ATTI PARLAMENTARI

XIV LEGISLATURA

CAMERA DEI DEPUTATI

Doc. **XXIX**
n. **4**

RELAZIONE

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

(Anno 2004)

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

Presentata dal Ministro della salute

(STORACE)

Trasmessa alla Presidenza il 9 febbraio 2006

STABILIMENTI TIPOGRAFICI CARLO COLOMBO

Istituto Superiore di Sanità

Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2004.

2005, viii, 344 p. Rapporti ISTISAN 05/30

La relazione contiene un quadro di riferimento sul contesto organizzativo e normativo dell'attuale assetto dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e ne illustra sinteticamente le sue attività di ricerca, controllo, prevenzione, consulenza e formazione suddivise per Dipartimenti (e relativi Reparti), Centri e Servizi. Segue una panoramica sulle attività coordinate dall'ISS a livello nazionale e internazionale con una sintesi programmatica per il 2005. A conclusione si riportano in elenco le pubblicazioni prodotte nel 2004.

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

Istituto Superiore di Sanità

Report of the Istituto Superiore di Sanità on the activities carried out in 2004.

2005, viii, 344 p. Rapporti ISTISAN 05/30 (in Italian)

The document contains an overview of the present structure and rules of the Istituto Superiore di Sanità (ISS, the Italian National Institute of Health). A brief report of its research, control, prevention, advice and training activities is given for each Department (and Unit), Centre and Service. A synthesis of national and international activities coordinated by the ISS follows with hints to 2005 programmes. Finally, a list of publications produced in 2004 is included.

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

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

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

INDICE

PREFAZIONE ..... *Pag.* 11

PARTE 1 ..... » 13

QUADRO DI RIFERIMENTO

Evoluzione organizzativa dell'Istituto ..... » 15
Profilo storico ..... » 15
Struttura organizzativa ..... » 16
Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo ... » 17
L'Istituto Superiore di Sanità: dalla sanità alla salute ... » 19
Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale ..... » 20
Accordi di collaborazione ..... » 23
Politica della ricerca ..... » 24
Attività di controllo, prevenzione, consulenza ..... » 28
Attività di formazione ..... » 29
Missione formativa dell'ente ..... » 31
Scelte programmatiche ..... » 32
Risorse e capacità dell'ente ..... » 33
Attività internazionali ..... » 35

PARTE 2 ..... » 39

ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI

Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria ... » 41
Reparto Ambiente e traumi ..... » 43
Reparto Antiparassitari ..... » 43
Reparto Bioelementi e salute ..... » 43
Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale .. » 44
Reparto Chimica tossicologica ..... » 44
Reparto Epidemiologia ambientale ..... » 44
Reparto Epidemiologia molecolare ..... » 45
Reparto Esposizione e rischio da materiali ..... » 45
Reparto Igiene dell'aria ..... » 45
Reparto Igiene delle acque interne ..... » 46
Reparto Igiene degli ambienti di vita ..... » 46
Reparto Meccanismi di tossicità ..... » 46
Reparto Qualità ambientale ed ittiocoltura ..... » 47
Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione ..... » 47

Reparto Sostanze e preparati pericolosi ..... *Pag.* 47
Reparto Suolo e rifiuti ..... » 48
Reparto Tossicologia genetica ..... » 48

Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze ..... » 49
Reparto Biochimica ..... » 49
Reparto Fisiopatologia dei radicali ..... » 50
Reparto Imaging molecolare e cellulare ..... » 51
Reparto Immunoregolazione ..... » 52
Reparto Immunoterapia Sperimentale ..... » 53
Reparto Malattie rare ..... » 54
Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare ..... » 55
Reparto Neurobiologia molecolare ..... » 57
Reparto Neuroscienze comportamentali ..... » 58
Reparto Patologie neurologiche degenerative e infiammatorie ..... » 59
Reparto Terapia genica e cellulare ..... » 61

Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare . » 63
Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica ..... » 64
Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche ..... » 64
Reparto Cellule staminali ed endotelio ..... » 64
Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi ..... » 65
Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche ..... » 66
Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate ..... » 66
Reparto Lipidi ed arteriosclerosi ..... » 66
Reparto Metodologie trasfusionali ..... » 67
Reparto Oncologia medica ..... » 68
Reparto Oncologia molecolare ..... » 68

Dipartimento del Farmaco ..... » 70
Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping .. » 72
Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali ..... » 72
Reparto Farmacologia biochimica e unità di coordinamento dell'attività di consulenza tecnico-scientifica ..... » 73
Reparto Farmacologia dei processi degenerativi e dell'invecchiamento ..... » 74
Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale ..... » 74
Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus . » 75
Reparto Farmacologia molecolare e cellulare ..... » 75
Reparto Farmacologia per la salute del bambino e della donna ..... » 76
Reparto Farmacologia pre-clinica ..... » 77
Reparto Farmacopea e qualità dei medicinali ..... » 77

Reparto Medicine complementari, naturali e tradizionali Sicurezza dei prodotti cosmetici ..... *Pag.* 78
Reparto Qualità dei farmaci di origine chimica ..... » 79
Reparto Ricerca clinica e farmacologia sperimentale ..... » 80
Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate ..... » 81
Reparto AIDS ..... » 82
Reparto Epatiti virali ..... » 82
Reparto Epidemiologia ..... » 82
Reparto Immunità antinfettiva ..... » 82
Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche . » 82
Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche .... » 82
Reparto Malattie immunomediate ..... » 83
Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali . » 83
Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale ..... » 83
Reparto Malattie virali e vaccini attenuati ..... » 83
Reparto Malattie virali e vaccini inattivati ..... » 83
Reparto Micosi superficiali e sistemiche ..... » 83
Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica) ..... » 83
Reparto Prodotti biologici ..... » 83
Reparto Vaccini batterici ..... » 84
Dipartimento di Sanità alimentare e animale ..... » 85
Reparto Alimentazione, nutrizione e salute ..... » 88
Reparto Encefalopatie spongiformi trasmissibili e malattie infettive emergenti degli animali ..... » 88
Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche e igiene zootecnica ..... » 89
Reparto Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo ..... » 89
Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti ed epidemiologia veterinaria ..... » 89
Dipartimento di Tecnologie e salute ..... » 90
Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti e fisica biomedica ..... » 93
Reparto Bioingegneria cardiovascolare ..... » 94
Reparto Biomateriali e biosistemi ..... » 94
Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative ..... » 94
Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti .... » 95
Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute ..... » 95
Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali ..... » 95
Reparto Modelli di sistemi complessi ed applicazioni alla stima dei rischi ..... » 96
Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale ..... » 96

Reparto Radiazioni non ionizzanti ..... *Pag.* 96
Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute ..... » 96
Reparto Ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali . » 97
Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche . » 97

Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute ..... » 98
Reparto Epidemiologia clinica e linee guida ..... » 105
Reparto Epidemiologia dei tumori ..... » 105
Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari ..... » 107
Reparto Epidemiologia delle malattie infettive ..... » 108
Reparto Epidemiologia genetica ..... » 110
Reparto Farmacoepidemiologia ..... » 111
Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva ..... » 113
Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti ... » 115
Reparto Salute mentale ..... » 117
Ufficio di Statistica ..... » 118

Centro nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari ..... » 121
Reparto Additivi, aromi, coloranti e qualità degli alimenti ... » 125
Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica ..... » 126
Reparto Alimentazione ..... » 127
Reparto Contaminanti chimici ..... » 127
Reparto Dietetica ..... » 127
Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina ..... » 128
Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti ... » 128

Centro Nazionale Trapianti ..... » 129

Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale ..... » 132
Settore Biologico ..... » 132
Settore Sperimentazione animale ..... » 133

Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali ..... » 135
Settore I – Informatica ..... » 136
Settore II – Documentazione ..... » 136
Settore III – Biblioteca ..... » 136
Settore IV – Attività Editoriali ..... » 136

Uffici della Presidenza ..... » 138
Segreteria del Presidente ..... » 138
Ufficio per le Relazioni Esterne ..... » 139
Ufficio Stampa ..... » 142

Direzione Generale ..... » 144

PARTE 3 ..... *Pag.* 151

ATTIVITÀ DI VALENZA NAZIONALE E INTERNAZIONALE COORDINATA DALL'ISS E PROGETTI SPECIALI

Attività di valenza nazionale e internazionale coordinata dall'ISS ..... » 153
Lotta all'AIDS ..... » 153
Ricerca contro il cancro ..... » 153
Studio delle cellule staminali ..... » 154
Lotta alle malattie infettive ..... » 154
Malattia di Creutzfeldt-Jakob ..... » 155
Valutazione della qualità in sanità ..... » 155
Reti epidemiologiche ..... » 155
Sicurezza alimentare e ambientale ..... » 156
Impegno internazionale ..... » 156
Accordo NIH-ISS ..... » 157

Progetti speciali ..... » 158
Accordo di collaborazione Italia-USA ..... » 158
Malattie rare ..... » 158
Oncologia ..... » 159
Malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali ..... » 162
Problemi di salute pubblica ..... » 162
Progetti tra Istituto Superiore di Sanità e National Institutes of Health ..... » 163
Accordo ISS-Chiron per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV ..... » 164
Archivi sostanze e preparati pericolosi ..... » 165
Attività ispettiva a officine farmaceutiche per la verifica delle Buone Pratiche di Fabbricazione delle specialità medicinali, delle materie prime e degli eccipienti a uso farmaceutico ..... » 167
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I .... » 169
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia ..... » 172
Controllo dei dispositivi medici ..... » 174
Coordinamento e controllo sangue ed emovigilanza ..... » 176
Costruzione e sperimentazione di un set di indicatori per la valutazione dei determinanti di salute, per la misura degli output socio-sanitari e per la quantificazione del raggiungimento dell'*outcome* di piano ..... » 177
Formazione dei referenti aziendali della qualità ..... » 178
Incidenti in ambienti di civile abitazione ..... » 178
Laboratorio Nazionale di Riferimento ..... » 179
Lotta al doping sportivo ..... » 183

Modelli gestionali innovativi di controllo igienico-sanitario delle reti acquedottistiche, con riferimento alla captazione, al trattamento, all'adduzione, alla raccolta, alla distribuzione dell'acqua destinata al consumo umano e al controllo della sua qualità ..... *Pag.* 184

Monitoraggio e valutazione delle principali malattie diffusive nelle fasce deboli della popolazione ..... » 185

Monitoraggio epidemiologico degli eventi acuti e degli obiettivi di salute del PSN, con aggregazione centrale dei dati e sostegno alle Regioni tramite informazione e formazione ..... » 187

Organismo responsabile del Riconoscimento dei Laboratori (ORL) preposti al controllo dei prodotti alimentari ..... » 189

Miglioramento del Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) dell'ORL ..... » 191

Osservatorio Fumo, Alcol e Droga ..... » 193

Osservatorio sugli indicatori di qualità nei servizi di assistenza per l'anziano « fragile » ..... » 198

Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta ..... » 199

Prodotti fitosanitari ..... » 200

Progetto Nazionale Linee Guida ..... » 201

Programma di ricerca sulla Terapia dei Tumori ..... » 203

Programma nazionale di intervento sull'AIDS ..... » 204

Programma nazionale per la sorveglianza delle infezioni batteriche gravi in ambito comunitario e ospedaliero .... » 209

Programma nazionale di ricerca sulle cellule staminali umane post-natali ..... » 210

Programmazione, organizzazione e realizzazione di un corso di management sanitario ..... » 212

Promozione dell'allattamento materno ..... » 213

Raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue ed emocomponenti ..... » 214

Registro nazionale AIDS (RAIDS) ..... » 215

Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita . » 216

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori ..... » 218

Registro nazionale della legionellosi ..... » 218

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate ..... » 220

Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma . » 222

Registro nazionale gemelli ..... » 222

Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti ..... » 224

Registro nazionale malattie rare ..... » 227

Ricerca sugli esiti ..... » 229

SARS ..... » 232

Sicurezza stradale ..... » 233

Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) ..... *Pag.* 235
Sistema per l'assicurazione della qualità ..... » 237
Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo ... » 238
Sorveglianza della paralisi flaccida acuta ai fini della certificazione dell'eradicazione della polio ..... » 239
Sorveglianza della resistenza agli agenti antimicrobici ... » 241
Sorveglianza virologica dell'influenza e di altre virosi respiratorie ..... » 241
Studio sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli esiti delle tecniche di procreazione medicalmente assistita ..... » 245

PARTE 4 ..... » 247

ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI
Articoli di rivista ..... » 249
Monografie e contributi in monografie ..... » 311
Rapporti tecnici ..... » 321
Atti di congresso ..... » 328

PAGINA BIANCA

PREFAZIONE

Continuità di indirizzo politico e programmatico delle strutture organizzative e dei metodi di lavoro derivati dalla profonda trasformazione operata nel 2003: questa in sintesi l'immagine dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) quale emerge nel quadro consuntivo del 2004, anno in cui, tra l'altro, l'Istituto ha celebrato i 70 anni dalla sua nascita.

La continuità è ravvisabile nei compiti che gli sono assegnati e che lo vedono emergere nei ruoli tradizionali di promozione delle attività di ricerca e di sperimentazione, nella sempre maggiore incidenza delle funzioni di controllo, vigilanza, certificazione e nelle iniziative di formazione, suo terzo pilastro.

Ricerca, innanzitutto. Attuata attraverso programmi di studio e sperimentazioni cliniche effettuate in collaborazione con gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e le Aziende Ospedaliere, essa è attestata dalle circa 900 pubblicazioni ospitate da riviste scientifiche di prestigio, tra cui *Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Science*. La ricerca scientifica è al centro della missione dell'Istituto, è il suo cuore e batte al ritmo delle collaborazioni estere e dei riconoscimenti ottenuti in ambito internazionale, tra i quali l'accordo con i *National Institutes of Health* (NIH) americani, il primo del genere a essere siglato con un istituto americano. Ma è anche una ricerca saldamente radicata al tessuto connettivo del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), del quale l'Istituto, in qualità di organo tecnico-scientifico, valuta gli esiti delle applicazioni terapeutiche in modo da stimolare la qualità nei servizi sanitari. È, infine, una ricerca ricca e articolata che apre il suo ventaglio a una molteplicità di collaborazioni con enti e istituzioni private nelle aree di eccellenza proprie dell'Istituto: la lotta all'AIDS, la ricerca contro il cancro, lo studio delle cellule staminali, la lotta alle malattie infettive, la malattia di Creutzfeldt-Jakob, il mantenimento e lo sviluppo delle reti epidemiologiche e di sicurezza alimentare e ambientale.

Il 2003 aveva rappresentato un anno di profonda trasformazione per l'ISS, culminata nella riorganizzazione dell'apparato strutturale e nella revisione dei suoi metodi di funzionamento: le indicazioni politiche, le misure giuridiche e le analisi organizzative si sono tradotte nella ristrutturazione globale delle unità operative e in una rinnovata disponibilità di personale e mezzi. Misure indispensabili per dare vita a un'organizzazione snellita nella sua fisionomia e capace di lavorare in un contesto socio-sanitario dove il Ministero della Salute non è più l'organo di "governo della sanità", ma la struttura posta a "garanzia della salute" e dove si affermano, grazie all'approvazione da parte del Governo del disegno di legge sulla devoluzione, i nuovi poteri conseguiti dalle Regioni.

Il 2004 ha rappresentato il consolidamento di tutte le trasformazioni giuridiche, organizzative e strutturali poste in atto nel corso dell'anno precedente.

L'attività dell'ISS, molteplice e variegata, è distribuita in sette Dipartimenti e due Centri Nazionali che si occupano della salute a trecentosessanta gradi: dagli aspetti biomedici a quelli ambientali ed epidemiologici. I sette Dipartimenti sono strutture tecnico-scientifiche che realizzano, gestiscono e sviluppano attività omogenee di ricerca, controllo, consulenza e formazione nel quadro delle funzioni istituzionali attribuite all'Istituto e in conformità ai suoi obiettivi programmatici. Articolati a loro volta in Reparti, essi sono: Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria; Biologia Cellulare e Neuroscienze; Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare; Farmaco; Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate; Sanità Alimentare ed Animale; Tecnologie e Salute. Ad essi si aggiungono due Centri: il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute e il Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e per i Rischi Alimentari. Anch'essi articolati in Reparti, sono strutture tecnico-

scientifiche che, come i Dipartimenti, realizzano, gestiscono e sviluppano attività di ricerca, controllo, consulenza e formazione, anche a carattere interdipartimentale con funzione di coordinamento con le istituzioni esterne. Va inoltre menzionato il Centro Nazionale Trapianti, una struttura autonoma che coordina tutte le attività di donazione, prelievo e trapianto effettuate a livello nazionale.

La presentazione dei dati relativi all'attività 2004 rispecchia ormai pienamente il nuovo assetto organizzativo dell'ente per consentire un'utile riflessione sulle attività future.

PARTE 1
Quadro di riferimento

PAGINA BIANCA

EVOLUZIONE ORGANIZZATIVA DELL'ISTITUTO

Profilo storico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A seguito dell'ultimo Regolamento di organizzazione 70/2001, l'Istituto ha assunto la veste di ente di diritto pubblico dotato di autonomia scientifica, organizzativa, amministrativa e contabile ed è sottoposto alla vigilanza del Ministro della Salute. Grazie alla nuova configurazione interna, l'Istituto svolge le sue funzioni nel contesto di un'amministrazione pubblica della sanità rinnovata nei suoi fondamenti e orientata sempre più alle istanze del decentramento.

Struttura organizzativa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L'attività di ricerca e controllo si sviluppa secondo linee suscettibili di grande impatto sia sul sistema scientifico che su quello sanitario. Esse sono scandite nei diversi Dipartimenti, Centri e Servizi che costituiscono l'ossatura dell'ISS.

I Dipartimenti, articolati in Reparti sono strutture tecnico-scientifiche che realizzano, gestiscono e sviluppano attività omogenee di ricerca, controllo, consulenza e formazione nel quadro delle funzioni istituzionali attribuite all'Istituto e in conformità ai suoi obiettivi programmatici.

Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo

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

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

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

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

– garantire a tutti l'equità del sistema, la qualità, l'efficienza e la trasparenza anche con la comunicazione corretta e adeguata;

- evidenziare le disuguaglianze e le iniquità e promuovere le azioni correttive e migliorative;
- collaborare con le Regioni per valutare le realtà sanitarie per migliorarle;
- tracciare le linee dell'innovazione e del cambiamento e fronteggiare i grandi pericoli che minacciano la salute pubblica.

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

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

A livello europeo, la competenza dell'Unione Europea (UE) in materia sanitaria è stata ulteriormente rafforzata dal Trattato di Amsterdam del 1997, entrato in vigore nel 1999, secondo il quale il Consiglio dell'UE, deliberando con la procedura di co-decisione, può

adottare provvedimenti per fissare i livelli di qualità e sicurezza per organi e sostanze di origine umana, sangue ed emoderivati nonché misure nei settori veterinario e fitosanitario, il cui obiettivo primario sia la protezione della sanità pubblica.

Con l'inizio dell'anno 2002, poi, è entrato in vigore il nuovo Programma di Azione Comunitario nel settore della sanità pubblica 2001-2006, che individua, tra le aree orizzontali d'azione comunitaria:

- la lotta contro i grandi flagelli dell'umanità, le malattie trasmissibili, quelle rare e quelle legate all'inquinamento;
- la riduzione della mortalità e della morbilità correlate alle condizioni di vita e agli stili di vita;
- l'incoraggiamento ad una maggiore equità nella sanità dell'UE, da perseguire attraverso la raccolta, l'analisi e la distribuzione delle informazioni;
- la reazione rapida a pericoli che minaccino la salute pubblica;
- la prevenzione sanitaria e la promozione della salute.

L'Istituto Superiore di Sanità: dalla sanità alla salute

La transizione dalla "sanità" alla "salute" si basa sui seguenti principi essenziali per l'SSN, che rappresentano altresì i punti di riferimento per l'evoluzione vissuta dall'ISS negli ultimi anni:

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

L'ISS segue pienamente la trasformazione del sistema pubblico italiano e ha vissuto un'intensa fase di trasformazione normativa e giuridica a partire dal 1999, cambiando profondamente il proprio assetto organizzativo e strutturale.

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

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

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

Di questa evoluzione tiene conto il Piano triennale dell'ISS, alla luce degli indirizzi tecnico-strategici che il Paese si è appena dato e che sono sintetizzati nel PSN 2002-2004.

Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale

Gli obiettivi strategici attraverso i quali realizzare i principi fondamentali dell'SSN sono inclusi nei seguenti progetti-obiettivo:

1. attuare l'accordo sui Livelli Essenziali e appropriati di Assistenza (LEA), mantenerli e proporzionare i tempi di attesa e la facilità d'accesso alle necessità degli utenti;
2. creare una rete integrata di servizi sanitari e sociali per l'assistenza ai malati cronici, agli anziani e ai disabili;
3. garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria e delle tecnologie biomediche;
4. potenziare i fattori di sviluppo (o "capitali") della sanità;
5. realizzare una formazione permanente di alto livello in medicina e sanità;
6. ridisegnare la rete ospedaliera e i nuovi ruoli per i Centri di eccellenza e per gli altri ospedali;
7. potenziare i Servizi di urgenza ed emergenza;
8. promuovere la ricerca biomedica e biotecnologica e quella sui servizi sanitari;
9. promuovere gli stili di vita salutari, la prevenzione e la comunicazione pubblica sulla salute;
10. promuovere un corretto uso dei farmaci e la farmacovigilanza.

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

Senza pretendere quindi un'esaustiva menzione della considerevole mole di attività di ricerca e servizi che viene qui descritta, appare opportuno segnalare alcune linee che sono direttamente in relazione agli obiettivi del PSN:

– *Obiettivo 1*

  Per l'obiettivo 1 sull'attivazione dei LEA, l'ISS offre un impegno sia sugli studi utili a definire livelli appropriati ed equi, che sul disegno di sistemi di indicatori sanitari, elementi costitutivi del necessario sistema di monitoraggio e valutazione dell'applicazione appropriata ed equa dei LEA. Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute ha avviato da tempo un ventaglio di attività di ricerca applicata su aree strategiche per permettere a Regioni ed Aziende di applicare e monitorare i LEA: i modelli di sistemi integrati di indicatori sanitari di assistenza, insieme a numerosi studi sugli esiti dell'assistenza, correlati da attività sulla verifica di qualità dell'assistenza sanitaria, forniranno ai servizi sanitari utili indicazioni tecniche, sviluppate anche in un contesto di collaborazione internazionale con centri di eccellenza, quali la *Mac Mastern University* del Canada e la *Jefferson University* di Philadelphia.

