donatori.
- 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.
- È stato avviato un ampio studio, su base di popolazione, della concordanza nei gemelli del diabete di tipo 1 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 stimate le concordanze per zigosità e genere, i tempi di discordanza di malattia tra il gemello probando e il suo cogenello, le concordanze stratificate per genotipi di rischio nei loci di suscettibilità noti (HLA-DRB1 e DQB1, CTLA-4, IRS-1).

### **Attività programmata 2005**

Progetto scaduto il 31/12/2004

## **Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti**

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (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 (GU 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 a 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