  Il Dipartimento di Tecnologie e Salute sviluppa indicatori di esito su applicazioni biotecnologiche ma anche metodi e strumenti per la valutazione dei rischi fisici; l'appropriatezza delle emergenti nuove tecnologie biomediche potrà essere meglio studiata grazie alle verifiche e alle indagini già attive in questo Dipartimento.

– *Obiettivo 2*
Vede l'ISS in prima linea sia con rilevanti ricerche sull'invecchiamento e sulle malattie croniche, che con studi longitudinali di coorti che permettono tanto la definizione dei fattori di rischio di malattia che la definizione dei bisogni di salute delle popolazioni di anziani e malati cronici. L'Istituto è impegnato sul fronte della malattia di Alzheimer e negli studi sulla disabilità dell'anziano; inoltre, l'Istituto fornisce gli elementi costruttivi del rischio cardiovascolare e di alcuni fattori di rischio del cancro. Diversi Dipartimenti sono impegnati su questo obiettivo: il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze conduce studi su malattie degenerative del sistema nervoso, dalla sclerosi a placche all'Alzheimer. Ricerche di base sui meccanismi di degenerazione della cellula nervosa hanno un potenziale impatto sia sulla diagnosi che sull'assistenza dell'anziano. Anche il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare affronta temi pertinenti le malattie croniche e la disabilità: le ricerche sulle cellule staminali vedono un impegno molto consistente dell'ISS in un settore assolutamente strategico per la salute di questi gruppi di popolazione. Il Dipartimento del Farmaco è impegnato su questo obiettivo su diversi fronti, la cui dimensione è già desumibile dalla semplice considerazione che oltre tre quarti del totale del consumo dei farmaci è a carico della popolazione e dei malati cronici. Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute gestisce importanti studi longitudinali di coorte sul paziente anziano ma anche su specifiche famiglie di pazienti quali i diabetici, i cardiopatici, gli ammalati di tumore. Lo stesso Centro, inoltre, esegue indagini trasversali di popolazione HIS (*Health Information Survey*) ed HES (*Health Examination Survey*) in collaborazione con ISTAT, Regioni e Aziende Sanitarie focalizzate ai bisogni assistenziali di queste popolazioni.

– *Obiettivo 3*
Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, in collaborazione con altri Dipartimenti dell'Istituto, è fortemente impegnato in attività pertinenti l'obiettivo 3 relativamente alla qualità dell'assistenza e delle tecnologie: dallo sviluppo e valutazione delle nuove tecniche di *imaging*, ai sistemi di classificazione della qualità percepita e allo sviluppo di nuovi indicatori di qualità oggettiva. Un fronte recente per la valutazione di qualità di procedure assistenziali e per innovativi metodi di accreditamento è quello degli studi sugli esiti. Quattro progetti nazionali sono partiti e potranno dare i primi risultati già alla fine del primo anno di lavoro: 1) il bypass aorto-coronarico viene studiato per l'esito di mortalità a trenta giorni dall'intervento e per l'incidenza di infezioni in buona parte delle 80 strutture di cardiochirurgia italiane; 2) i trapianti d'organo vedono la sopravvivenza quale esito confrontabile tra strutture, correggendo per rischio individuale del paziente; 3) da alcuni registri tumori esistenti in Italia sarà possibile valutare l'impatto della radioterapia nel cancro del seno, mentre 4) infezioni e sopravvivenza ci faranno vedere le differenze tra strutture che eseguono protesi d'anca: una frontiera di questi nuovi studi che potranno mettere a punto metodologie innovative di grande fruibilità per tutti quelli che prendono decisioni nell'ambito della salute pubblica ma anche per migliorare la capacità decisionale del singolo cittadino. Come abbiamo visto nel Piano, l'Istituto investirà risorse importanti in questa attività perché c'è profonda convinzione che la valutazione corretta degli esiti potrà migliorare la qualità dell'assistenza.

– *Obiettivo 4*
Tale obiettivo non trova finora oggettivamente linee di ricerca sostenute in ISS; vede nelle due entità citate nell'obiettivo 3 un potenziale sviluppo di attività per il confronto di

efficacia ed efficienza per diversi modelli di gestione della sanità orientati al potenziamento dei fattori di sviluppo.

– *Obiettivo 5*
La formazione vede ogni anno in ISS oltre mille operatori dei servizi regionali che frequentano 70 corsi intensivi di alta formazione e due master universitari per operatori dell'SSN. I ricercatori dell'ISS continueranno a dare un considerevole contributo a Regioni e Aziende per lo sviluppo e la conduzione di attività di formazione. Mentre l'apposito Ufficio presidenziale continuerà ad erogare attività di formazione per l'SSN, l'impegno di formazione delegato anche a ciascun Dipartimento e Centro dovrebbe vedere uno sviluppo notevole dell'offerta di formazione in aree specialistiche della salute: è infatti radicata convinzione dei ricercatori dell'ISS che la formazione sia componente fondamentale per permettere un utile e veloce trasferimento delle conoscenze scientifiche nell'offerta di salute ai cittadini, come dettato dalla missione istituzionale.

– *Obiettivo 6*
La ricerca scientifica di base vede l'ISS in stretto collegamento con gli IRCCS e con le Università per la costruzione di reti e centri di eccellenza (obiettivo 6): le nuove bioterapie antitumorali e l'AIDS, la post-genomica, le malattie rare sono solo alcuni esempi di questa realtà in cui si registra il vantaggio della simbiosi esistente tra ricerca e assistenza. La costituzione di centri di eccellenza nelle strutture sanitarie periferiche apre la possibilità di estendere la missione dell'Istituto a tante componenti scientifiche fondamentali non necessariamente disponibili *intra moenia*: il modello dei *Collaborating Centers* della *World Health Organization* (WHO: Organizzazione Mondiale della Sanità, OMS) può esserne un esempio; l'Istituto già da tempo sostiene e finanzia progetti collaborativi di ricerca di base e applicata con centri di eccellenza non soltanto accademici ma anche inseriti nel tessuto delle strutture sanitarie regionali, spesso in collegamento con altri Paesi europei. Questo obiettivo quindi trova l'entusiasmo dei ricercatori dell'ISS e anche la valorizzazione delle migliori forze scientifiche disponibili nel nostro Paese.

– *Obiettivo 7*
Tale obiettivo non trova impreparato l'ISS: i servizi di urgenza e di emergenza sono di particolare interesse per l'ISS, non solo per il loro potenziale informativo già utilizzato dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute per la rilevazione di incidenti stradali e domestici, dei suicidi e degli episodi di violenza, ma anche per le recenti attività di ricerca applicata sul terrorismo chimico e biologico che vede l'Istituto in prima linea. I recenti risultati di studi dell'ISS sull'urgenza della risposta all'epidemia, ma anche sull'urgenza vitale della risposta agli accidenti acuti cerebrovascolari, sposano con evidente fattualità questo specifico obiettivo. Relativamente a questo obiettivo operano il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ma anche il Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e per i Rischi Alimentari insieme al Dipartimento di Tecnologie e Salute e al Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute.

– *Obiettivo 8*
Vede l'ISS in prima linea: dalla ricerca di base a quella applicata, dalla ricerca sulla diagnostica a quella sulla terapia, con particolare riguardo alla ricerca applicata e alla prevenzione, filone privilegiato nell'impegno dei ricercatori dell'Istituto. Tutti i Dipartimenti e i Centri sono fortemente impegnati su questo obiettivo. L'attività viene

descritta esaurientemente nel Piano. Si ricorda solo quella sulle cellule staminali, prevalente nel Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare; su nuovi vaccini, incluso il vaccino anti HIV, prevalente nel Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate; sui tumori e sulla genomica avanzata, prevalente nel Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, perché su queste linee è stato possibile attrarre risorse consistenti.

– *Obiettivo 9*
  Se l'obiettivo 8 è decisamente tagliato per l'ISS, l'obiettivo 9 ne vede impegnata una parte molto consistente; infatti negli ultimi vent'anni l'ISS ha sviluppato un forte impegno nella prevenzione anche individuale, indirizzato a stili di vita salubri; l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga del Dipartimento del Farmaco congiunge attività di ricerca con attività di comunicazione e formazione; analoghe considerazioni possono essere fatte per l'attività di epidemiologia portata avanti dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute: il Bollettino Epidemiologico Nazionale e un portale web sono divenuti molto popolari tra gli operatori dei servizi sanitari. Nel settore materno infantile è appena partito un programma di informazione e formazione per migliorare le condizioni di nascita: dalle condizioni di parto all'allattamento al seno. La sicurezza degli alimenti è argomento centrale sia del Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale sia del Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e per i Rischi Alimentari dove operano ricercatori che sono stati pesantemente coinvolti in problematiche di comunicazione alla popolazione del rischio alimentare anche connesso a problemi emergenti quali l'Encefalopatia Spongiforme Bovina (BSE) e altre analoghe malattie del mondo animale.

– *Obiettivo 10*
  Vede l'Istituto impegnato su diversi fronti, gestiti dal Dipartimento del Farmaco: dalle tradizionali attività regolatorie sui farmaci al nuovo programma di linee guida, fino alle numerose attività di farmacoepidemiologia dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute in stretto coordinamento con l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Accordi di collaborazione

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

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

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

Un'attenta valutazione della compatibilità con i propri fini istituzionali viene messa in atto dall'Istituto anche in occasione di attività finanziate sulla base di convenzioni, contratti e accordi

di collaborazione con enti e istituzioni italiani, esteri e internazionali. La cooperazione per la realizzazione di progetti finanziati sul proprio bilancio o su quello di altri organismi rappresenta, tradizionalmente, uno degli aspetti più consolidati degli obiettivi dell'ISS. La nuova normativa dell'Istituto rilancia le attività in collaborazione, soffermandosi ad accentuare in particolar modo, attraverso l'espressione di pareri da parte del Comitato Scientifico, la validità scientifica di tali iniziative per l'avanzamento delle conoscenze biomediche e la tutela della salute.

Politica della ricerca

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

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

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

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

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

Dalla metà degli anni '80 fino al 1995 le ricerche sono organizzate in un sistema di piani quinquennali che hanno portato al conseguimento di risultati scientifici di rilievo. L'attività risulta suddivisa in sei progetti: Ambiente, Farmaci, Patologia infettiva, Patologia non infettiva, Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari, Sicurezza d'uso degli alimenti. Per tali progetti i rispettivi piani fissano gli obiettivi scientifici, unitamente al bilancio preventivo e gli aspetti di spesa riferiti a ciascuno dei cinque anni. I programmi sono costruiti entro linee autonomamente proposte e discusse tra le varie componenti dell'Istituto per essere poi validate dal Comitato Scientifico.

Questi progetti si differenziano notevolmente rispetto ai precedenti, in quanto sono articolati in numerosi sottoprogetti di nuova formulazione, istituiti allo scopo di approfondire con maggiore efficacia le tematiche più rilevanti e i problemi scientifici di maggiore attualità in campo sanitario. L'impegno in tal senso dà la misura del continuo sforzo di aggiornamento e

potenziamento del personale e delle strutture di ricerca attivato dall'ISS per adempiere al suo ruolo di organo tecnico-scientifico dell'SSN.

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

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

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

I progetti afferenti alle aree hanno come requisito quello di presentare un insieme coerente di attività, allo scopo di apportare soluzioni a problematiche generali di interesse sanitario e di raccogliere una massa critica di personale e risorse adeguata al raggiungimento dell'obiettivo proposto. I progetti del triennio 1997-1999 hanno ottenuto la proroga di un anno, mentre, a partire dal 2001, in concomitanza con le trasformazioni che l'ente si apprestava a mettere in atto, i progetti d'Istituto hanno acquistato un respiro biennale con possibilità di proroga.

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

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

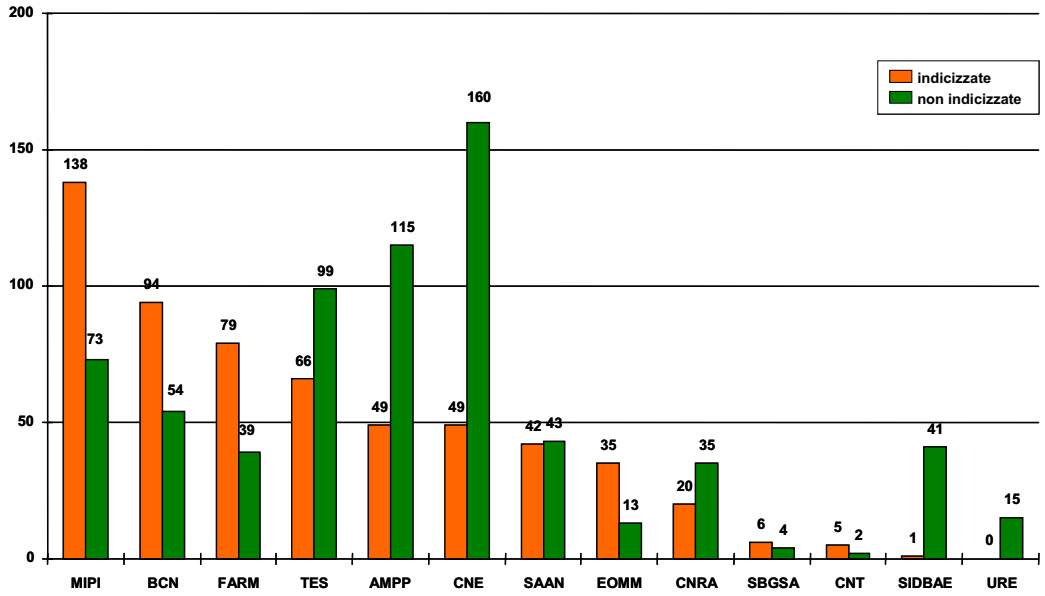
Per il periodo 1993-1997 i finanziamenti sono stati assegnati direttamente all'Istituto sul FSN. Dal 1997, con la costituzione della Commissione per la ricerca sanitaria del Ministero della Sanità,

l'attività di programmazione e di valutazione degli interventi sul FSN è passata direttamente alla Commissione con l'obiettivo di coordinare le ricerche su tutto il territorio nazionale.

L'Istituto ha sempre mantenuto viva la necessità di operare uno sforzo tecnico nell'organizzazione dei progetti. Questo impegno si è concretizzato nella cooperazione attiva e nel coordinamento tra istituzioni di ricerca, Regioni ed enti locali per raggiungere il livello più alto di qualità della ricerca, evitare duplicazioni di iniziative e spreco di risorse e garantire meccanismi fluidi di trasferimento dei risultati.

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

L'attività di ricerca effettuata in Istituto, oltre a tradursi in un diretto investimento sociale grazie ai suoi risvolti applicativi, continua a garantire l'acquisizione di rigore metodologico e competenza professionale mirati ad una sempre migliore qualificazione tecnico-scientifica dei ricercatori e sfocia in una considerevole produzione di articoli su riviste scientifiche nazionali e internazionali (n. 883), di comunicazioni a congressi (n. 357), di rapporti tecnici (n. 117), di opere monografiche e capitoli di monografie (n. 103). La Figura 1 riporta il numero di pubblicazioni indicizzate nel *Science Citation Index* nel 2004.



AMPP	Ambiente e connessa prevenzione primaria
BCN	Biologia cellulare e neuroscienze
EOMM	Ematologia, oncologia e medicina molecolare
FARM	Farmaco
MIPI	Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate
SAAN	Sanità alimentare e animale
TES	Tecnologie e salute
CNE	Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute
CNRA	Centro nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari
CNT	Centro Nazional eTRapianti
SBGSA	Servizio biologico per la gestione della sperimentazione animale
SIDBAE	Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali
URE	Ufficio per le Relazioni Esterne

Figura 1. Numero di pubblicazioni prodotte nel 2004 suddivise per struttura

La Figura 2 riporta i dati relativi alle pubblicazioni con Impact Factor (IF) così come definito dall'ISI (*Institute for Scientific Information*) e l'IF "normalizzaro" (secondo quanto riportato nella Circolare del Ministero della Salute del 30 maggio 2002 (Prot. RS.3°-ICS/RC-120, Punto 1: Punteggio attribuibile per i prodotti scientifici e produttività scientifica). L'andamento delle pubblicazioni ISS con IF negli anni 2000-2004 è riportato in Figura 3.

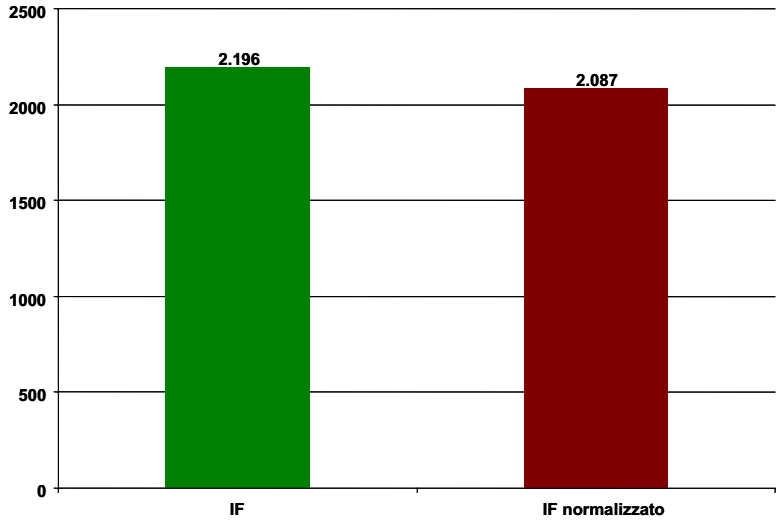


Figura 2. Pubblicazioni ISS con IF e IF "normalizzato" (2004)

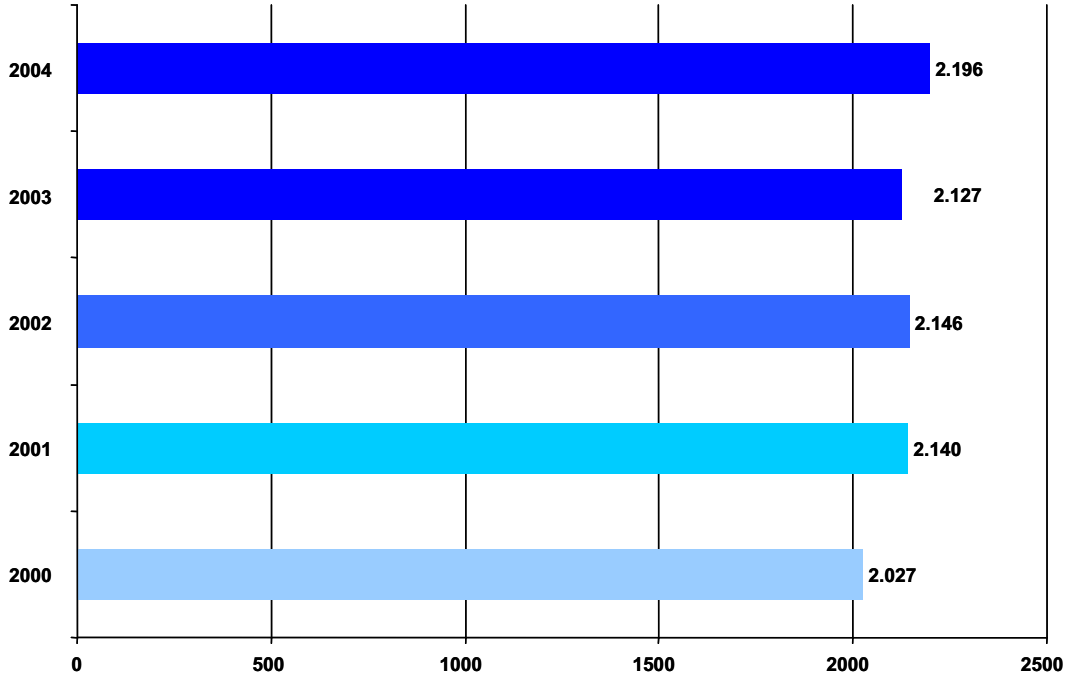


Figura 3. Pubblicazioni ISS con IF negli anni 2000-2004

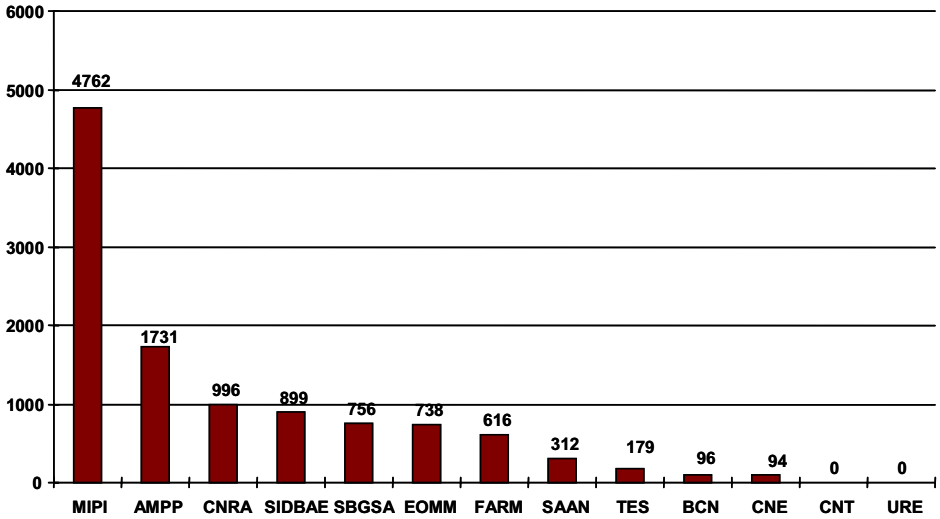
Attività di controllo, prevenzione, consulenza

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

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

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

I servizi prestati dall'Istituto nei settori istituzionali, oltre a dare conto delle specifiche competenze professionali del personale, costituiscono un consistente afflusso di entrate, la cui entità si è accresciuta negli anni sia in relazione ad un sempre più cospicuo numero di interventi, sia in corrispondenza degli aggiornamenti tariffari delle prestazioni. Tutti i Dipartimenti/Centri/Servizi, in misura maggiore o minore, erogano attività di controllo/valutazione e parere (Figura 4).



AMPP	Ambiente e connessa prevenzione primaria
BCN	Biologia cellulare e neuroscienze
EOMM	Ematologia, oncologia e medicina molecolare
FARM	Farmaco
MIPI	Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate
SAAN	Sanità alimentare e animale
TES	Tecnologie e salute
CNE	Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute
CNT	Centro Nazionale Trapianti
CNRA	Centro nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari
SBGSA	Servizio biologico per la gestione della sperimentazione animale
SIDBAE	Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali
URE	Ufficio Relazioni Esterne

Figura 4. Controlli/valutazioni/pareri nel 2004 suddivisi per struttura

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

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

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

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

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

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

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

Altrettanto importante, nell'ambito dell'attività di prevenzione e controllo, è stata la determinazione che ha portato all'istituzione dei Registri nazionali epidemiologici.

I Registri nazionali sono strutture epidemiologiche che realizzano la raccolta, continua e completa, la registrazione, la conservazione e l'elaborazione dei dati relativi ai pazienti affetti da determinate patologie, identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di ricerca epidemiologica permette di conoscere l'incidenza della patologia, nonché le sue fluttuazioni nello spazio e nel tempo. I Registri consentono di verificare l'efficienza, in termini di organizzazione e di funzionamento, sia dell'efficacia delle azioni di prevenzione intraprese sia delle scelte sanitarie effettuate.

Attività di formazione

Fin dalla sua istituzione l'Istituto ha sviluppato attività di formazione rivolta agli operatori sanitari. Tale attività didattica si è esplicata sia su base nazionale, a favore del personale delle strutture sanitarie pubbliche, sia nell'ambito del Piano nazionale di formazione sull'AIDS, sia sul versante dei rapporti internazionali, in collaborazione con il Ministero degli Affari Esteri (MAE) tramite corsi per manager sanitari dei Paesi in via di sviluppo.

L'attività formativa si è notevolmente potenziata a seguito della Legge di riforma sanitaria 833/1978 che impegna l'Istituto nell'organizzazione di un'articolata attività didattica in collaborazione con le regioni, le università e le altre istituzioni pubbliche a carattere scientifico. Le iniziative sono pianificate a livello annuale e, unitamente alle esigenze di formazione del personale dell'SSN, si basano sull'attività di ricerca dei laboratori e dei servizi tecnici dell'ISS e si avvalgono del contributo di organismi internazionali, di altre istituzioni di ricerca e di associazioni professionali.

I corsi sono da sempre caratterizzati dall'interdisciplinarietà degli argomenti e dall'attenzione alla pertinenza dei metodi didattici rispetto ai contenuti. In particolare, vengono favoriti i metodi mirati allo scambio e all'utilizzazione di esperienze dei partecipanti tramite discussioni e lavori di gruppo, mentre, in altri casi, sono privilegiate esercitazioni all'uso di moderne tecnologie volte ad uniformare i metodi di laboratorio a livello nazionale.

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

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

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

L'Istituto ha promosso direttamente e realizzato specifici corsi di formazione dei formatori delle aziende sanitarie, allo scopo di approfondire principi e metodi per la costruzione, realizzazione e valutazione di progetti didattici. L'esperienza consolidata in questo ambito si è sviluppata anche in termini di attenzione ai problemi della didattica quale disciplina, ponendo le basi per l'uso di un linguaggio e di modelli di analisi comuni nella formazione. In questo settore l'Istituto si avvale di metodi didattici innovativi, tra i quali figura preminentemente l'apprendimento per problemi (*Problem-Based Learning*, PBL), un approccio metodologico ben collaudato dall'ISS che funge da centro collaborativo della WHO (*WHO Collaborating Centre for Problem-Based Learning in Health Professions Education*) relativamente all'apprendimento per problemi nella formazione delle professioni sanitarie. Dal 1989 il Centro ha sede presso l'ICHM e le sue attività principali sono la formazione, la ricerca e la collaborazione tecnica con i Paesi in via di sviluppo.

Nell'ambito delle iniziative di lotta all'AIDS disposte dalla Legge 135/1990, l'Istituto è stato incaricato dall'apposita Commissione nazionale di formare il personale dei reparti di ricovero per malattie infettive e degli altri reparti di cura per malati di AIDS. L'attività svolta dall'Istituto ha sollevato l'attenzione scientifica internazionale e ha procurato all'ente un coinvolgimento da protagonista nella stesura delle linee guida WHO per la formazione HIV. Inoltre, la Comunità Europea ha invitato l'Istituto a divenire centro di collaborazione CEE per la formazione in materia di AIDS e tossicodipendenze e AIDS e scuola.

La recente attribuzione all'Istituto della nuova veste giuridica di ente autonomo comprende la formazione tra le quattro funzioni principali dell'ente, unitamente alla ricerca, alla sperimentazione e al controllo in materia di salute pubblica. Ne consegue che le attività di formazione vengono ad assumere un valore preminente nel ruolo di supporto tecnico-scientifico che l'Istituto svolge nel contesto dell'SSN. Non a caso il PSN 1998-2000 cita la formazione tra le strategie utili all'attuazione dei processi di cambiamento e riorganizzazione dell'SSN.

L'attività formativa corrente prevede corsi di economia sanitaria, di gestione e *management* dei servizi sanitari, di organizzazione e gestione degli Uffici per le Relazioni con il Pubblico, di comunicazione scientifica e di formazione per dirigenti e formatori di *hospice*. In particolare, a partire dal 1999, si è dato avvio ad un percorso formativo per la sperimentazione di modelli avanzati di comunicazione pubblica sempre più adeguati alla soddisfazione di specifiche esigenze.

La produzione normativa più recente (DPR 484/1997 e DL.vo 229/1999), il PSN 1998-2000 e il PSN 2002-2004 identificano con chiarezza obiettivi e strategie di sviluppo della formazione del personale sanitario e le necessità di accreditamento, sia istituzionali che professionali, degli enti e degli operatori, mediante un attento rapporto con le amministrazioni regionali e aziendali, oltre che con tutti i partner tecnici e scientifici che operano nel sistema, dalle società scientifiche agli ordini professionali.

L'ISS, contestualmente al proprio mandato definito dalla normativa di riforma, ha attivato con risorse intramurarie un progetto speciale che mira a definire l'architettura e i processi operativi di una Scuola Nazionale di Salute Pubblica. La Scuola completerà l'offerta formativa nazionale, al momento riconducibile alle seguenti tipologie:

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

Normativa di riferimento

- DL.vo 502/92, art. 7
- DPR 484/97, art. 4, art. 7
- DL.vo 229/99, art. 16-bis, art. 16-quinquies
- PSN 2002-2004 progetto 4 (potenziare i fattori di sviluppo della sanità) e progetto 5 (realizzare una formazione permanente di alto livello in medicina e in sanità).

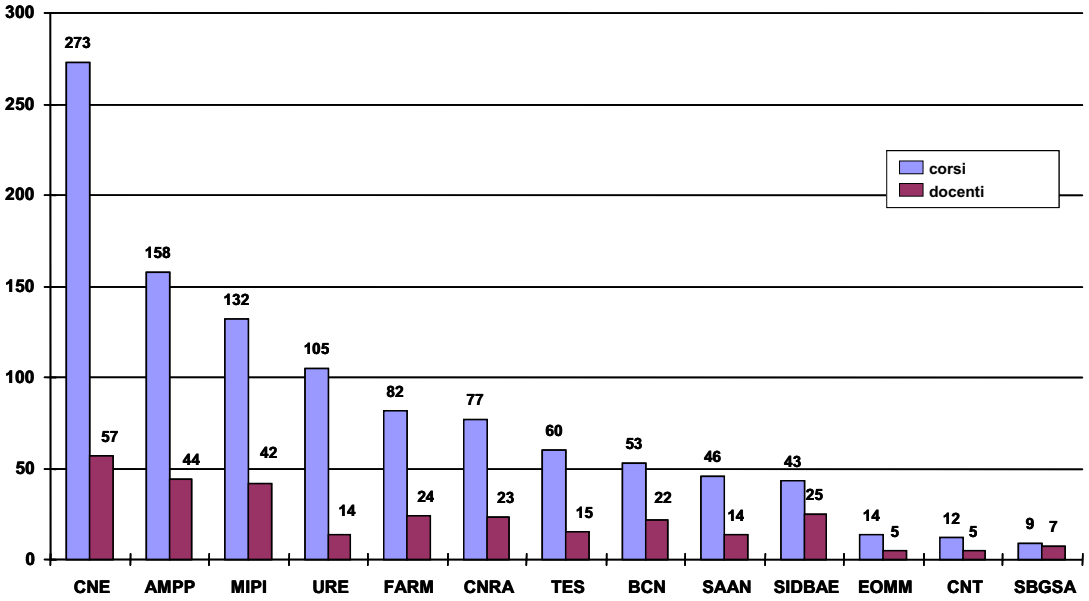
Missione formativa dell'ente

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

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

giustificazione dell'esistenza stessa dell'SSN, contribuendo al miglioramento continuo della qualità della vita, attraverso il miglioramento sistematico della qualità dei servizi.

In Figura 5 sono riportati i dati relativi all'attività di formazione svolta nel 2004 (corsi e docenti) suddivisa per struttura.



AMPP	Ambiente e connessa prevenzione primaria
BCN	Biologia cellulare e neuroscienze
EOMM	Ematologia, oncologia e medicina molecolare
FARM	Farmaco
MIPI	Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate
SAAN	Sanità alimentare e animale
TES	Tecnologie e salute
CNE	Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute
CNT	Centro Nazionale Trapianti
CNRA	Centro nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari
SBGSA	Servizio biologico per la gestione della sperimentazione animale
SIDBAE	Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali
URE	Ufficio Relazioni Esterne

Figura 5. Attività di formazione svolta nel 2004

Scelte programmatiche

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

- il rapporto con la committenza, rappresentata da un lato dal Ministero della Salute e dalle strutture tecniche, scientifiche e formative centrali e, dall'altro, dalle amministrazioni periferiche del sistema sanitario, rappresentate dalle Regioni e nel nuovo ruolo che la riforma costituzionale attribuisce loro, dalle ASL e ospedaliere, dalle società scientifiche e dagli enti accreditati per l'erogazione di formazione continua;
- la concertazione e le sinergie attivabili con gli enti formativi per eccellenza, ovvero le Università, nella loro articolazione dipartimentale e consortile;
- l'utenza individuale, a cui è necessario garantire un percorso culturalmente e scientificamente aggiornato, a precorrere e interpretare le istanze organizzative e tecnico-

cognitive richieste dal sistema sanitario, secondo i paradigmi della nuova sanità pubblica definiti dalla WHO e dagli Stati membri;
– la proiezione nazionale e internazionale del sistema.

Risorse e capacità dell'ente

L'ISS è Centro collaborativo della WHO per la formazione di risorse umane in sanità. Il Centro organizza dal 1988 il "Master Internazionale di gestione dei servizi sanitari", primo corso a livello internazionale ad applicare l'Apprendimento per Problemi nel campo dei servizi sanitari pubblici. Il corso ha formato oltre trecento operatori apicali, provenienti da più di cinquanta Paesi. Sul versante nazionale, con lo scopo di rendere sempre più pertinente la propria offerta didattica rispetto al bisogno formativo del personale dell'SSN, l'ISS ha condotto, tra il 1995 e il 1997, un'iniziativa di consultazione di Aziende Sanitarie a livello nazionale (progetto sperimentale di "Rete nazionale per la formazione sul lavoro nelle aziende sanitarie" - REFAS), recentemente rilanciata e approfondita in collaborazione con il FORMEZ.

Nel 1999 è stata compiuta una ricognizione del bisogno formativo nell'area della sanità pubblica attraverso un'indagine telefonica a cui ha aderito la totalità delle Aziende Sanitarie del Paese.

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

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

I criteri guida che si intendono perseguire per la realizzazione delle attività formative nel prossimo triennio derivano da un processo di *benchmarking* internazionale che, seguendo le linee guida elaborate congiuntamente dal Governo Federale USA e dall'Associazione medica canadese, variamente ripresi da altri organi, hanno portato all'individuazione delle *best practice* per la formazione dell'adulto, relativamente ai profili professionali su cui si articola l'area della sanità pubblica. In questo l'ISS possiede una già consolidata esperienza, con l'appartenenza al Network Internazionale delle scuole mediche che promuovono l'innovazione didattica, l'adesione all'Associazione delle Scuole di Sanità Pubblica europee (*Association of Schools of Public Health in the European Region*, ASPHER) e al programma della commissione europea Europhamili, e i rapporti di collaborazione scientifica e tecnologica per la produzione di risorse umane per la ricerca e la sanità pubblica che da tempo legano l'ISS alle maggiori scuole statunitensi, canadesi e australiane.

La nuova struttura organizzativa dell'ente prevede che i singoli Dipartimenti, Centri e Servizi su cui l'ente stesso si articola curino le attività di propria pertinenza, inclusa quella formativa, che si concretizza a questo livello come azione di aggiornamento e addestramento per un pubblico specializzato e addetto ai lavori. Ciò non implica la produzione di un curriculum articolato, essendo di durata limitata, non certificante, con obiettivi formativi eminentemente cognitivi, assai specifici e valutabili in modo quantitativo non complesso. Le attività svolte verranno sottoposte a un processo di certificazione ISO, che guiderà le unità operative a una produzione di qualità chiara e dimostrabile. Le attività svolte dalle unità operative si configureranno come moduli tematici, che entreranno nella *warehouse* formativa istituzionale che, secondo lo schema modulare previsto, potrà garantire anche percorsi di apprendimento più articolati, complessi e prolungati, secondo

quanto previsto dalla struttura della Scuola Nazionale di Salute Pubblica, che si articolerà come descritto di seguito.

SCUOLA NAZIONALE DI SALUTE PUBBLICA

Servizi di governo

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

Funzioni

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

Obiettivi

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

Destinatari

Operatori sanitari dell'SSN con incarico di:

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

L'offerta formativa della scuola prevede un *core curriculum* costituito da 14 moduli obbligatori, che forniscono le conoscenze fondamentali sui temi della sanità pubblica, e da moduli specialistici che consentono di esplorare in dettaglio aspetti inerenti le quattro aree di concentrazione su cui il curriculum viene organizzato, ovvero l'epidemiologia e la biostatistica finalizzate al governo del sistema; la comunicazione, l'informazione e il marketing sociale per la promozione della salute; il management e la direzione strategica dei servizi; il Dipartimento di sanità pubblica aziendale e le funzioni inerenti.

La proposta organizzativa dell'ISS si basa sul concetto della "scuola senza mura", potenziato ed espanso attraverso l'uso della tecnologia più avanzata a supporto di un'impostazione metodologica e docimologia innovativa e coerente. Non si tratta, infatti, di una scuola con sede fisica unitaria e con corpo docente costante e residenziale, a provenienza da un'unica istituzione. Si tratta, viceversa, di una rete di erogatori istituzionali e individuali accreditati, sia universitari che di altra ragione sociale, che collaborano in modo flessibile e coordinato alla gestione e manutenzione di un progetto formativo unitario, di cui l'ISS come centro promotore costituisce il server paritetico, con caratteristiche funzionali precise e specifiche e con analogo livello gerarchico rispetto alle altre entità collegate. L'ISS ritiene che in questo modo, in assoluta coerenza con il PSN, utilizzando al meglio la tecnologia e le capacità tecniche e

scientifiche del sistema sanitario e formativo reperite in tutto il Paese, si possa effettivamente concretizzare la metafora di una scuola nazionale a copertura territoriale completa, ancorché virtuale. Le specificità regionali che conseguono necessariamente al processo di devoluzione previsto dalla nuova legislazione italiana potranno altresì trovare un chiaro riscontro, con l'opportuna addizione di moduli regionali, comunque fruibili a scopo di documentazione o di bench marking da cui derivare e aggiornare le *best practice* tecniche e gestionali da parte di tutti gli utenti della Scuola, secondo modalità di accesso che verranno regolamentate in modo da garantire la sostenibilità anche economico-finanziaria della Scuola stessa.

Attività internazionali

L'ISS nel suo nuovo ordinamento si presenta come l'ente di servizio dell'SSN, a cui fornisce supporto tecnico-scientifico e di cui può promuovere la proiezione competitiva in ambito internazionale, proponendosi come il catalizzatore della collaborazione sui vari livelli in cui tale proiezione può concretizzarsi.

Si tratta di quattro linee di azione: collaborazione e assistenza tecnica alle agenzie delle Nazioni Unite (NU) e agli uffici specializzati dell'UE; ricerca evoluta con Paesi occidentali e Stati membri dell'UE e partecipazione a commissioni di studio comunitarie e globali in sede OCSE, G8, Banca Mondiale, WHO; assistenza tecnica e ricerca collaborativa con Paesi in transizione economico-sociale; assistenza e trasferimento culturale, scientifico e tecnologico nella cooperazione con i Paesi in Via di Sviluppo (PVS).

Le strategie sin qui promosse hanno utilizzato le metodologie seguenti:

- cooperazione scientifica e tecnologica: l'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche;
- cooperazione allo sviluppo: l'Istituto promuove e realizza progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali (Banca Mondiale, UE, WHO, OCSE, UNICEF, Banche di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano MAE in Paesi prioritari per il Governo italiano;
- collaborazione istituzionale, formazione, sviluppo delle risorse umane: l'Istituto partecipa con propri operatori a commissioni strategiche internazionali e realizza da quindici anni a Roma un corso master annuale di formazione di quadri dirigenti manageriali a livello internazionale, con il finanziamento del MAE e un'importante presenza della WHO, di cui è Centro Collaborativo.

In particolare, nel 2004 è stato prorogato il progetto di assistenza tecnica per la formazione dei quadri dirigenti medici cinesi. È stato portato a buon termine il progetto di assistenza all'UNDP in Hebron e al consolato generale italiano a Gerusalemme in tema di riforma sanitaria e formazione della dirigenza medica ospedaliera e sanitaria territoriale in Palestina. È stato concluso positivamente il lavoro di revisione e analisi del sistema dei servizi sanitari palestinesi. Si è tenuta in ISS la conferenza internazionale sui servizi sanitari palestinesi con vari donatori. A questo riguardo è stato attivato un contratto di consulenza istituzionale con l'autorità nazionale palestinese.

Sono iniziati i progetti di supporto alla funzione direzionale strategica del Dipartimento sanitario nazionale sudafricano e il progetto di lotta all'HIV/AIDS nella regione dei Grandi Laghi.

È ugualmente in corso d'opera il progetto di ricerca/intervento sull'HIV/AIDS in Swaziland.

È stato lanciato il preliminare del progetto di assistenza tecnica all'ospedale di Bengasi e acquisito il nulla osta delle autorità egiziane e italiane per l'esecuzione del progetto di ricerca e formazione a favore dell'Istituto di Sanità pubblica nazionale egiziano.

In collaborazione con le autorità locali e con la commissione europea, è stato disegnato il nuovo progetto europeo di supporto alla lotta all'HIV/AIDS in Namibia e un possibile progetto di intervento nei corridoi di sviluppo sudafricani (che dovrebbe potere garantire anche l'esecuzione delle fasi 2 e 3 del vaccino HIV/AIDS italiano) con il supporto del MAE.

In collaborazione con l'ONG Movimondo è stata vinta una gara comunitaria per un progetto triennale di ricerca e intervento sull'HIV/AIDS in Malati.

Si è concluso con successo il progetto di cooperazione istituzionale con lo Zimbabwe.

È stato avviato l'annunciato progetto triennale di valutazione dell'impatto delle nuove tecnologie formative sui profili di competenza del personale medico in collaborazione con l'università McGill di Montreal.

È stato elaborato lo studio preliminare per l'istituzione di un laboratorio congiunto per l'analisi delle emergenze complesse nei Paesi in conflitto con l'Università di Harvard e la commissione Fulbright statunitensi.

È in fase conclusiva di realizzazione il progetto di cooperazione scientifica con la Repubblica popolare cinese relativamente all'uso di tecnologie informatiche e di telemedicina.

Si è garantita la partecipazione dell'ente alle attività del MAE per la valutazione del finanziamento dei capitali di rischio della cooperazione scientifica e tecnologica tra Italia e Israele.

Le Figure 6-10 danno una visione d'insieme delle attività di collaborazione internazionale nei diversi continenti.

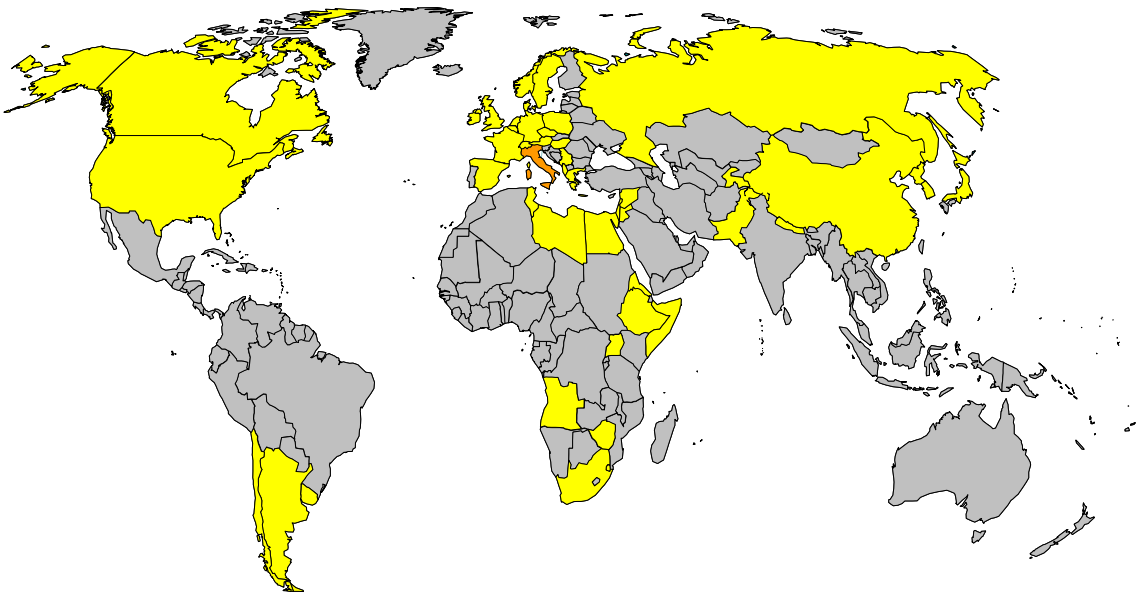


Figura 6. Paesi con cui l'ISS intrattiene rapporti formali (istituzionalizzati) di cooperazione scientifica e tecnologica, ovvero di assistenza tecnica

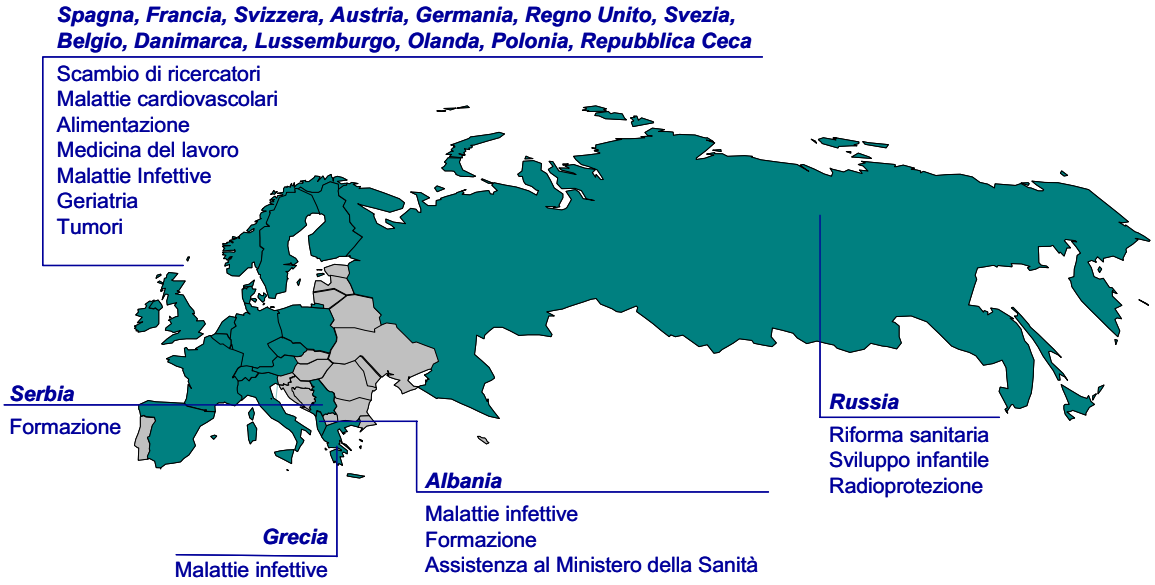


Figura 7. Paesi europei presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

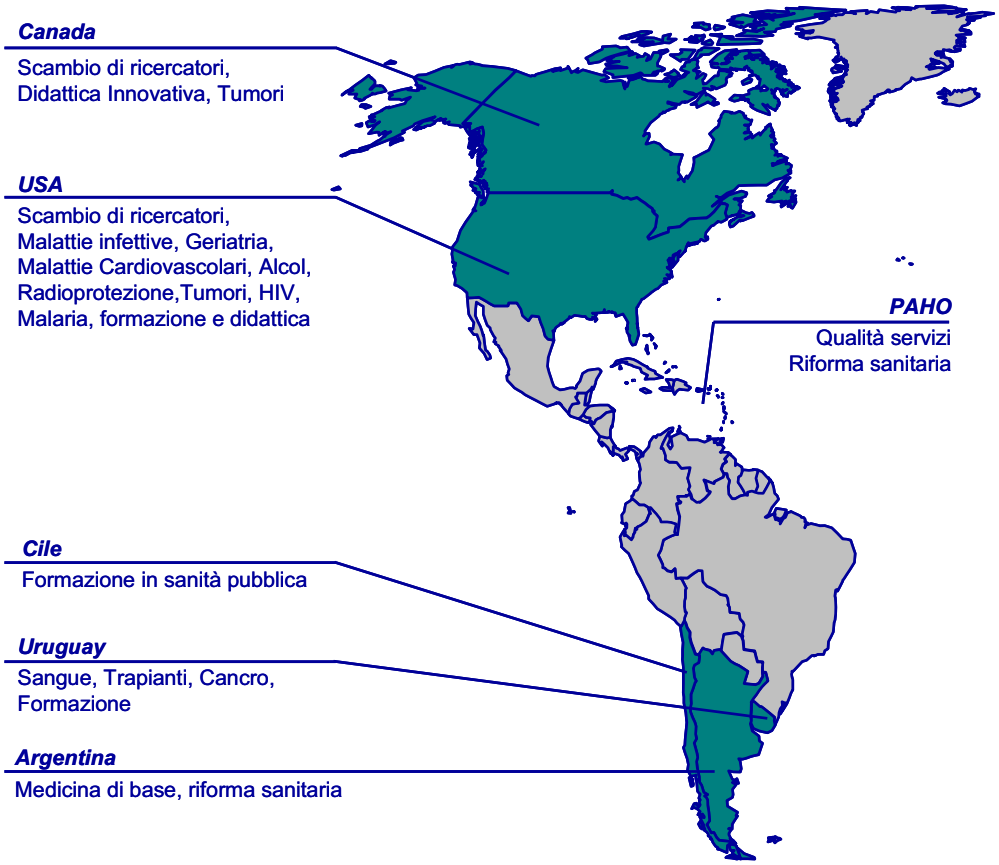


Figura 8. Paesi dell'America presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

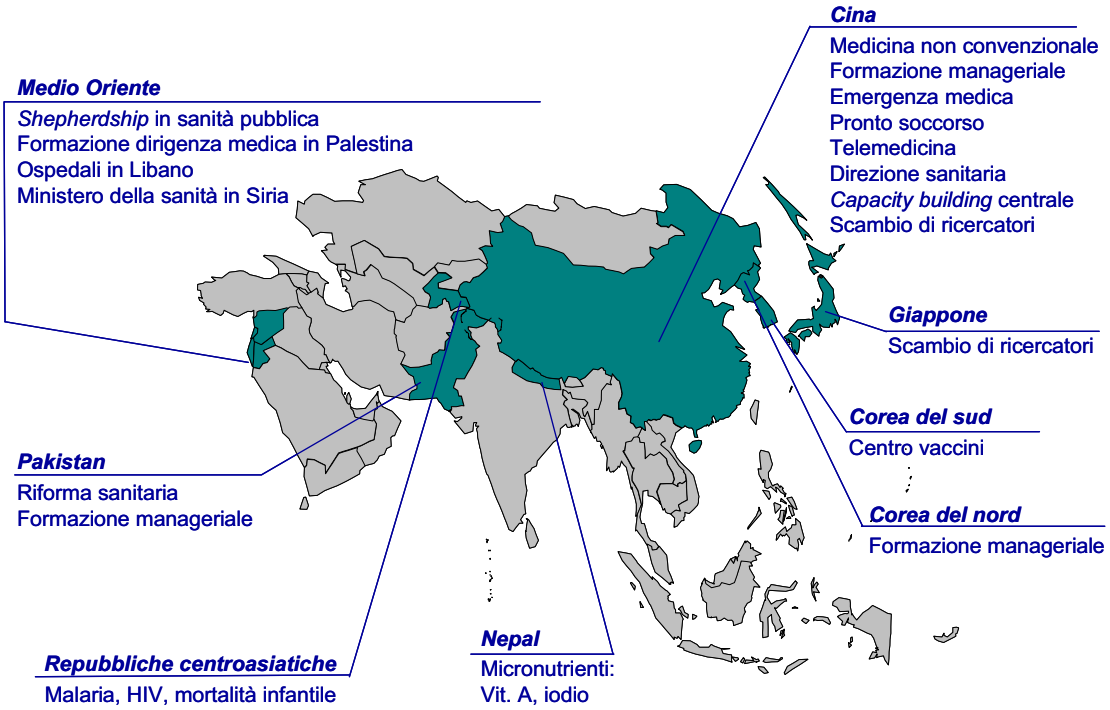


Figura 9. Paesi dell'Asia presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

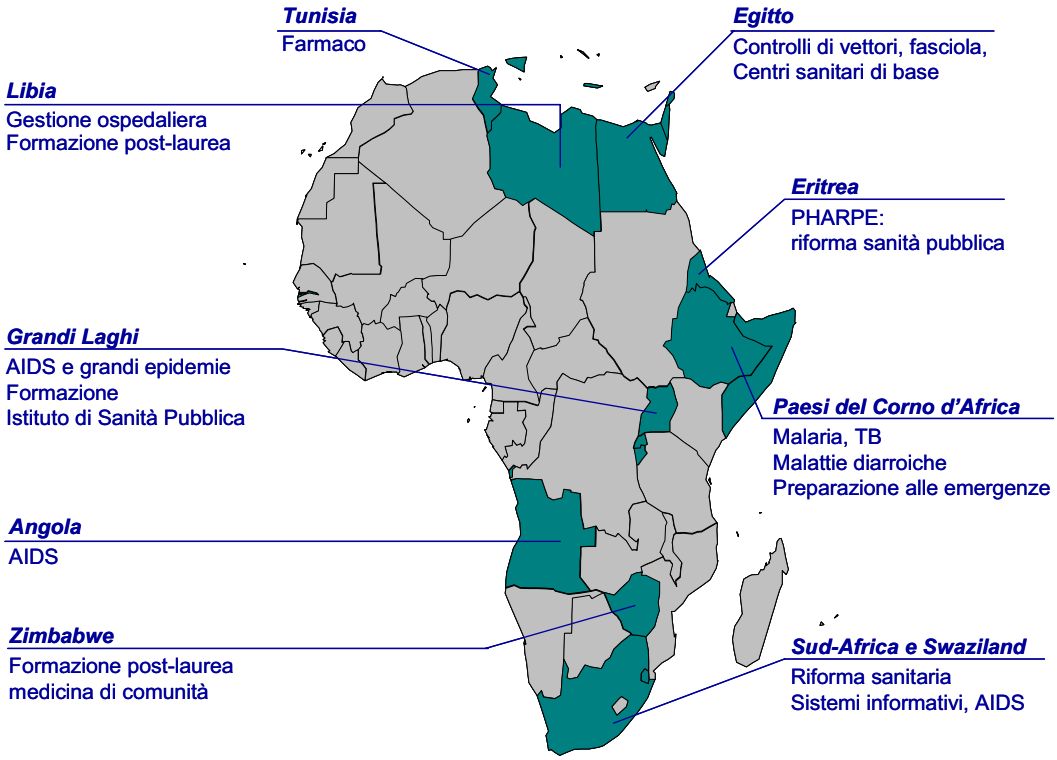


Figura 10. Paesi dell'Africa presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

PARTE 2
Attività
di Dipartimenti, Centri e Servizi

PAGINA BIANCA

DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA

Il Dipartimento definisce e attua piani di (bio)monitoraggio della popolazione e dell'ambiente e identifica misure preventive per la gestione e la riduzione dei rischi. L'attività scientifica include studi di esposizione ad agenti chimici, fisici, biologici e degli effetti sulla salute e sull'ambiente (acqua, aria, suolo). Sono oggetto di particolare considerazione: contaminanti persistenti (es. IPA, "diossine", PCB, ritardanti di fiamma); fitofarmaci e residui; biocidi; metalli; polveri e fibre; tossine naturali; sostanze ad attività endocrina, mutagena e cancerogena; cosmetici; materiali a contatto con alimenti e oggetti per l'infanzia; rifiuti. La ricerca dei meccanismi di tossicità, mediante tecnologie avanzate, metodi alternativi, studi di chemiobiocinetica e identificazione di biomarcatori, è finalizzata alla caratterizzazione del rischio nella popolazione, in gruppi vulnerabili (es. bambini, donne in gravidanza) e in gruppi a rischio per fattori genetici e/o acquisiti. Il Dipartimento svolge attività ispettiva e di controllo, di documentazione (es. Inventario Nazionale Sostanze Chimiche), formazione e marcatura CE per dispositivi medici non attivi. Elabora valutazioni e consulenze scientifiche in ambito nazionale e internazionale (es. IARC, NATO, OECD, UNEP, WHO) e contribuisce ad attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie. Il Dipartimento include inoltre il coordinamento nazionale di attività dell'OECD *Environment Directorate* e attività connesse al Laboratorio Comunitario e Nazionale di Riferimento per i residui.

Resoconto attività 2004

Il Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria effettua valutazioni quali/quantitative dei rischi per la salute umana e per l'ambiente, integrando competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico ed epidemiologico. Le azioni del Dipartimento, articolato in 17 Reparti, per l'anno 2004 sono state indirizzate sulla base delle seguenti aree tematiche: Aria, Acqua, Suolo, Ambienti di vita, Rifiuti, Rischio chimico e Rischio biologico. In particolare, le attività hanno riguardato:

– *Ricerca*
  L'attività sperimentale e di ricerca è stata realizzata nell'ambito delle materie previste dal PSN attraverso progetti di ricerca interni, nazionali e internazionali, anche con accordi di collaborazione con enti, istituti e organismi pubblici o privati, nazionali e internazionali. I progetti di ricerca sono stati circa un centinaio e hanno riguardato i molteplici aspetti di cui il Dipartimento si occupa. In particolare nel 2004 sono state affrontate tematiche relative a: cancerogeni ambientali; rischio alimentare da inquinanti ambientali; rischio da esposizione a materiali; acquacoltura; reti di distribuzione delle acque; qualità (chimico-microbiologica) delle acque di balneazione; mutagenicità del condensato del fumo; epidemiologia molecolare del cancro gastrico; allergeni occupazionali emergenti; rischio ambientale di prodotti fitosanitari e biocidi; rischio per i bambini da esposizione a pesticidi; sicurezza dello smaltimento e riutilizzo dei rifiuti; aspetti ambientali nella neurodegenerazione; fattori genetici ed esposizione a chemioterapici nella suscettibilità ai tumori; esposizione urbana a microinquinanti; biomonitoraggio della popolazione per inquinanti ambientali; sicurezza dei dispositivi medici; incidenti (stradali, in ambienti domestici e altri ambienti); relazione struttura/attività e bioinformatica.

– *Controllo*
Nell'ambito dell'attività di vigilanza, accertamenti ispettivi, indagini igienico-sanitarie, controlli e valutazioni di tipo chimico, microbiologico, biotossicologico ed epidemiologico sono state effettuate circa 1000 verifiche non tariffate. Le verifiche effettuate con compenso per l'ISS (in base al Decreto del 30/4/2004) sono state n. 500 e hanno riguardato analisi di revisione, analisi dei residui, ispezioni per la certificazione con il marchio CE e la valutazione dei presidi medico-chirurgici.

– *Servizi*
Sono state effettuate consulenze e pareri, su richiesta, in particolare, del Ministero della Salute, del Ministero delle Attività Produttive, Ministero dell'Ambiente, NAS, Autorità Giudiziaria, Consiglio Superiore di Sanità, ecc. Più in particolare, l'attività consulenziale ha riguardato materie quali l'esposizione a materiali, la sicurezza dei giocattoli, l'innocuità dei prodotti farmaceutici inclusi i prodotti con biotecnologie (per quel che attiene ai meccanismi di cancerogenesi), l'idoneità materiali in contatto con alimenti incluse le acque per consumo umano, la sicurezza igienico-sanitaria delle apparecchiature per il trattamento delle acque potabili, e altri aspetti relativi all'ambiente e agli stili di vita. Rientrano in questa sezione le partecipazioni a gruppi di lavoro e commissioni presso gli Enti sopraccitati e altri quali l'OCSE, OECD, CSS, Agenzia del Farmaco, EFSA. Soltanto presso il Ministero della Salute, il personale del Dipartimento ha partecipato ripetutamente a n. 13 tipi diversi di Commissione.

– *Formazione*
L'offerta formativa, indirizzata sia a operatori nazionali di sanità pubblica sia a categorie professionali più ampie anche a livello internazionale, é stata sviluppata attraverso l'organizzazione di eventi (congressi, conferenze, workshop e seminari) su tematiche di competenza. In particolare sono stati organizzati 13 Corsi/Seminari su tematiche quali le nuove linee guida dell'OCSE, l'acquacoltura, le acque di balneazione, la microbiologia marina e lacustre e l'esposizione a materiali, nonché 2 convegni (su *Neurodegenerazione* e su *Complexity in the Living*).

– *Formazione interna*
Particolare attenzione è stata posta all'aggiornamento professionale del personale del Dipartimento. A tal fine, oltre ai corsi realizzati da enti esterni cui il personale è stato sollecitato a partecipare, il Dipartimento si è impegnato a organizzare internamente corsi e seminari di formazione e approfondimento su particolari argomenti inerenti la sua missione. In particolare è stata realizzata durante tutto l'anno una serie di seminari (per un totale di 20 ore) su *Metodi statistici per la ricerca,* ed è stato effettuato un corso interno di 5 giorni per *Auditor/Responsabili gruppo di audit di SGQ*.

– *Documenti tecnico-scientifici*
Sono stati predisposti e diffusi – anche attraverso la progettazione e la realizzazione del sito dipartimentale (luglio 2004) – atti normativi, informazioni tecnico-scientifiche, linee guida, metodi e altra documentazione prodotta dal Dipartimento su tematiche ambientali con ricadute sulla salute pubblica. Circa 15 documenti tecnico-scientifici sono stati resi liberamente disponibili online sul sito dipartimentale. Sono invece 241 le pubblicazioni a carattere tecnico-scientifico elaborate e pubblicate su riviste scientifiche nazionali e internazionali.

– *Basi di dati*
  Sono state realizzate e rese disponibili *on-line* le seguenti basi di dati così suddivise: 1) *Banca Dati Cancerogeni* (riporta le varie classificazioni di cancerogeni effettuate da organismi internazionali e nazionali); 2) *Archivio Preparati Pericolosi* (istituito in base al DL.vo n. 65/2003, riporta la composizione chimica completa dei preparati pericolosi presenti sul mercato nazionale; contiene informazioni confidenziali accessibili solo ai Centri Antiveleni accreditati dal Ministero della Salute); 3) *Classificazione ed Etichettatura delle Sostanze Pericolose* (contiene dati sulle 102.000 sostanze dell'Inventario Europeo EINECS); 4) *Inventario Nazionale Sostanze Chimiche* (in applicazione della Legge n. 883/1978 contiene schede monografiche su sostanze chimiche di interesse nazionale).

Reparto Ambiente e traumi

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

Reparto Antiparassitari

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

Reparto Bioelementi e salute

Il Reparto svolge le seguenti attività:
– studio degli elementi chimici nella salute umana attraverso la valutazione dell'esposizione da fonti convenzionali e non convenzionali, l'individuazione di bioindicatori di esposizione e di effetto, il monitoraggio biologico della popolazione sana e patologica, l'accertamento di valori di riferimento e la valutazione dei fattori di rischio;
– individuazione dei rischi sanitari connessi con la presenza di elementi chimici a maggiore impatto e correlazione con le principali fonti di apporto;

- studio di indicatori biomedici nella valutazione olistica di fisiopatologie umane stress-correlate;
- sviluppo di metodologie analitiche avanzate e loro applicazione a programmi di monitoraggio;
- organizzazione di saggi interlaboratorio per il controllo di qualità tra laboratori dell'SSN.

Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale

Il Reparto studia i meccanismi molecolari di mutagenesi e cancerogenesi con modelli biologici e computazionali. In particolare: a) ruolo dei meccanismi di riparazione del danno al DNA e di regolazione del ciclo cellulare nel controllo della stabilità del genoma e nella eziopatogenesi dei tumori; b) genomica strutturale e funzionale dei processi molecolari di cancerogenesi; c) sviluppo di metodi innovativi per l'analisi dei dati biologici e di strategie di indagine del proteoma; d) struttura e dinamica di acidi nucleici, con particolare riguardo agli effetti di agenti fisici e chimici e alle interazioni tra macromolecole; e) relazioni quantitative tra struttura chimica e attività biologica, inclusa la predizione di tossicità; f) valutazione del potenziale genotossico e cancerogeno di sostanze chimiche (farmaci, pesticidi, ecc.).

Reparto Chimica tossicologica

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

Reparto Epidemiologia ambientale

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

Reparto Epidemiologia molecolare

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

- uso di biomarcatori (indicatori di esposizione, marcatori precoci di patogenesi e/o suscettibilità genetica) in studi di popolazione, incluse le implicazioni bioetiche;
- studi di genomica ambientale (identificazione di polimorfismi in geni di suscettibilità ambientale, analisi funzionale dei polimorfismi e sviluppo di tecnologie per analisi di genomica funzionale);
- studi di risposta infiammatoria in cellule trattate con inquinanti ambientali;
- validazione di nuovi biomarcatori e mediatori di infiammazione e ricerca di base per studiarne il ruolo biologico;
- valutazioni e pareri nel campo del rischio tossicologico da agenti ambientali per la popolazione umana.

Reparto Esposizione e rischio da materiali

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

Reparto Igiene dell'aria

Il Reparto svolge le seguenti attività:

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

– studio di indicatori di percezione dei rischi ambientali, per la definizione di modelli di comunicazione del rischio finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'esposizione.

Reparto Igiene delle acque interne

Il Reparto cura le seguenti attività:
– studio e valutazione dei rischi igienico-sanitari relativi alla qualità microbiologica, chimica e chimico-fisica delle acque da destinare e destinate al consumo umano, delle acque superficiali e profonde, delle acque reflue urbane e industriali anche in relazione al loro riuso, delle acque di impianti a uso ricreativo, dei materiali risultanti da dragaggi e rinascimenti;
– studio della ricrescita microbica e della cessione di microinquinanti nelle acque distribuite mediante reti acquedottistiche;
– elaborazione e valutazione di metodi analitici dei parametri chimici e microbiologici delle acque potabili, con assicurazione e controllo di qualità dei laboratori interessati, ai sensi delle normative vigenti;
– applicazione di biotecnologie e bioinformatica al rischio microbiologico nelle acque;
– tassonomia molecolare di virus e batteri;
– interventi relativi alle emergenze idriche.

Reparto Igiene degli ambienti di vita

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

Reparto Meccanismi di tossicità

Il Reparto svolge le seguenti attività:
– studio e valutazione degli aspetti bio-tossicologici associati alla esposizione a sostanze chimiche naturali e di sintesi, attraverso l'individuazione dei loro effetti avversi a breve e lungo termine e del loro meccanismo di azione;
– studio dei processi di assorbimento, biotrasformazione e tossicocinetica;

- individuazione di biomarcatori di esposizione, effetto e suscettibilità;
- studio degli effetti combinati e delle interazioni tra sostanze chimiche e con agenti fisici in esposizioni multiple;
- sviluppo di metodologie *in vitro* applicabili come metodi alternativi a studi meccanicistici e loro introduzione in ambito regolatorio;
- identificazione di gruppi di popolazione a rischio per patologie a eziologia ambientale per caratteristiche genetiche e/o acquisite, utilizzando modelli sperimentali avanzati e tecniche analitiche e di biologia molecolare ad alta specificità e sensibilità;
- valutazioni e pareri nel settore del rischio tossicologico.

Reparto Qualità ambientale ed ittiocoltura

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

Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione

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

Reparto Sostanze e preparati pericolosi

Il Reparto svolge le seguenti attività:
- valutazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente di sostanze e preparati pericolosi;
- gestione dell'inventario nazionale delle sostanze chimiche;
- funzioni in qualità di unità di notifica per le nuove sostanze chimiche;
- valutazione del rischio di sostanze chimiche ad alto volume di produzione;

- classificazione di pericolo di sostanze e preparati;
- esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche;
- gestione dell'archivio dei preparati pericolosi;
- gestione e controllo delle attività dei centri antiveleni nazionali;
- individuazione dei presidi medico chirurgici disinfestanti e classificazione dei presidi disinfettanti;
- studio degli aspetti tecnici relativi all'applicazione della normativa sui biocidi.

Reparto Suolo e rifiuti

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

Reparto Tossicologia genetica

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

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

Il Dipartimento si occupa dello studio delle malattie genetiche, endocrino-metaboliche, neurologiche (con particolare riguardo alle malattie rare) e delle immunoterapie.

L'attività di ricerca, intervento e formazione del Dipartimento è dedicata a patologie e nuovi mezzi terapeutici, individuati come prioritari dal PSN, quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, le malattie genetiche rare, l'immunoterapia dei tumori. L'attività di ricerca del Dipartimento svolge una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione di fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante il coordinamento di specifici Registri Nazionali per la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento di numerose patologie. I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali ed internazionali sono oltre 70. Tra questi vi sono numerosi studi tra i quali: lo studio dei processi patogenetici e riparativi della malattia di Alzheimer; lo studio della vulnerabilità psico-fisica allo stress; gli studi sulla BSE (*Bovine Spongiform Encephalopathy*) e sulle malattie umane ad essa correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo nelle malattie degenerative e quello dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori. Il Dipartimento ha il compito di valutare la qualità dei prodotti per terapia genica e terapia cellulare. Al Dipartimento fa capo la rete europea sulle malattie rare.

Resoconto attività 2004

Reparto Biochimica

Il Reparto intende integrare metodologie sperimentali e computazionali su alcuni modelli d'interazione proteina-proteina e proteina-lipidi sui quali esistono in Istituto competenze e risorse d'eccellenza. Particolare attenzione sarà dedicata all'acquisizione delle nuove metodologie d'analisi della struttura delle proteine, al fine di migliorare la progettazione e produzione di nuove molecole risultanti da mutazioni o dalla combinazione di specifici domini proteici. Allo scopo saranno impiegati sistemi computazionali e software dedicati allo studio della struttura delle proteine affiancate da metodologie sperimentali chimico-fisiche, biologiche e immunochimiche. Nuovi modelli matematici saranno applicati alla descrizione di alcuni processi cellulari come reti metaboliche e trasduzioni del segnale, integrando continuamente dati sperimentali ed elaborazioni numeriche.

Nel 2004 il Reparto si è occupato principalmente di:

– *Sviluppo di approcci di proteomica e biologia computazionale*
  La ricerca è stata indirizzata a comprendere se il profilo d'idrofobicità relativo alla sequenza amminoacidica potesse rivelare le somiglianze della struttura primaria tra proteine che, pur avendo una struttura 3D molto simile, possiedono sequenze amminoacidiche con identità non superiori al 20%. A questo scopo è stato sviluppato un software applicativo basato su un algoritmo che allinea due proteine sulla base del loro profilo d'idrofobicità. L'applicativo, chiamato PROFALIGN, è inoltre in grado di fare allineamenti locali e riuscendo ad individuare i domini con più alta corrispondenza.

– *Immunodeficienze primitive*
  Lo studio ha riguardato la definizione della natura e del grado di deficit immunitario T cellulare associato alla aumentata suscettibilità ad infezioni, malattie autoimmuni e neoplasie in pazienti con immunodeficienze primitive (PID). In particolare è stato evidenziato: 1) un difetto nell'omeostasi T cellulare in pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile (ICV) che comprende un gruppo eterogeneo di sindromi, ancora non ben differenziabili tra loro, ad eziologia sconosciuta, in cui può essere presente un difetto combinato B e T; 2) un aumento dell'apoptosi T linfocitaria in pazienti affetti da Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune (ALPS) caratterizzata da un difetto dell'apoptosi Fas-indotta. Nell'ambito di questo progetto è stato inoltre condotto uno studio *in vitro* sulla suscettibilità dei linfociti all'apoptosi indotta da un anti-folato, la pirimetamina (pyr), e sui meccanismi molecolari responsabili dell'effetto proapoptotico di questo farmaco.

Reparto Fisiopatologia dei radicali

In questi ultimi 10-15 anni i radicali liberi hanno conquistato un posto di grande rilevanza in medicina. Questo interesse è legato ad alcune scoperte fondamentali, avvenute nella seconda metà del '900. Molti studi hanno dimostrato che i radicali sono prodotti negli esseri viventi non solo per "errore" o come sostanze "indesiderate" ma svolgono funzioni essenziali di messaggero con reazioni di tipo redox. Questa doppia anima - modulatori dei segnali cellulari/agenti citotossici - è oggi considerata una costante dell'attività biologica dei radicali. Gli obiettivi degli studi sulla fisiopatologia dei radicali e dello stress ossidativo nelle patologie degenerative saranno:

– l'identificazione di target specifici per il radicale NO e le specie reattive da esso derivate;
– lo studio del meccanismo d'inattivazione e del metabolismo di agenti pro-ossidanti e l'azione di agenti pro-ossidanti e riducenti sul metabolismo dei lipidi;
– la regolazione della produzione di radicali in modelli cellulari e animali rilevanti per le patologie degenerative;
– il *signaling* cellulare indotto da radicali e specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto: ruolo nei processi degenerativi e differenziativi;
– lo studio dei lipidi quali molecole strutturali, modulatori di signaling e di espressione genica;
– l'individuazione di antiossidanti naturali presenti nella dieta come possibili agenti preventivi nelle patologie degenerative.

L'attività 2004 è stata focalizzata allo studio della reattività in sistemi biologici e dei meccanismi di "signaling" del perossinitrito (ONOO-), un ossidante fisiologico derivato dalla reazione tra i radicali ossido nitrico (NO) e superossido (O2-). La conoscenza della biochimica delle specie reattive dell'azoto è alla base di molte strategie terapeutiche miranti a rallentare o prevenire le patologie degenerative. In questo anno abbiamo dimostrato che: 1) il perossinitrito modifica selettivamente alcuni residui aminoacidici (Tyr, Trp) della lipoproteina LDL, una reazione inibita da antiossidanti polifenolici a struttura catechinica e dai polifenoli contenuti nel vino rosso; 2) l'emoglobina ossigenata reagisce con i nitriti formando intermedi radicalici e nitrotirosine, una reazione non osservata con il radicale NO; 3) il perossinitrito è in grado di ossidare l'acido ialuronico [M1] attraverso la formazione di radicali del polisaccaride, primo passo verso la degradazione della molecola e può contribuire alla progressione dell'artrite reumatoide, patologia su base infiammatoria ad eziologia ignota; 4) specie reattive dell'azoto con attività nitrosante e nitrante si formano a livello gastrico quando i nitriti della saliva

incontrano il pH acido. I nitriti della saliva producono a pH acido ossidi di azoto potenzialmente tossici insieme al radicale NO che, a livello gastrico, svolge importanti attività fisiologiche (vasodilatazione, attività antimicrobica, produzione del muco, motilità gastrica); 5) il perossinitrito inibisce l'attività della fosfatasi 1alfa attraverso la fosforilazione in tirosina mediata dalle *src* chinasi.

Reparto *Imaging* molecolare e cellulare

Con la dizione "Molecular and Cellular *Imaging*" viene oggi definita a livello internazionale la nuova area di ricerca biomedica che, partendo dall'informazione genomica e dai recenti progressi conoscitivi e tecnologici della biologia cellulare e dell'*imaging in vivo*, si propone la caratterizzazione e il monitoraggio non invasivo di meccanismi molecolari specifici di patologie tumorali e neurodegenerative, al fine di potenziare gli attuali strumenti di diagnosi, prevenzione e terapia. In questa area gli obiettivi sono:

- l'identificazione mediante *imaging* e spettroscopia a Risonanza Magnetica (RM) di marcatori molecolari di patologie tumorali e neurodegenerative *in vivo*, come base per il potenziamento dei metodi di diagnosi, prognosi e terapia;
- lo sviluppo a livello preclinico di metodi non invasivi di *imaging* di parametri funzionali e di marcatori molecolari di progressione patologica, in relazione alle caratteristiche genetiche, istopatologiche e molecolari di malattie tumorali e neurodegenerative;
- la valutazione di protocolli clinici basati sull'uso di sonde molecolari specifiche, agenti di contrasto e segnali RM per la rivelazione e il monitoraggio non invasivo *in vivo* di alterazioni fisiopatologiche e biochimiche associate alla patologia e alla risposta a terapie convenzionali e innovative;
- l'identificazione e/o evidenziazione di molecole e/o steps responsabili del traffico cellulare di segnali, molecole ed organelli citoplasmatici e loro relazione con componenti del citoscheletro, sia a seguito di attivazione recettoriale che di contatto intercellulare con bersagli tumorali sensibili in cellule di interesse immunologico e/o patologiche.

Le attività del Reparto nel 2004 sono state principalmente indirizzate alla caratterizzazione di parametri di *imaging* molecolare mediante risonanza magnetica (RM) *in vitro* ed *in vivo* e di *imaging* cellulare mediante tecniche di microscopia a fluorescenza, allo scopo di identificare nuovi indicatori di patologia, con particolare riguardo a malattie tumorali e neurodegenerative. In particolare è stato studiato: il ruolo dei derivati dal metabolismo della fosfatidilcolina (PC) come "fingerprint" di progressione tumorale di carcinomi umani dell'ovaio e del colon-retto, al fine di promuovere lo sviluppo di metodi innovativi di *imaging* non-invasivo *in vivo*; l'espressione, localizzazione subcellulare e attivazione dell'enzima fosfolipasi C PC-specifica nella progressione tumorale e nella stimolazione di cellule del sistema immunitario.

Nel campo della diagnostica oncologica, è proseguito uno studio multicentrico non-randomizzato, coordinato dall'ISS a livello nazionale e svolto presso oltre venti Centri oncologici italiani, volto a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico (completamento degli iter diagnostici di primo round).

Infine, utilizzando tecnologie RM ad altissimo campo (16.4 T) sono state determinate composizione e struttura di b-glucani di *C. albicans* ad attività immunomodulatoria.

Per la sicurezza dell'impiego di apparecchiature RM, in campo clinico-diagnostico, è stato validato un nuovo metodo per la determinazione quantitativa dell'interazione del campo magnetico con dispositivi cardiovascolari.

Reparto Immunoregolazione

Lo sviluppo delle ricerche di questi ultimi anni nel settore dell'immunologia cellulare e dell'immunoregolazione ha evidenziato l'importanza di fattori solubili (in particolare citochine e chemochine) quali agenti principali coinvolti nella regolazione della risposta immune, sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Le attuali attività comprendono progetti sui meccanismi della risposta immune ad agenti patogeni (con particolare riferimento ad HIV-1) e progetti finalizzati allo sviluppo di terapie innovative. Tali attività includono il coordinamento di un progetto europeo riguardante lo studio dei mediatori dell'immunità innata e dell'immunità acquisita e la continuazione di ricerche sull'AIDS tese soprattutto a definire i meccanismi attraverso i quali HIV-1 (o particolari proteine del virus, quali gp120 e vpr) interagiscono con cellule del sistema immune, quali principalmente cellule dendritiche (DC) e monociti/macrofagi umani. Il Reparto conduce anche ricerche in modelli murini, basate sull'uso di topi knock-out (KO) per i recettori di interferone (IFN) o altri ceppi di topi (transgenici o KO) di particolare interesse, compresi topi KO per il fattore di trascrizione ICSBP, che rappresentano un modello animale di particolare interesse per l'analisi del ruolo di sottotipi di DC nel controllo di infezioni virali e della crescita neoplastica. Il Reparto è inoltre responsabile di un'intensa sperimentazione su modelli di topi SCID ricostituiti con cellule umane per progetti di ricerca sull'AIDS e di interesse oncologico. Tale attività, svolta da personale altamente qualificato in una "*facility* P3" con caratteristiche uniche in Italia, comprende collaborazioni crescenti con diversi gruppi interni ed esterni all'ISS; il gruppo è altresì coinvolto in ricerche di implementazione dei modelli stessi, che presentano applicazioni potenziali multiple in campo biomedico. Il Reparto si è fatto inoltre promotore di un "progetto DNA microarray" dell'ISS, che include anche la prospettiva di attivazione di una *facility* dell'ISS, con funzioni di preparazione dei "chip" e supporto all'analisi dei dati, la cui realizzazione richiederà un'adeguata valutazione del personale nell'ambito di una strategia dipartimentale.

Nel 2004 sono state svolte le seguenti attività:

- uno studio clinico di fase I-II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia. Lo studio, eseguito presso l'IFO "Regina Elena" e il Policlinico di Tor Vergata, ha già concluso l'arruolamento della maggior parte dei pazienti e completato l'analisi di una parte dei parametri ematochimici e immunologici previsti;
- uno studio della combinazione di chemioterapia e immunoterapia in modelli animali. Questo progetto, svolto utilizzando tumori impiantati nel topo;
- uno studio dell'effetto di interferon di tipo I (IFN) come adiuvante nella vaccinazione contro antigeni virali e tumorali;
- uno studio sugli effetti immunomodulatori della gp120 di HIV-1 in cellule dendritiche. In un modello di cellule dendritiche generate da monociti in presenza di GM-CSF e IL-4 è stato dimostrato che l'interazione della gp120 ricombinante con cellule dendritiche ne determina alterazioni funzionali e maturazione aberrante;
- la valutazione del ruolo potenziale del nuovo antigene tumorale BORIS. È stata svolta la prima fase di caratterizzazione delle proprietà immunogeniche del "cancer-testis" BORIS per la valutazione del suo potenziale uso come target per trattamenti immunoterapeutici di neoplasie come il cancro del seno, del polmone, della prostata ed alcuni tumori ematologici.

Sono state avviate collaborazioni con l'NIH (Dr. Marincola) per lo sviluppo di piattaforme innovative di DNA *microarray* per la rilevazione rapida di polimorfismi in citochine, recettori di citochine e geni coinvolti nelle vie di trasduzione del segnale di citochine allo scopo di

identificare *marker* predittivi della suscettibilità alle malattie, della risposta ai vaccini e dell'outcome clinico in pazienti con differenti patologie, incluso il cancro.

Reparto Immunoterapia Sperimentale

Il progresso recente delle ricerche nel settore dell'immunologia e delle biotecnologie ha aperto nuove opportunità allo sviluppo di strategie di immunoterapia contro i tumori ed infezioni croniche gravi nell'uomo, che meritano particolare attenzione per le potenziali ricadute sulla salute pubblica. L'attività del Reparto sarà finalizzata all'attivazione di sperimentazioni cliniche innovative nel settore nell'immunoterapia, intervenendo in diverse fasi cruciali, quali:

- la preparazione di protocolli clinici basati su ricerche sviluppate in ISS;
- il coordinamento di studi multicentrici;
- la preparazione di reagenti speciali per uso clinico;
- lo sviluppo e l'implementazione di metodiche di monitoraggio immunologico nel contesto di trials clinici nel settore dell'immunoterapia.

Il gruppo afferente al Reparto ha di recente attivato due studi clinici basati sul nuovo concetto di uso di interferon (IFN) alpha come adiuvante nella:

- vaccinazione contro l'epatite B (progetto coordinato dall'ISS e finanziato dalla Comunità Europea);
- vaccinazione di pazienti con melanoma metastatico con peptidi da antigeni tumore-associati (progetto 1% dell'ISS in collaborazione con l'Istituto Nazionale Tumori di Milano e l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata di Roma).

Il coordinamento di entrambi questi studi clinici, associato con l'impegno di monitoraggio immunologico sulle cellule detritiche circolanti, rappresentano importanti attività correnti del Reparto. Il gruppo è attualmente coinvolto nella preparazione di altri protocolli di studi clinici nel settore dell'immunoterapia dei tumori e nello sviluppo di tecnologie di preparazione di cellule dendritiche compatibili con l'uso clinico.

Un'attività importante del Reparto consisterà nell'attivazione del Centro di terapia cellulare dell'ISS per la preparazione, in condizioni GMP, di cellule e reagenti per studi clinici che, almeno in una prima fase, saranno orientati nel settore dell'immunoterapia dei tumori e di infezioni croniche gravi.

Nel 2004 il Reparto ha operato nei seguenti ambiti:

- *Attività di coordinamento di progetti e di organizzazione, gestione e monitoraggio di studi clinici.*
  - Progetto dimostrativo "Evaluation of the adjuvant activity of IFN-alfa in vaccination strategies against HBV" (*IFN-alfa and HBV vaccine*) (V Programma Quadro CE) per la valutazione in due studi clinici dell'attività adiuvante di IFN-alfa nella vaccinazione contro HBV in soggetti sani e in pazienti emodializzati.
  - Progetto di ricerca finalizzata 2003 (durata 24 mesi): "Carcinoma del colon-retto: marcatori prognostici e strategie terapeutiche su base immunologica".
  - Completamento delle attività di monitoraggio dello "Studio clinico di fase I/II per la valutazione dell'effetto adiuvante di Interferone-alfa nella vaccinazione di pazienti affetti da melanoma stadio IV con i peptidi MART-1:26-35(27L) e gp100:209-217(210M)" (*IFNaMV1*), coordinato dal Dott. F. Belardelli ed effettuato presso l'Istituto Nazionale per lo studio e la Cura dei Tumori di Milano (Dott. G. Parmiani) e l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI) di Roma (Dott. E. Bonmassar).

- Disegno, preparazione del protocollo e organizzazione, in collaborazione con il Reparto di Immunoregolazione, dello "Studio clinico per la valutazione delle interazioni tra chemioterapia e immunoterapia di pazienti affetti da melanoma" (*DTIC-IFNa-MV*), coordinato dal Dott. E. Proietti e in corso di svolgimento presso l'Istituto Regina Elena - Polo Oncologico (Prof. F. Cognetti) e l'Università di Tor Vergata (Dott. M. Roselli) (Pazienti reclutati: 7 dei 12 previsti, di cui 5 hanno completato il protocollo e 2 sono in corso di trattamento).
- Organizzazione del convegno "International Meeting on Cancer Vaccines", che si è svolto all'ISS il 19-20 aprile 2004.

– *Attività brevettuale.*
  - Attività finalizzata alla registrazione o prosecuzione/estensione di brevetti, riguardanti: a) metodi di preparazione di cellule presentanti l'antigene (APC) mediante uso di IFN di tipo I (US 09/845042-WO 02/088328; EP 02290994.9-WO 03/089629); b) utilizzo di IFN di tipo I come adiuvante di vaccini (EP 01830261.2¨CWO 02/083170); c) particelle chimeriche da virus vegetali come veicolo di antigeni (IT RM000327-EP167530A2); d) un nuovo antigene associato al carcinoma del colon-retto (US 60/512,040- PCT/EP2004/12087).

– *Attività scientifica.*
  - Valutazione degli effetti di interferone-alfa (IFN-alfa) utilizzato come adiuvante di vaccini nell'ambito degli studi clinici di vaccinazione: a) di pazienti con melanoma (studio *IFNaMV1)*; b) di soggetti sani o emodializzati contro HBV.
  - Studi pre-clinici per la valutazione dell'efficienza di cellule dendritiche generate in presenza di IFN-alfa (IFN-DC) (secondo il metodo oggetto del brevetto US 09/845042-WO 02/088328) come adiuvanti cellulari di vaccini terapeutici contro il cancro o infezioni croniche gravi. Studi di caratterizzazione degli effetti precoci di IFN-alfa sul differenziamento di monociti umani in APC.
  - Attività finalizzate allo sviluppo e validazione di procedure GMP per la preparazione di IFN-DC per uso clinico, a seguito del trasferimento presso il Reparto di una metodologia sviluppata dall'industria IDM (licenziataria del brevetto US 09/845042-WO 02/088328) e utilizzata in studi clinici.
  - Studi di caratterizzazione immunologica di un nuovo antigene (COA-1) associato al carcinoma del colon retto (CRC) riconosciuto sotto forma di epitopo immunogenico associato alle molecole MHC di classe II.

Reparto Malattie rare

Le malattie rare, pur essendo rare come singole condizioni, sono molto numerose e pertanto rappresentano una significativa porzione delle patologie umane (circa il 10%). Nel complesso costituiscono un ampio ed eterogeneo gruppo di malattie (circa 6000 secondo la WHO), accomunate dalla bassa prevalenza nella popolazione (5 casi per 10.000 abitanti nella popolazione europea secondo i criteri adottati dall'UE).

I problemi sanitari connessi a questo gruppo di malattie umane derivano dalle scarse conoscenze scientifiche per la comprensione delle loro basi eziologiche e patogenetiche. Conseguentemente, vi sono gravi carenze e ritardi nello sviluppo di strumenti diagnostici (precoci ed efficienti), di terapie innovative (farmacologiche, cellulari e geniche) e strategie riabilitative. Pertanto, i principali problemi sanitari derivanti dalle malattie rare richiedono di:

- sviluppare programmi di ricerca sulla eziopatogenesi, su eventuali fattori di predisposizione, sui marcatori diagnostici precoci, sulle terapie adeguate;
- attivare una rete di sorveglianza per le malattie rare, centrata sul Registro Nazionale esistente;
- promuovere e realizzare programmi nazionali ed internazionali di ricerca di base, clinica e socio-sanitaria.

Al Reparto è assegnato il coordinamento del progetto europeo "Network of Public Health Institution on Rare Diseases (NEPHIRD)". Saranno messi a punto modelli di studio epidemiologici a livello europeo, studi sulla qualità di vita dei soggetti con malattia rara e indicatori di sanità pubblica.

Nel corso del 2004 il Reparto ha continuato e sviluppato le seguenti attività:

- Identificazione di aberrazioni genetiche in tumori rari (tumori pancreatici endocrini non secernenti); tali tumori presentano una grande eterogeneità genetica, sia in termini di amplificazioni che di delezioni.
- Caratterizzazione molecolare dei meccanismi patogenetici nella sindrome di Njimegen, una malattia rara caratterizzata da difetti nei *pathway* di risposta al danno al DNA. Sono stati analizzati gli end-point legati alla radiosensibilità cellulare e alla riparazione delle DSB (mediante uno specifico saggio di elettroforesi in campo pulsato), congiuntamente all'espressione basale di proteine coinvolte nei pathways di riparazione delle DSBs o nell'attivazione per fosforilazione di specifici substrati che giocano un ruolo nei checkpoint del ciclo cellulare e nella riparazione.
- Caratterizzazione di sequenze endogene genomiche: è stata effettuata un'ampia disamina circa i fattori endogeni ed esogeni che contribuiscono alla modulazione dell'espressione di queste sequenze nell'organismo.
- Controllo esterno di qualità dei test genetici: è stato completato il quarto trial nazionale che ha visto la partecipazione di 87 laboratori pubblici che effettuano diagnosi molecolare e citogenetica, sia prenatale che post-natale.
- Aggiornamento e mantenimento del Registro nazionale malattie rare (istituito mediante DM 279/2001) e collegamento con la rete nazionale delle malattie rare.
- Aggiornamento e mantenimento del sito web dedicato alle malattie rare (http://www.malattierare.iss.it); il sito 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.).
- Collaborazione con la Conferenza Stato - Regioni per il coordinamento ed il monitoraggio delle attività assistenziali sulle malattie rare. Il Reparto partecipa attivamente alle Riunioni della Conferenza Stato-Regioni, inoltre ha recentemente realizzato un database per la elaborazione e valutazione di Schede per specifiche malattie rare candidate all'inclusione del DM 279/2001.

Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare

L'attività di ricerca del Reparto è stata diretta allo studio dei meccanismi biochimici, molecolari e cellulari coinvolti nell'eziopatogenesi delle patologie endocrino-metaboliche e dello sviluppo. In particolare sono state sviluppate le seguenti tematiche:

- Lo studio delle risposte cellulari correlate al metabolismo del glucosio in eccesso, dal quale è emerso che l'alto glucosio è in grado di modificare mediatori, secreti dai preadipociti, i quali hanno un ruolo nei processi di proliferazione, apoptosi e differenziamento.
- Lo studio dei meccanismi endogeni di immunosoppressione nella risposta autoimmune organo-specifica, dal quale è emerso che nelle tireopatie autoimmuni gli autoanticorpi a specificità tiroidea sono in grado di trasportare in circolo citochine immunosoppressive.
- Lo studio degli effetti sulla funzionalità tiroidea dell'esposizione a Interferenti Endocrini, che ha messo in evidenza come l'effetto tireostatico di alcuni pesticidi largamente usati in agricoltura possa essere dovuto all'induzione di una risposta autoimmune tiroide specifica.
- Lo studio delle basi molecolari dell'ipotiroidismo congenito, dal quale è emerso che mutazioni a carico del gene NKX2-5 possono essere coinvolte nell'eziologia di questa frequente patologia neonatale. È proseguita l'attività di raccolta di materiale biologico per la creazione di una banca del DNA per questa stessa patologia.
- Lo studio delle basi molecolari della sindrome di Noonan e della rilevanza clinica delle mutazioni somatiche del gene PTPN11 con ruolo oncogenico. Le ricerche hanno hanno portato ad una prima caratterizzazione funzionale delle mutazioni del gene PTPN11, hanno dimostrato l'origine paterna delle mutazioni responsabili della sindrome di Noonan originate durante la gametogenesi e hanno confermato l'attività oncogenica promossa da specifiche mutazioni somatiche di PTPN11, estendendo il contributo di queste ultime alla leucemia linfoblastica acuta.

Per ciò che riguarda l'attività istituzionale del Reparto, è proseguita l'attività di sorveglianza relativa Registro degli Assuntori dell'Ormone della Crescita e al Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti per il quale è stato anche organizzato il workshop annuale con la partecipazione di tutti i Centri di screening e follow-up operanti sul territorio nazionale.

Verranno studiati i meccanismi biochimici, molecolari e cellulari alla base di patologie endocrino-metaboliche e di malattie dello sviluppo che rivestono particolare rilievo socio-sanitario per l'elevata frequenza con cui si manifestano nella popolazione e per le sequele cronico-degenerative che determinano.

Le complicanze vascolari del diabete e la sindrome plurimetabolica verranno affrontate mediante:

- studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base della disfunzione endoteliale, che rappresenta la lesione chiave della vasculopatia diabetica, mediante l'utilizzo di modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo*;
- studio del ruolo dell'iperglicemia nella regolazione del rimodellamento del tessuto adiposo, e quindi nello sviluppo dell'obesità, in corso di sindrome plurimetabolica.

L'ipofunzione tiroidea verrà approfondita con lo studio di:

- meccanismi biochimici e molecolari che regolano la risposta autoimmune organo-specifica con particolare attenzione all'interazione tra autoanticorpi organo-specifici e citochine immunomodulanti;
- fattori di rischio per le malformazioni associate all'ipotiroidismo congenito e la valutazione dell'insorgenza di Ipotiroidismo Congenito (IC) in gravidanze multiple;
- effetti dell'esposizione ad *Endocrine Disruptor Chemical* ad azione tireostatica.

Attualmente, per la genetica molecolare dei difetti congeniti dello sviluppo, l'interesse è rivolto principalmente verso:

- l'identificazione e caratterizzazione funzionale degli eventi molecolari alla base delle sindromi di Noonan, cardiofaciocutanea e Costello;

– la comprensione delle cause molecolari dell'ipotiroidismo congenito primario isolato e associato ad altre malformazioni congenite.

Particolare interesse è rivolto allo studio del significato funzionale delle mutazioni nel gene PTPN11 e del loro ruolo nella patogenesi e progressione leucemica.

Fanno capo al Reparto il Coordinamento del Registro Nazionale Ipotiroidei Congeniti (DPCM 9 luglio 1999, pubblicato nella G.U. 22 luglio 1999, n. 170) corredato da Banca Biologica e del Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita (DM 29 novembre 1993, pubblicato nella GU 11 dicembre 1993, n. 290).

Reparto Neurobiologia molecolare

È proseguita, nel sistema nervoso centrale, l'identificazione delle proteine associate alla distrobrevina, una componente del complesso multiproteico distrofina-distroglicano, e la caratterizzazione biochimica e cellulare dell'interazione della distrobrevina con chinesina e con la subunità regolatoria della proteina chinasi A. Sono stati studiati i meccanismi neurotossici coinvolti nella malattia di Alzheimer, per mezzo dell'utilizzo di co-culture astrociti-neuroni e di modelli animal; è stata altresì studiata la plasticità sinaptica ed analizzata l'attivazione di segnali intracellulari attivi in condizioni fisiologiche o patologiche, quali ischemia, epilessia e malattia di Hungtionton o indotte da stress ossidativo.

Sono stati studiati i meccanismi di riparo del DNA ed in particolare dei *Double Strand Breaks* (DSB) in cellule neuronali al fine di valutare la potenzialità dei neuroni post mitotici di riparare il danno cellulare in situazioni patologiche e di effettuare il riarrangiamento del DNA durante lo sviluppo neuronale.

L'analisi del ruolo delle proteine chinasi MAPK/ERK, la cui attivazione è correlata con la epilettogenesi, in fettine combinate di ippocampo e corteccia entorinale di roditore, hanno evidenziato i meccanismi fisiologici, che intervengono nella genesi, nella propagazione e nella modulazione della scarica epilettica.

Sono stati preparati animali transgenici, esprimenti, selettivamente nelle cellule del Purkinje del cervelletto, il dominio E della Sinapsina Ia di ratto, al fine di caratterizzare il ruolo della Sinapsina Ia nei meccanismi di rilascio di neurotrasmettitore, specificamente nella sinapsi cellule del Purkinje-nuclei profondi.

Saranno studiati, a livello molecolare, particolari complessi multiproteici di membrana che partecipano all'organizzazione strutturale e funzionale dei contatti specializzati tra neuroni, tra le cellule gliali e lamina basale o, ancora, tra cellule gliali e cellule endoteliali a livello della barriera emato-encefalica. Complessi simili al complesso di proteine associate alla distrofina (DPC), inizialmente identificato nel muscolo scheletrico in quanto coinvolto in numerose distrofie muscolari, sono presenti nel sistema nervoso. Tali complessi stabiliscono una connessione diretta tra matrice extracellulare e citoscheletro. Nell'ottica della duplice funzione dei DPC di stabilizzazione della membrana e di partecipazione ai meccanismi di trasduzione dei segnali cellulari ed attraverso l'allestimento di modelli cellulari (colture primarie di ippocampo, granuli cerebellari e neuroni retinici) ed *ex vivo* (preparazioni sinaptosomiali, fettine ippocampali), saranno inoltre studiati i segnali molecolari che vengono attivati nei processi neurotossici, con particolare riguardo alla malattia di Alzheimer, alla tossicità mediata da amminoacidi eccitatori e alle patologie neurodegenerative retiniche. L'obiettivo sarà la comprensione dei meccanismi patogenetici del danno neuronale e la sperimentazione *in vitro* di agenti neuroprotettivi. Alterazioni nel trasporto e nel processamento di proteine di membrana possono sia interferire con i corretti meccanismi di trasduzione dei segnali cellulari sia contribuire alla formazione di peptidi neurotossici. Tale fenomeno appare di notevole rilevanza

nella malattia di Alzheimer, dove l'alterato metabolismo della beta amiloide dà inizio o contribuisce alla patogenesi della malattia.

Il riparo del DNA è essenziale per mantenere l'integrità del genoma. Sebbene le mutazioni avvengano frequentemente durante la mitosi e la meiosi, anche il DNA dei neuroni post-mitotici è sottoposto al danno causato da vari agenti, tra cui i radicali liberi. Questi danni comprendono mutazioni di una base (*mismatch*) o rotture dell'intero cromosoma (DSB). In particolare, la presenza di DSB è stata associata al processo di invecchiamento e alla progressione di diverse patologie neurodegenerative, e la potenzialità del cervello adulto di riparare i DSB è stata evidenziata *in vitro* utilizzando estratti cellulari. Lo studio condotto nel nostro laboratorio, in collaborazione con il Medical Research Council di Cambridge (UK), ha dimostrato per la prima volta l'attività di riparo del DNA direttamente in colture primarie di neuroni post-mitotici. Tale attività aumenta in seguito a stimoli apoptotici ed è associata all'aumentata espressione di proteine coinvolte nei meccanismi di riparo del DNA quali *Homologous Recombination* (HR) e *Non-Homologous End-Joining* (NHEJ).

È stato studiato il ruolo del dominio E delle Sinapsine nelle sinapsi centrali attraverso la realizzazione di una linea di topi transgenici in grado di esprimere la porzione più conservata di tale dominio in maniera specifica nelle cellule del Purkinje del cervelletto. Esprimendo esclusivamente il peptide E nelle cellule del Purkinje, si è potuto studiare la sinapsi "cellule del Purkinje – nuclei profondi" mantenendo inalterati il resto dei circuiti cerebrali. Per guidare l'espressione del peptide E nelle cellule del Purkinje, abbiamo utilizzato il promotore della proteina L7, la cui espressione è limitata a tale popolazione neuronale. Gli studi effettuati sui topi mutanti, hanno dimostrato che l'overespressione del dominio E delle sinapsine accelera gli step finali dell'esocitosi e, in generale, aumenta l'andamento del ciclo delle vescicole sinaptiche.

Reparto Neuroscienze comportamentali

Nel 2004 il Reparto si è occupato di:

- Analisi delle basi neurobiologiche di comportamenti animali mediante l'utilizzo di ceppi murini transgenici (alfa GDI, p66Shc, PSD 95, Reeler, R6/2, TG2576).
- Utilizzo di ambienti arricchiti per primati e roditori, finalizzato a ricerche per la riduzione dello stress psicofisico in soggetti mantenuti in cattività e all'analisi neurobiologica dei fattori proteici che nel sistema nervoso centrale regolano i meccanismi di coping allo stress.
- Validazione di modelli animali di transizione adolescenziale per lo studio: ì) di comportamenti devianti e la vulnerabilità all'abuso di sostanze; e ìì) di sindromi di iperattività/impulsività conseguenti a sofferenza ipossica neonatale, con analisi dell'efficacia modulatoria di variabili socio-ambientali e/o agenti psicoattivi.
- Valutazione del fenotipo comportamentale di modelli murini di patologie neurodegenerative, quali la malattia di Alzheimer e la corea di Huntington, e di un modello di encefalopatia ipossico-ischemica.
- Schematizzazione dei metodi di analisi dei dati comportamentali, oggetto di una serie di capitoli di prossima pubblicazione nei Current Protocols in Toxicology.
- Attività crescente di espressione di pareri, di docenza e di diffusione al pubblico generale su temi di rapporto uomo/animale e altri aspetti di tipo zooantropologico. In collaborazione con il Settore Attività Editoriali e l'Ufficio Relazioni Esterne si è interagito con insegnanti e scolaresche al fine di captare talenti precoci e contrastare la "crisi di vocazioni" per le discipline scientifiche di base a livello di iscrizioni universitarie.

Le neuroscienze neurocomportamentali studieranno:

- la vulnerabilità psicofisica e lo stress: analisi delle interazioni fra sistema nervoso, sistema endocrino e sistema immunitario nella risposta allo stress e ruolo regolativo delle neurotrofine. Studio dei fattori di rischio socioambientale per l'insorgenza di comportamenti devianti in età adolescenziale e giovanile. Validazione di agenti terapeutici innovativi, perfezionati attraverso l'utilizzo di appropriati modelli animali di stress psicosociale acuto/cronico (e/o attivi sulla percezione del dolore), per lo studio di fenomeni di plasticità comportamentale e relative basi neurali. Valutazione dell'impatto di stimoli stressanti di diversa natura, intensità e durata quali fattori di rischio per lo sviluppo di alcune patologie psichiatriche, per esempio forme depressive e dissociative. Utilizzo di modelli transgenici per patologie psichiatriche;
- i modelli sperimentali di danno cerebrale precoce, di sindromi di ritardo mentale o disturbi attenzionali/cognitivi nel bambino: analisi dei fattori di rischio e studio dei meccanismi patogenetici. Altre attività riguardano la selezione di indicatori precoci di danno con potenziale trasferibilità clinica, sia a livello comportamentale che biochimico, tali da consentire: a) la valutazione preclinica di trattamenti neuroprotettivi e/o di riabilitazione nel modello animale; b) l'individuazione di condizioni a rischio per lo sviluppo di disturbi comportamentali e cognitivi in relazione a patologie umane a elevato impatto sociosanitario (encefalopatia ipossica/ischemica, sindromi di ritardo mentale a base genetica e non, ADHD, schizofrenia). Tali attività di ricerca potranno, con le opportune integrazioni, riflettersi nella stesura di linee-guida;
- i modelli sperimentali su primati non umani per lo studio del ruolo dei fattori sociali nello sviluppo dei processi cognitivi;
- la neurotossicologia e teratologia comportamentale: analisi degli effetti avversi sullo sviluppo neurocomportamentale di xenobiotici di varia natura;
- l'adeguamento a livello nazionale degli standard di *animal care* per la riduzione delle condizioni stressanti o dolorose per il soggetto animale sperimentale, con estensione alla tutela del benessere psicofisico degli animali da reddito. Etica della sperimentazione su primati non umani e contributi alla rielaborazione della legislazione europea in merito.

Le neuroscienze comportamentali sono sostenute da metodi di analisi statistica complessi, per variabili di tipo comportamentale sia in sperimentazione clinica che in modelli animali, e dai futuri sviluppi che riguarderanno:

- la caratterizzazione dei criteri per il miglioramento della qualità del dato sia nella sperimentazione animale che nella sperimentazione clinica;
- lo sviluppo di tecniche biostatistiche per l'ottimizzazione del disegno sperimentale e per l'analisi dei dati raccolti in sperimentazione animale e clinica riguardanti lo studio della patogenesi e delle potenziali terapie di specifiche patologie neurologiche e psichiatriche ad eziologia multifattoriale.

Reparto Patologie neurologiche degenerative e infiammatorie

Il Reparto svolge attività di ricerca indirizzata alla comprensione dei meccanismi patogenetici, all'individuazione di nuove procedure o marker diagnostici, ed allo sviluppo di approcci terapeutici innovativi nel campo delle malattie degenerative ed infiammatorie del sistema nervoso. L'attività di ricerca è suddivisa in quattro diverse aree:

- *Cellule gliali e loro ruolo nelle patologie neurodegenerative*
  Studio delle cellule gliali (microglia, astrociti e oligodendrociti) come cellule effettrici o bersaglio nei meccanismi di patogenesi delle malattie neurodegenerative, di malattie neurologiche su base auto-immunitaria o ipossico-ischemiche. Definizione dei

meccanismi molecolari alla base dei processi di attivazione microgliale, in grado di sostenere una risposta infiammatoria locale anche in assenza di infiltrato di cellule immunitarie ematiche, per lo sviluppo di strategie di intervento farmacologico specifiche ed integrate al fine di promuovere le attività gliali neuroprotettive e di prevenire gli effetti citotossici legati ad una protratta ed eccessiva risposta della microglia.

– *Encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) o malattie da prioni*
  Ricerca di fattori endogeni o esogeni diversi dalla proteina prionica (PrP) coinvolti nell'eziopatogenesi delle TSE. Identificazione e caratterizzazione di ceppi circolanti in Italia di TSE umani ed animali. Basi molecolari di amiloidogenesi della PrP. Meccanismo di trasporto dell'agente infettivo dalla periferia al SNC. Meccanismo d'azione di farmaci anti-prioni. Sviluppo di nuove metodiche diagnostiche (incluso tecniche di *imaging*) e di amplificazione della PrP *in vitro*. Sviluppo di nuove tecniche per inattivare i prioni. Misura della dose infettiva minima di BSE in grado di infettare i primati per via orale. Valutazione del rischio di trasmettere la BSE all'uomo attraverso il consumo di pesci alimentati con mangimi infetti da BSE.

– *Malattia di Alzheimer e altre demenze*
  Analisi dei geni coinvolti nella patogenesi della malattia di Alzheimer e nelle demenze frontotemporali. Analisi del rapporto genotipo-fenotipo della malattia. Ricerca di potenziali fattori di rischio. Regolazione dell'espressione dei geni coinvolti nell'Alzheimer (meccanismi genetici ed epigenetici). Meccanismo di deposizione dell'amiloide in diversi tipi cellulari. Modelli animali e cellulari per la definizione dei meccanismi molecolari della patologia.

– *Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso centrale*
  Studi in modelli animali e su tessuto cerebrale umano autoptico dei meccanismi immunopatogenetici implicati nella cronicizzazione del processo neuroinfiammatorio nella sclerosi multipla, con particolare attenzione al ruolo svolto da mediatori solubili (citochine/chemiochine) e da cellule presentanti l'antigene (microglia/cellule dendritiche). Sviluppo di nuove terapie immunomodulatorie e neuroprotettive in modelli preclinici di sclerosi multipla. Definizione dei meccanismi molecolari che sottendono i processi di demielinizzazione e rimielinizzazione. Studi sulla funzione di un gene, MLC-1, implicato in una forma rarissima di leucodistrofia, la leucoencefalopatia megalencefalica.

Nell'area di ricerca delle cellule gliali e malattie neurodegenerative, nel 2004 sono proseguiti gli studi relativi ai meccanismi recettoriali che controllano l'attivazione microgliale e la risposta infiammatoria da queste sostenute nel corso di patologie neurodegenerative. Abbiamo dimostrato la presenza del recettore nicotinico alfa7 in colture microgliali e studiato gli effetti della sua attivazione da parte di agonisti specifici, quali la nicotina. I nostri risultati suggeriscono un ruolo anti-infiammatorio del sistema colinergico come già proposto per gli organici periferici (De Simone *et al*., *J Neuroinflam* 2005). Sono proseguiti gli studi riguardanti la caratterizzazione della risposta di cellule microgliali in coltura alla stimolazione dei recettori metabotropici sensibili ai nucleotidi extracellulari (recettori P2Y): è stata analizzato il profilo di espressione con tecniche di western blot e RT-PCR e l'attività funzionale, valutandone la capacità di indurre movimenti di Ca^{2+} intracellulare (Visentin et al., in preparazione). Sono inoltre proseguiti gli studi su modelli animali e clinici per l'individuazione di marker infiammatori utili per il trattamento e il monitoraggio del decorso clinico di patologie quali Sclerosi multipla, malattia di Alzheimer, CJD e ipossia perinatale (Combrinck *et al*., *JNNP* in press; Greco *et al*., 2004).

Sono inoltre stati svolti i seguenti studi in pazienti con sclerosi multipla (SM) e modelli sperimentali correlati. Gli studi neuropatologici su pazienti con SM sono proseguiti nel 2004 con l'obiettivo di chiarire il significato patogenetico delle strutture simil-linfodi (follicoli B ectopici) da noi recentemente identificate nelle meningi di tali pazienti; in parallelo, sono stati avviati studi in modelli animali mirati ad interferire con la formazione di tali strutture nel cervello in corso di infiammazione.

Nel 2004 inoltre è stato inoltre completato uno studio *in vitro* e in situ sul ruolo dei recettori purinergici nella migrazione degli oligodendrociti. Considerata l'importanza di queste cellule nei processi di rimielinizzazione nelle lesioni demielinizzanti di SM.

Nell'ambito delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) è stato effettuato uno Studio dell'efficienza di decontaminazione degli agenti delle EST mediante alta pressione. Ed inoltre l'analisi dell'amiloidogenesi nelle EST mediante spettrometria di massa; l'applicazione dell'amplificazione della proteina prionica patologica per la diagnosi preclinica delle EST umane e animali; studio del ruolo delle cellule follicolari dendritiche, della cicloossigenasi e della prostaglandina E_2 in modelli animali di EST umana; studio del metabolismo della PrP in un modello cellulare che trattiene la PrP cellulare nel reticolo endoplasmatico; studi sul ruolo fisiologico e patologico del gene MLC-1.

Inoltre nel 2004 sono iniziati esperimenti per comprendere il ruolo fisiologico di MLC-1, un gene implicato in una rara forma ereditaria di leucodistrofia, la leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali, ed espresso in astrociti del sistema nervoso centrale. Il gene MLC-1 è stato trasfettato (sia transientemente che stabilmente) in linee primarie e tumorali di cellule gliali umane ed è stata studiata la localizzazione cellulare della proteina codificata.

Sono stati analizzati pazienti affetti da Alzheimer sia nella sua forma sporadica (SAD) che familiare (FAD), oltre a soggetti neurologicamente sani, in una popolazione geneticamente isolata, quale quella della Sardegna, I risultati dell'analisi genetica condotta dal nostro gruppo, ha consentito di identificare una nuova mutazione sull'esone 4 della *PSEN2*, in un pedegree familiare che presentava una storia di demenza, da cinque generazioni. L'analisi genetica della sequenza della *PSEN2* ha mostrato una sostituzione C>T sull'esone 4, nella seconda posizione del codone 85 (A85V). La sostituzione è stata da noi individuata in quattro fratelli ed in due giovani familiari, mentre è risultata assente in 180 individui (100 soggetti di controllo ed ottanta pazienti MA), dimostrando di non essere un polimorfismo comune.

Reparto Terapia genica e cellulare

In questi ultimi anni, si è assistito ad un grande sviluppo di tecnologie per il trasferimento di geni in sistemi cellulari e per il trasferimento di strategie di terapia cellulare alla sperimentazione clinica. In tale contesto, è opportuno mantenere e finalizzare un complesso di ricerche, condotte in Istituto in questo settore, inerenti sia lo sviluppo di nuovi vettori e metodiche per il trasferimento di geni in cellule sia lo sviluppo di strategie di terapia cellulare innovative.

Obiettivi del Reparto sono:

- la ricerca pre-clinica volta alla identificazione e alla valutazione in appropriati modelli sperimentali di strategie di immunoterapia per il trattamento di pazienti oncologici;
- lo sviluppo di metodologie di trasferimento genico per la terapia di patologie sia genetiche che acquisite;
- la ricerca pre-clinica volta alla identificazione dei meccanismi di controllo della proliferazione e della differenziazione in cellule primarie umane con possibili applicazioni cliniche in patologie sia genetiche che acquisite;

– l'attività regolatoria a supporto della Commissione per la sperimentazione di Fase I/II di cui al DPR 21 settembre 2001, n. 439, pubblicato nella GU 19 dicembre 2001, n. 294.

Nel 2004 il Reparto ha operato nei seguenti ambiti:

– *Attività istituzionali*
  - Ispezioni effettuate per l'Agenzia Italiana del Farmaco.
  - Analisi di dossier per la valutazione della qualità delle sperimentazioni di fase I per terapia cellulare e genica
  - Preparazione di linee guida per la Terapia Genica e la Terapia Cellulare.

– *Attività scientifica*
  - Caratterizzazione dei meccanismi di controllo della proliferazione cellulare e della "self-replicazione" in cellule staminali, progenitori e precursori emopoietici.
    - caratterizzazione dei meccanismi di controllo della proliferazione in precursori della serie eritroide in cellule primarie umane da parte di fattori di crescita emopoietici (SCF, IL-3, Eritropoietina, IL11, Tpo ecc.) e di ormoni metabolici (glucorticoidi, estrogeni o analoghi dell'insulina);
    - valutazione dell'attività di composti inibitori delle Istonedeacetilasi (HDAC) sulla riattivazione della trascrizione dei geni globinici in cellule eritroidi primarie da soggetti normali e da pazienti con beta- Talassemia e caratterizzazione della specificità di espressione delle HDAC nella linea differenziativa eritroide.
  - Studio dei meccanismi di controllo, da parte della proteina Nef di HIV-1, dell'attività della NADPH ossidasi, un enzima chiave nella sorveglianza immunologica delle cellule fagocitarie.
    I risultati dimostrano che Nef è in grado di inibire l'attività dell'enzima NADPH ossidasi e suggeriscono fortemente che fattori solubili, in particolare l'interleukina-10, potrebbero mediare tale inibizione.
  - Generazione di un ceppo di topi 129 "wild-type" (129 wt) o KO per il recettore di IFN di tipo I (129 IFNARIKO) entrambi transgenici per l'oncogene di ratto Her-2/neu.
    Obiettivo di tale attività è di valutare il ruolo del sistema IFN di tipo I nell'insorgenza e nella progressione del carcinoma della mammella che si sviluppa spontaneamente nei topi transgenici per l'oncogene Her-2/neu.
  - Valutazione di un gammaherpesvirus murino (MHV-68) ricombinante per IFN-alfa come vaccino in grado di proteggere contro l'infezione latente a lungo termine stabilita dal virus MHV-68 "wild type" (manoscritto in preparazione).

DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE

Il Dipartimento svolge attività di ricerca in Ematologia e Oncologia, e in alcune aree delle malattie renali e cardiovascolari, delle neuroscienze e delle malattie genetiche. Diversi progetti di ricerca sono focalizzati sulle cellule staminali post-natali purificate e sui meccanismi molecolari, biochimici e cellulari che controllano la loro proliferazione e differenziazione. In particolare, la ricerca è focalizzata sulle cellule staminali ematopoietiche e neurali, con lo studio di modelli preclinici di trapianto di cellule staminali a scopo terapeutico nelle malattie degenerative cardiovascolari. Sono anche attivamente studiati i meccanismi oncogenici nei tumori solidi e nelle leucemie, sia a livello fenotipico che molecolare e funzionale. Altri progetti vertono sui meccanismi molecolari nelle malattie genetiche (emoglobinopatie e malattie lisosomiali), lo *switch* dell'emoglobina, le basi molecolari dell'arteriosclerosi, le ricerche in medicina trasfusionale e in medicina di laboratorio, lo studio dei markers diagnostici nelle nefropatie.

In diverse aree di ricerca il Dipartimento funge da centro di coordinamento di Programmi di ricerca nazionali e di collaborazione internazionale, che comprendono unità operative intra- ed extramurali: in particolare, il Programma Nazionale sulle Cellule Staminali, il Programma Oncotecnologico e i Programmi Italia-USA sulla Farmacogenomica Oncologica e sulla Terapia dei Tumori.

Il Dipartimento partecipa alla valutazione delle sperimentazioni di fase I, in particolare nel settore emato-oncologico, ed espleta controlli di qualità su sangue ed emoderivati. Infine, svolge attività di coordinamento e controllo del Servizio Trasfusionale Nazionale ed è responsabile del Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma.

La strategia del Dipartimento sarà basata sull'interazione sinergica tra i Reparti e le diverse attività istituzionali. Verranno quindi potenziati gli interscambi tecnico-scientifici tra progetti di ricerca limitrofi, anche afferenti a Reparti diversi. Queste interazioni tecnico-scientifiche saranno ovviamente estese agli altri Dipartimenti dell'ISS e ai laboratori extramurali, anche sulla base dei Programmi di ricerca nazionale e internazionale coordinati dal Dipartimento. Sotto un altro profilo, le competenze acquisite in base alle attività di ricerca forniranno il supporto necessario per un migliore espletamento dei compiti dipartimentali di controllo, consulenza e formazione, in modo da ottenere una interazione sinergica tra queste attività istituzionali.

Resoconto attività 2004

Il Dipartimento ha coordinato diversi Programmi di Ricerca Scientifica Nazionali e Internazionali, in particolare il Programma Cooperativo Italia-USA sulla Terapia dei Tumori, il Programma Nazionale sulle Cellule Staminali, il Programma Italia-USA di Oncologia (microRNA e Sequenze antisenso; Oncoproteomica) e infine il Programma Oncotecnologico.

Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica

Nel settore della diagnostica medica, diverse attività mirano a migliorare la sicurezza di qualità dei metodi applicati e degli strumenti utilizzati nei laboratori ematologici, e più in generale nella medicina di laboratorio. Questo obiettivo sarà perseguito attraverso:

- lo studio dei fattori genetici, molecolari e biochimici che sono alla base di talune anemie ereditarie (es. carenza di G6PD);
- l'individuazione di parametri diagnostici e l'elaborazione di protocolli diagnostici e di monitoraggio clinico;
- la partecipazione ad azioni europee per la definizione di standard di qualità in medicina di laboratorio;
- l'organizzazione di programmi di valutazione esterna di qualità,
- l'attività come laboratorio di riferimento in settori specialistici nell'ambito di reti internazionali;
- la certificazione di materiali di riferimento e di controllo.

Il Reparto ha svolto attività di ricerca e controllo nei settori della diagnostica delle anemie emolitiche degli emoderivati applicando nuovi protocolli per la diagnosi delle anemie emolitiche allo studio di 223 pazienti con deficit di glucosio-6 fosfato deidrogenasi (G6PD) e 106 con difetti congeniti delle proteine di membrana. Sono state descritte due nuove mutazioni del gene della G6PD e una nuova anomalia della proteina di membrana 4.1 R associata ad acantocitosi e sindrome neurodegenerativa.

Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche

Un importante settore di attività del Dipartimento concerne la comprensione dei processi fisiologici e patologici che regolano la morte cellulare. L'avanzamento delle ricerche sull'apoptosi costituisce un obiettivo primario della ricerca biomedica di base e traslazionale, in particolare per le malattie oncologiche e per quelle degenerative. Le acquisizioni derivanti dagli studi sull'apoptosi verranno utilizzate per lo sviluppo di approcci biotecnologici e terapeutici innovativi. In oncologia si ha per obiettivo la morte delle cellule tumorali, evitando di danneggiare cellule e tessuti normali. Lo sviluppo di strategie citotossiche per i tumori chemio-resistenti è associato allo studio di terapie di supporto per gli organi più suscettibili agli effetti tossici della chemioterapia e della radioterapia.Nelle malattie degenerative vengono studiate delle terapie che prevedano il blocco o il rallentamento della distruzione tissutale in associazione alla terapia cellulare rigenerativa mediante cellule staminali.

Il Reparto ha definito gli eventi precoci del segnale generato dai recettori di morte nelle cellule ematopoietiche e prodotto conoscenze innovative nel campo dei meccanismi apoptotici delle cellule staminali neurali normali e neoplastiche. Sono stati inoltre effettuati studi rilevanti studi sulla maturazione dei megacariociti con possibili implicazioni nella patogenesi dei disordini piastrinici. Infine è stato dimostrato che i carcinomi della mammella, della vescica e della prostata producono interleuchina-4, la quale agisce come fattore autocrino di crescita tumorale e di resistenza alla chemioterapia.

Reparto Cellule staminali ed endotelio

Il Reparto ha condotto una serie di studi preclinici che hanno dimostrato che cellule $CD34^{+}KDR^{+}$ isolate dal sangue cordonale possono riparare il miocardio e i muscoli scheletrici se iniettati dopo l'evento ischemico. Queste cellule, di cui sono state precedentemente descritte

le potenzialità emangioblastiche, si sono dimostrate efficaci nel curare l'ischemia sperimentale attraverso la formazione di nuovi vasi e di nuovo tessuto muscolare o miocardico. È da sottolineare che sono stati attivati dei progetti innovati sulla funzione dei geni codificanti per microRNA, che svolgono tra l'altro una funzione chiave nella regolazione dell'ematopoiesi normale e neoplastica.

L'attività di ricerca sarà focalizzata sulle cellule staminali post-natali, che rappresentano uno strumento prezioso per lo sviluppo di terapie rigenerative, attraverso la purificazione, la caratterizzazione funzionale, l'espansione *ex vivo* e il trapianto dei diversi tipi di cellule staminali. In particolare, le cellule staminali ematopoietiche e/o e precursori endoteliali hanno già consentito lo sviluppo di modelli preclinici innovativi nella terapia di affezioni cardiovascolari di grande rilievo (es. infarto del miocardio, ischemia degli arti periferici). Le cellule staminali mesenchimali, inoltre, hanno potenzialità terapeutiche assai vaste, soprattutto nelle malattie genetiche e degenerative dei tessuti a derivazione mesodermica e specificamente di quelli dell'apparato locomotore (muscoli scheletrici, ossa e cartilagini). Infine, le cellule staminali neurali sono oggetto di profondo interesse, per lo sviluppo di modelli terapeutici preclinici nelle patologie genetiche e neurodegenerative acute e croniche. In fase embrionale le cellule staminali tessuto-specifiche derivano da cellule staminali multipotenti associate alle cellule endoteliali. In fase post-natale, diversi tipi di cellule staminali sono caratterizzati dall'espressione di "markers" endoteliali (es. recettori 1 e 2 del VEGF): i fenomeni di interconnessione fenotipica e funzionale tra cellule staminali ad endoteliali saranno oggetto di indagini *in vitro* e *in vivo*.

In parallelo sono cominciati dei nuovi progetti su una classe di geni identificata di recente, i microRNA (miR), che svolgono un importante ruolo di regolazione dell'espressione genica a livello post-trascrizio-nale. In particolare verranno analizzati l'espressione, la regolazione e la funzione di alcuni microRNA (miR) specifici, implicati in processi di proliferazione e differenziamento cellulare fisiologico e patologico, nonché i loro eventuali geni bersaglio.

Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

Nel Reparto è stato dimostrato un ruolo chiave del recettore kit e del suo ligando KL nella regolazione dello "switch" perinatale (HbF -> HbA). Simili studi sono in corso per riattivare l'HbF nei soggetti beta-talassemici. Nell'ambito della megacariocitopoiesi è stato evidenziato che mTOR costituisce un elemento chiave durante il processo di endomitosi. Infine è stato osservato che *in vitro* le cellule staminali neurali possono produrre muscolatura liscia ma apparentemente non cellule ematopoietiche.

Verranno studiati i meccanismi di controllo dell'espressione dei geni dell'emoglobina umana, con riferimento sia allo *switch* perinatale da emoglobina fetale a emoglobina adulta, sia alla riattivazione dei geni globinici gamma in fase adulta mediante induttori chimici o il fattore di crescita SCF (ligando del kit). L'utilizzo clinico di questo fattore potrebbe consentire di sviluppare nuovi approcci terapeutici per le beta-emoglobinopatie (beta-talassemia, anemia falciforme) in quanto l'aumento delle catene gamma negli eritroblasti riduce lo sbilanciamento nella sintesi delle catene alpha/non-alpha con miglioramento del quadro clinico. Verranno altresì proseguiti gli studi sulle basi molecolari e cellulari dell'ematopoiesi, in particolare utilizzando metodologie di purificazione dei progenitori e colture di differenziazione e maturazione unilinea degli stessi.

Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche

Nel Reparto è stato sviluppato lo studio dei meccanismi patogenetici alla base delle malattie genetiche lisosomiali. Nella malattia di Gaucher sono stati definiti gli effetti che le specifiche mutazioni della glucosilceramidasi hanno sulle proprietà funzionali dell'enzima. Nella malattia di Niemann-Pick tipo C è stato dimostrato in che modo l'accumulo di colesterolo impedisce la degradazione di glucosilceramide. Questo tipo di ricerca potrà migliorare gli interventi di terapia enzimatica, permettendo di elaborare protocolli di trattamento correlati alle specifiche mutazioni.

Nel campo della medicina sperimentale verrà sviluppato lo studio dei meccanismi patogenetici alla base delle malattie genetiche con particolare attenzione alle malattie lisosomiali. Le più recenti ricerche sulla biologia dei processi degradativi lisosomiali sono culminate nella messa a punto di vari trattamenti per le malattie lisosomiali quali la terapia enzimatica sostitutiva (infusioni periodiche dell'enzima mancante) e la terapia da riduzione del substrato (uso di inibitori per ridurre la sintesi dei prodotti accumulati). Queste terapie che si sono dimostrate estremamente efficaci su numerosi pazienti offrono un esempio concreto di come la ricerca biologica e molecolare possa dare risultati concreti a livello di diagnosi e trattamento. Rimangono comunque varie problematiche irrisolte come la possibilità di intervenire a livello del sistema nervoso centrale e del sistema osseo; non si è riusciti inoltre a trovare ancora le condizioni per attuare una efficace terapia genica. Per aprire la strada a nuovi approcci terapeutici verranno quindi studiati i processi cellulari coinvolti nelle singole malattie genetiche e verranno identificati a tutti i livelli i fattori che modulano tali processi. Verranno inoltre aggiornate e ottimizzate le metodiche di diagnosi biochimica e molecolare che costituiscono il prerequisito di ogni intervento. Una intensa attività di formazione contribuirà infine a divulgare le nuove acquisizioni nell'ambito della diagnosi e del trattamento delle malattie genetiche.

Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate

L'attività del Reparto nel 2004 si è sviluppata nell'ambito delle proprietà biochimiche e biofisiche dei leucociti circolanti e dello stress ossidativo nei pazienti in trattamento emodialitico extracorporeo. Queste ricerche hanno permesso di verificare l'effetto di differenti strategie dialitiche, di valutarne eventuali associazioni con lo stato di salute cardiovascolare dei pazienti e di ipotizzare l'importanza dei soluti uremici nelle genesi dello stress ossidativo.

Il settore di intervento sarà focalizzato sulle patologie renali, a fini di ricerca, prevenzione e formazione. In particolare, verrà perseguito lo studio delle alterazioni cellulari, biochimiche, genetico-molecolari che sono alla base del danno renale, con l'intento di identificare nuovi indicatori di danno più sensibili, specifici e precoci di quelli attualmente in uso. Inoltre il monitoraggio di pazienti in dialisi permetterà di delineare le condizioni più idonee a contrastare l'insorgenza di patologie correlate al tipo di trattamento dialitico. Tale attività verrà svolta in collaborazione con i centri di dialisi ospedalieri, anche con l'intento di pervenire alla elaborazione di linee-guida e alla creazione di banche dati.

Reparto Lipidi ed arteriosclerosi

Il Reparto svolge attività di studio e consulenza nel settore delle malattie genetiche e degenerative caratterizzate da alterazioni della omeostasi e del trasporto intercellulare dei lipidi, in particolare:

- Studio delle basi molecolari di dislipidemie genetiche quali: ipercolesterolemie, ipertrigliceridemie e ipoalfalipoproteinemie, finalizzato alla diagnostica e allo sviluppo di terapie innovative per queste patologie.
- Studio del ruolo dei lipidi circolanti sulla rispsta infiammatoria e immunitaria di macrofagi e neutrofili in relazione allo sviluppo della lesione ateromasica e al danno vascolare.
- Studio *in vivo* e *in vitro* delle proprietà ipocolesterolemizzanti e anti-aterosclerotiche di lipidi, antiossidanti e sostanze naturali.
- Sviluppo di modelli cellulari tridimensionali per lo studio dei meccanismi alla base dell'insorgenza e progressione dei tumori e la valutazione dell'efficacia dei trattamenti antineoplastici.
- Identificazione di biomarcatori idonei alla diagnostica delle dislipidemie genetiche, delle vasculopatie e allo studio dei processi di apoptosi e necrosi in vari modelli cellulari.
- Sviluppo di modelli *in vitro*, alternativi ai modelli *in vivo*, per lo studio delle patologie dovute ad alterazioni nell'assorbimento, trasporto o metabolismo dei lipidi e per la valutazione delle proprietà dei biomateriali in relazione alla loro potenziale citotossicità.
- Consulenza diagnostica in relazione ad alterazioni rare del metabolismo lipidico quali: beta-sitosterolemie, malattie di Tangier, Fish-eye disease, sindrome da ritenzione dei chilomicroni.
- Pareri per autorizzazione in deroga agli artt. 8 e 9 del DL.vo del 27/01/1992 in relazione a ricerche sulle alterazioni patologiche del metabolismo lipidico a livello cellulare e circolatorio.

Nel corso del 2004 il Reparto ha svolto attività di ricerca su patologie genetiche, infettive e cronico-degenerative che originano o inducono alterazioni del metabolismo dei lipidi ematici e cellulari. Sono stati condotti studi innovatisi su ipertrigliceridemie, ipercolesterolemie e ipoalfa-lipoproteinemie familiari. È stata sviluppata una tecnica che semplifica l'analisi dei riarrangiamenti del gene del recettore LDL. Sono proseguiti gli studi sui meccanismi che regolano l'assorbimento intestinale del colesterolo, quelli sull'ossidazione lipidica, sul ruolo dei chilomicroni e dei loro remnants nello sviluppo della lesione ateromasica e quelli che valutano gli effetti indotti dalle radiazioni ionizzanti e dai campi magnetici nelle patologie tumorali.

Infine, è stato identificato un possibile "pathway" patobiologico per la mielofibrosi idiopatica, un disordine mieloproliferativo cronico a eziologia ancora sconosciuta, causato da un difetto della cellula staminale, associato ad alterazioni specifiche dell'interazione tra megacarioociti e neutrofili. La correzione farmacologica di queste interazioni "cura" la mielofibrosi nell'animale e apre nuove prospettive per lo sviluppo di una terapia efficace nell'uomo.

Reparto Metodologie trasfusionali

Nell'ambito dell'attività di coordinamento che il Reparto svolge in tema di autosufficienza e sicurezza del sangue è proseguito il monitoraggio dell'approvvigionamento e del fabbisogno di emocomponenti nel paese. Inoltre sono stati preparati due programmi di emovigilanza, un aspetto della sicurezza del sangue reso obbligatorio dalla Direttiva 2002/98/CE, per la raccolta dei dati di sorveglianza sulle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (SMITT) e per la notifica degli errori e delle reazioni avverse alla trasfusione (PETRA). Infine sono proseguiti gli studi *in vivo* sulla megacariocitopoiesi e si è definito il ruolo del VEGF sul differenziamento delle cellule dendritiche.

Un aspetto rilevante dell'attività del Dipartimento riguarderà le metodologie trasfusionali, attraverso ricerche innovative nei settori della sicurezza e autosufficienza del sangue, la

promozione dello sviluppo tecnologico, la definizione e l'attivazione di un sistema di emovigilanza nazionale (articolato a livello locale e regionale), il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti (coordinamento interregionale, emanazione di linee-guida, attività di formazione), l'implementazione di un sistema di garanzia di qualità nei servizi trasfusionali (attività di formazione).

Reparto Oncologia medica

Il Reparto ha effettuato durante il 2004 il saggio dell'*Extreme Drug Resistance* su più di 200 casi di carcinomi dell'ovaio e su circa 80 casi di carcinoma della cervice uterina. I risultati ottenuti hanno consentito di determinare il profilo di chemioresistenza in queste due neoplasie e di iniziare uno studio clinico di fase III. Inoltre sono stati effettuati una serie di studi basati sull'impiego in oncologia di TRAIL, di inibitori del proteosoma, di immunotossine e dell'arsenico. Infine è stata studiata l'attività dei fattori trascrizionali PLZF e Ets-1 nell'ematopoiesi normale e neoplastica.

Nell'area oncologica medica si rileva la necessità di promuovere lo sviluppo di terapie oncologiche mirate, sia nel quadro degli attuali trattamenti chemioterapici, sia per quanto concerne lo sviluppo di trattamenti mirati contro alterazioni molecolari oncospecifiche (es. Glivec STI571 per l'inibizione della tirosinchinasi del recettore kit nella leucemia mieloide cronica). Sul primo aspetto, verrà valutata la rilevanza clinica del saggio *in vitro* della "extreme drug resistance" delle cellule neoplastiche, al fine di ottimizzare la scelta tra le diverse opzioni chemioterapiche, inizialmente nel carcinoma dell'ovaio e della mammella. In questi trials multicentrici, il Reparto svolgerà l'attività laboratoristica, interagendo con i diversi Centri oncologici clinici coinvolti nel trial specifico. Sul versante farmacogenomico, verranno proseguite le indagini sulle anomalie funzionali dei recettori dei fattori di crescita (es. IL-3, Flt3 ligando, VEGF) nelle leucemie acute. Inoltre, in base alle risultanze degli studi di microarray oncologici e degli studi di oncoproteomica, verranno sviluppate le terapie anti-neoplastiche mirate contro alterazioni molecolari specifiche dei diversi tipi di tumore (es. tirosinchinasi di recettori di fattori di crescita). Queste indagini di farmacogenomica verranno condotte dapprima *in vitro* e quindi in modelli preclinici *in vivo*.

Reparto Oncologia molecolare

Il Reparto ha effettuato studi molecolari e funzionali sul ruolo dei geni omeotici (HOX) nella regolazione della proliferazione e del differenziamento cellulare, con particolare attenzione a melanomi e leucemie. È stato dimostrato il ruolo oncosoppressivo del fattore di trascrizione PLZF nelle cellule melanocitiche. Inoltre sono stati attivati una serie di progetti paralleli sui microRNA (miR) e sulle cellule staminali embrionali murine.

In questo settore saranno sviluppate ricerche di base, con l'obiettivo principale di contribuire all'analisi dei meccanismi molecolari alla base dell'oncogenesi. Lo studio comprenderà diversi modelli tumorali con particolare attenzione a melanomi e leucemie. Attualmente sono in corso studi molecolari e funzionali sul possibile ruolo di talune famiglie geniche coinvolte nell'embriogenesi e, più in generale, nella regolazione della proliferazione e del differenziamento cellulare, quali per esempio i geni omeotici (HOX). Molto utili in tal senso si sono rivelati i profili di espressione genica analizzati mediante la tecnica del "microarray". Il confronto tra cellule neoplastiche e corrispondenti controparti normali, effettuato mediante analisi comparativa basata su programmi informatici specifici, ha già consentito, e sicuramente

ancora consentirà in futuro, l'identificazione di geni selettivamente modulati nel programma genetico della cellula neoplastica.

In parallelo sono cominciati dei nuovi progetti su una classe di geni identificata di recente, i microRNA (miR), che svolgono un importante ruolo di regolazione dell'espressione genica a livello post-trascrizio-nale. In particolare verranno analizzati l'espressione, la regolazione e la funzione di alcuni microRNA (miR) specifici, implicati in processi di proliferazione e differenziamento cellulare fisiologico e patologico, nonché i loro eventuali geni bersaglio.

Un'altra linea di ricerca consiste nella caratterizzazione del programma genico responsabile della proliferazione e differenziamento di cellule staminali embrionali (cES) murine. Le cES derivano direttamente dalla "Inner Cell Mass" dell'embrione di topo e sono un sistema ideale per comprendere i meccanismi molecolari che controllano il ciclo cellulare mitotico di cellule con caratteristiche tumorigeniche. La capacità delle cES di generare teratocarcinoma, dopo inoculo in un sito ectopico nel topo, è un fenomeno molto peculiare poichè le cES sono geneticamente normali, a differenza della maggior parte cellule neoplastiche la cui crescita sembra essere associata a specifiche lesioni genetiche di oncogeni o geni tumore-soppressore. Questo studio potrebbe essere di primaria importanza nella comprensione dei meccanismi molecolari responsabili della formazione di tumori originati da "cellule staminali tumorali".

DIPARTIMENTO DEL FARMACO

La missione del Dipartimento del Farmaco è centrata sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso dei medicinali utilizzati per curare e prevenire le malattie dell'uomo. Attraverso la ricerca intramurale nei settori più innovativi della farmacologia sperimentale e la collaborazione con i centri più qualificati - nazionali e internazionali - di ricerca di base e clinica vuole potenziare la ricerca traslazionale su nuovi farmaci e terapie innovative.

Il Dipartimento partecipa, con l'attività dei propri esperti, ai lavori di numerosi organismi nazionali e internazionali, tra cui l'Agenzia Italiana del Farmaco e l'EMEA.

Resoconto attività 2004

In accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, il Ministero della Salute, l'Agenzia del Farmaco e le Autorità Sanitarie Regionali, il Dipartimento del Farmaco ha coordinato Progetti di ricerca di grande impatto per la sanità pubblica ed è stato impegnato in numerose attività di controllo:

– *Attività di ricerca*

  Queste le principali attività di ricerca condotte dal Dipartimento:

  - Meccanismi di farmacoresistenza che rendono le cellule tumorali non più suscettibili al trattamento chemioterapico. Il team di lavoro ha effettuato ricerche su terapie innovative di base tecnologica per la diagnosi, cura e prevenzione delle neoplasie e delle patologie dovute ad agenti trasmissibili.
  - Malattie associate all'invecchiamento, ai fattori cellulari di longevità, alla citofarmacologia e alla farmacologia del differenziamento cellulare oltre all'osservazione dell'effetto immunomodulante di proteine virali e farmaci antiretrovirali.
  - Individuazione e valutazione della modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi con particolare riguardo al ruolo degli endocannabinoidi nella regolazione della funzionalità striatale in modelli sperimentali di Corea di Huntington,
  - Identificazione e registrazione di alterazioni indicative di immunotossicità in studi di tossicità di tipo regolatorio.
  - Sintesi di molecole non peptidiche attive sul recettore della nociceptina, nell'ambito della ricerca dedicata all'interpretazione delle basi molecolari, cellulari e fisiopatologiche dei processi di traduzione dei segnali biologici che hanno rilevanza in terapia clinica e nello sviluppo di nuovi farmaci
  - Trattamento farmacologico delle patologie cardiovascolari e oncologiche
  - Coordinamento del Registro Nazionale dei bambini con sindrome da iperattività e deficit di attenzione.
  - Efficacia dei farmaci per il trattamento dei disturbi cognitivi e del comportamento
  - Coordinamento del Progetto Nazionale per la Sorveglianza sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza e il monitoraggio dell'impiego di nuovi farmaci antivirali.
  - Studio della Terapia Antiretrovirale Intermittente

- Progetto Inibitori dell'Integrasi dell'HIV
- Coordinamento Progetto dedicato alla Prevenzione della trasmissione materno-infantile del virus HIV nei paesi in via di sviluppo.
- Coordinamento del Progetto Nazionale per la Formazione del personale delle discoteche ai fini della prevenzione dell'uso tra i giovani di sostanze stupefacenti e psicotrope.
- Studio delle proprietà immunomodulanti delle sostanze d'abuso a uso ricreazionale (exctasy e cannabis) e del ruolo dei disturbi sessuali nell'indurre i giovani all'abuso di sostanze psicotrope.
- Analisi delle nuove sostanze nel *doping* attraverso lo studio dei biomarcatori indiretti di ormoni ricombinanti (eritropoietina e ormone della crescita).
- Sviluppo di nuovi interventi e nuove strategie per il trattamento, lo studio e la terapia della degenerazione miocardica nell'insufficienza cardiaca
- Ricerche avanzate sulla funzione cardiaca e del rimodellamento ventricolare da sovraccarico emodinamico.

Il Dipartimento è stato inoltre impegnato in una partnership internazionale con il National Institute of Health (NIH) nel coordinamento della ricerca intesa ad approfondire le conoscenze nel campo delle terapie oncologiche, cardiovascolari, anti-infettive e neurodegenerative.

– *Attività di controllo*

Il Dipartimento del Farmaco, insieme alle Istituzioni Pubbliche, nazionali e internazionali, ha sviluppato programmi dedicati alla valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici; ha svolto il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sull'uomo per i farmaci di nuova istituzione, è attivo nel settore della farmacovigilanza e della farmacosorveglianza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio. Il Dipartimento ha realizzato accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali allestendo strategie per combatterne la contraffazione e ha coordinato la segnalazione dei difetti e delle reazioni avverse e ha effettuato inoltre controlli ispettivi sull'osservanza delle norme di buona pratica di laboratorio (GLP) e di fabbricazione (GMP).

Provvede inoltre al coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana che, in quanto Ente deputato alla definizione degli standard di qualità dei prodotti medicinali e delle sostanze usate nella loro fabbricazione, è anche punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea.

Con l'Osservatorio su Fumo, Alcool e Droga il Dipartimento si propone di informare i cittadini sui danni relativi all'uso e abuso di tali sostanze per migliorare la conoscenza delle terapie disponibili; provvede alla messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici e svolge studi su qualità della vita e farmacoeconomia.

– *Altre attività*

Nell'anno 2004 il Dipartimento del Farmaco ha organizzato convegni e workshop su temi strategici di sanità pubblica.

Al 1° Congresso del Dipartimento, tenutosi dal 14 al 15 settembre, a cui hanno partecipato importanti rappresentanti della comunità scientifica e della ricerca, si è parlato di vantaggi e limiti della sperimentazione clinica e dei fattori genetici che influenzano la risposta ai farmaci, di stato dell'arte sulle ricerche cardiovascolari innovative, di

"Farmaci, invecchiamento e longevità" oltre che di attualità e prospettive della ricerca sul cancro. Nel *Primo Forum EDCTP* sono stati invitati i maggiori esperti internazionali nella lotta alle malattie della povertà (HIV, TB e malaria) operanti in questo ambito in Africa.
Al Convegno Internazionale sui microbicidi si è discusso di nuove strategie terapeutiche per la prevenzione della trasmissione sessuale da HIV.
Tutela della salute nelle attività sportive e la lotta al *doping*, Tabagismo e SSN, questi gli argomenti di due Convegni Nazionali curati dal Dipartimento che ha anche coordinato il Meeting Internazionale su Farmaci e salute mentale.
Di protezione solare e raggi ultravioletti si è discusso considerando gli effetti dell'esposizione indiscriminata o eccessiva al sole.
In collaborazione con l'Agenzia italiana del Farmaco, AIFA, il Dipartimento ha organizzato un incontro sulla qualità dei medicinali in cui si è parlato di valutazione, dinamica evolutiva della Farmacopea, qualità dei medicinali biologici e biotecnologici.

– *Formazione*
  Durante l'anno una serie di interventi formativi sono stati coordinati dal Dipartimento del Farmaco. Gli argomenti trattati hanno interessato qualità della vita del paziente, outcome necessario per una migliore valutazione di strategie terapeutiche in ambito sperimentale e nella pratica clinica; tossicodipendenze, dalla ricerca a una pratica clinico-diagnostica di qualità; la diagnostica del Nuovo Codice della strada, problemi metodologici e procedurali.

Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e *doping*

Missione:
– studiare e analizzare gli aspetti epidemiologici, sociologici, farmacologici e clinici legati all'uso, abuso e/o misuso di sostanze.

Attività di ricerca:
– studi di farmacocinetica e di farmacodinamica di farmaci e sostanze d'abuso;
– studi di immunofarmacologia e di immunotossicologia.

Attività istituzionali e di controllo:
– vigilanza *doping*;
– controllo farmaci inseriti nelle tabelle sostanze stupefacenti;
– Programma Nazionale di Valutazione Esterna di Qualità delle Droghe nei Capelli (HAIRVEQ);
– Osservatorio su Fumo, Alcool e Droga.

Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali

Missione:
– Caratterizzare i meccanismi di farmaco-resistenza che rendono le cellule tumorali non più suscettibili al trattamento chemioterapico e individuare terapie innovative su base biotecnologica per la diagnosi, cura e prevenzione delle neoplasie e delle patologie dovute ad agenti trasmissibili.

Attività di ricerca:

- caratterizzazione strutturale, funzionale e genica dei meccanismi di azione che influenzano l'efficacia dei farmaci, inclusa l'identificazione di agenti non-tossici capaci di accrescere l'efficacia e il metabolismo di vari composti farmaceutici;
- terapie innovative antitumorali e nei confronti di malattie originate da agenti trasmissibili mediante anticorpi monoclonali ricombinanti e nuovi composti terapeutici in grado di modulare le connessioni citoscheletriche alle proteine di membrana;
- messa a punto e utilizzo di modelli tumore umano-topo SCID per test pre-clinici sulla efficacia di nuovi approcci terapeutici anti-tumorali, incluse immunoterapie adottive;
- studio dei microbicidi come nuova strategia terapeutica per la prevenzione della trasmissione di malattie trasmesse sessualmente e utilizzo del modello uomo-topo SCID.

Attività istituzionali e di controllo:

- valutazione di dossier di prodotti di derivazione immuno/biotecnologia;
- collaborazioni alle ispezioni di siti destinati allo sviluppo di farmaci biotecnologici;
- sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di prodotti di derivazione biotecnologica/cellulare somatica/genica;
- autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali;
- partecipazione a progetti cooperativi italiani ed europei in qualità di membri del comitato scientifico e unità operativa;
- attività brevettuale;
- attività didattiche nell'ambito di corsi universitari e corsi di formazione biotecnologica;
- attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali;
- valutazione, in qualità di esperto, dei profili scientifici e accademici per l'arruolamento e l'inquadramento del personale di ricerca e d'insegnamento in ambito nazionale e internazionale.

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

Missione:

- studiare e valutare la sicurezza dei farmaci;
- contribuire alla diffusione di conoscenze sull'uso corretto dei prodotti medicinali;
- coordinare l'attività di consulenza scientifica del Dipartimento.

Attività di ricerca:

- studio di meccanismi di tossicità in modelli sperimentali non clinici *in vitro* e *in vivo*, tramite indagini sul sistema enzimatico di biotrasformazione metabolica, sul sistema nervoso colinergico e sul sistema immunitario;
- studio di nuovi modelli sperimentali per implementare la predittività del rischio immunotossicologico durante le diverse fasi di sviluppo di un farmaco e del suo processo di valutazione.

Attività istituzionali e di controllo:

- controllo e valutazione ispettiva sulla qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci, in ambito nazionale e internazionale;
- produzione e coordinamento dei pareri su: le sperimentazioni cliniche con farmaci a uso umano che non rientrano nel DPR 21 settembre 1994 n. 754 (pubblicato nella G.U. 19

gennaio 1995, n. 15); l'immissione in commercio di farmaci per uso umano presso il Committee for Proprietary Medical Products ed EMEA secondo le procedure europee e nazionali; i farmaci per la Commissione Permanente della Farmacopea Ufficiale. Le linee guida nazionali ed europee su farmaci. Le prescrizioni di farmaci a carico dell'SSN; l'efficacia dei farmaci dopo la loro registrazione; le reazioni avverse da farmaci dopo la loro registrazione; le autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale; le valutazioni tossicologiche su prodotti fitosanitari;
- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali: SWP (Safety Working Party), gruppo tecnico sulla sicurezza preclinica dei farmaci dell'EMEA; OECD (Organization for Economic Co-Operation and Development): Test Guideline Program for Systemic Acute, Short and Long term toxicity.
- creazione di un sistema informatizzato per la gestione dell'attività regolatoria del Dipartimento.

Reparto Farmacologia dei processi degenerativi e dell'invecchiamento

Missione:
- studiare i meccanismi di citotossicità, invecchiamento e degenerazione delle cellule epiteliali, muscolari e del sistema immune;
- studiare le capacità di agenti chimici, biologici e farmacologici di interferire con i processi di differenziamento, degenerazione cellulare, stress ossidativo e apoptosi.

Attività di ricerca:
- patogenesi delle malattie associate all'invecchiamento;
- studio dei fattori cellulari di longevità;
- stress ossidativo e agenti antiossidanti;
- apoptosi;
- citofarmacologia;
- farmacologia del differenziamento cellulare.

Attività istituzionale e di controllo:
- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali;
- partecipazione al Gruppo di lavoro per la valutazione del rischio delle sostanze chimiche esistenti;
- partecipazione alla Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD).

Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale

Missione:
- identificare e sviluppare nuove strategie terapeutiche per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche;
- valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci in sperimentazione clinica;
- effettuare la sorveglianza post-marketing dei farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche.

Attività di ricerca:
- modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi, con particolare riguardo alle malattie degenerative dello striato (morbo di Parkinson e corea di Huntington) e all'ischemia cerebrale;

- ruolo dei sistemi di trasmissione glutammatergico, dopaminergico e adenosinergico nella funzionalità striatale in condizioni normali e patologiche;
- studio dei meccanismi patogenetici delle malattie neurologiche e psichiatriche al fine di identificare nuovi target per lo sviluppo di strategie terapeutiche.

Attività istituzionali e di controllo:
- parere sull'autorizzazione alla sperimentazione animale;
- parere sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione;
- consulenza tecnico-scientifica per il Ministero della Salute e per l'EMEA;
- valutazione di dossier registrativi relativamente a sicurezza ed efficacia dei farmaci;
- assicurazione di qualità;
- partecipazione alla sottocommissione di Farmacovigilanza della CUF;
- partecipazione al "Pharmacovigilance Working Party" dell'EMEA;
- attività ispettiva per GLP e GMP.

Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus

Missione:
- effettuare la valutazione clinica di farmaci e strategie terapeutiche in studi clinici, di coorte e in progetti di farmacosorveglianza, farmacoeconomia e di valutazione della qualità della vita;
- valutare gli aspetti biologici e la rilevanza clinica della resistenza agli antivirali;
- studiare le interazioni fra virus, trattamento e sistema immunitario e valutare gli approcci di terapia immunologia;
- definire nuove strategie di monitoraggio terapeutico e nuovi marcatori di risposta al trattamento;
- effettuare la valutazione preclinica di nuove sostanze farmacologiche;
- studiare gli aspetti patogenetici, i nuovi bersagli e i modelli animali di interesse terapeutico nelle malattie da virus;
- implementare le strategie di trattamento nei paesi a risorse limitate.

Attività di ricerca:
- valutazione di farmaci e strategie terapeutiche nelle malattie virali: studi *in vitro* e modelli preclinici; definizione di efficacia e sicurezza in studi clinici controllati e di coorte nel nord e nel sud del mondo;
- definizione di linee-guida di terapia antivirale;
- partecipazione a commissioni nazionali (Ministero della Salute) e Internazionali (Comunità Europea, WHO).

Reparto Farmacologia molecolare e cellulare

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

Attività di ricerca:
- sintesi e risoluzione strutturale di nuove molecole bioattive nella farmacologia del dolore, delle neoplasie e della disfunzione miocardia;

- analisi dell'efficacia dei farmaci delucidando le perturbazioni conformazionali del recettore indotte da agonisti, antagonisti e agonisti inversi;
- studi sul ruolo dell'architettura sopramolecolare della membrana plasmatica nel convogliare o smorzare segnali cellulari per individuare nuovi bersagli di effetto farmacologico.

Attività specifiche:
- sintesi di molecole non peptidiche attive sul recettore della nociceptina;
- ruolo dei microdomini di membrana nel signalling della cellula normale e trasformata;
- attività costitutiva dei recettori associati a G proteine e meccanismo d'azione degli agonisti inversi;
- ruolo del signalling adrenergico nella genesi della ipertrofia compensatoria e patologica;
- sintesi di nuovi inibitori delle tirosinchinasi e loro efficacia nel controllo della progressione tumorale;
- oligomerizzazione dei recettori di membrana e amplificazione della risposta farmacologia;
- ruolo delle caveoline nell'import ed export dei lipidi cellulari e nei meccanismi che regolano l'omeostasi delle membrane cellulari.

Attività istituzionali e di controllo:
- accertamento della qualità, efficacia e sicurezza dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione;
- valutazione dei dossier di specialità medicinali da autorizzare con procedura europea di mutuo riconoscimento;
- consulenza sui problemi riguardanti la sintesi organica e la verifica strutturale di composti organici.

Reparto Farmacologia per la salute del bambino e della donna

Missione:
- garantire l'efficacia e la sicurezza dei farmaci di uso pediatrico;
- proporre linee guida per la terapia di malattie del bambino;
- fetal and developmental programming e rischio emergente per patologie dell'adulto;
- farmaci orfani;
- farmacologia dei disturbi cognitivi e del comportamento.

Attività di ricerca:
- Fisiologia, patologia e prevenzione farmacologica degli effetti indotti dallo stress neonatale;
- farmacologia perinatale e dello sviluppo;
- modelli di farmacocinetica;
- regolazione della funzionalità vascolare periferica;
- autacoidi e reattività cardiopolmonare;
- invecchiamento cerebrale;
- fisiopatologia e tossicologia della riproduzione;
- neurofisiologia cerebrale e plasticità sinaptica;
- *imaging* funzionale.

Attività istituzionali e di controllo:
- analisi del rapporto rischio/beneficio in farmacologia;

- linee guida per registrazioni multi stato;
- assessment reports - comma C;
- autorizzazioni per la sperimentazione animale;
- controlli di farmaci in qualità;
- studio di effetti avversi di farmaci;
- partecipazione a comitati di bioetica;
- partecipazione a gruppi di studio su: cancerogenesi (NATO); rumore ambientale (UE); neuropsicofarmacologia (CBG/MEB); inquinamenti da farmaci negli alimenti (ISS, Ministero della Salute); inquinamenti da alghe tossiche (ISS, Regione Sardegna); inquinamenti da metalli pesanti (ISS, Regione Sardegna).

Reparto Farmacologia pre-clinica

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

Attività di ricerca:
- studio dei determinanti biochimici della "vulnerabilità" alla dipendenza di farmaci da abuso e della tolleranza agli effetti di farmaci ansiolitici, anticonvulsivanti e ipnotici;
- espressione genomica comparativa nelle diverse fasi dello scompenso cardiaco sperimentale nel topo;
- effetto della mobilizzazione di cellule staminali indotta da G-CSF sul rimodellamento e sulla funzione ventricolare del topo infartuato;
- partecipazione a studi clinici con farmaci cardiovascolari e psicotropi.

Attività istituzionali e di controllo:
- Commissione dell'Istituto per l'ammissibilità dei nuovi farmaci alla sperimentazione clinica di fase I;
- pareri per l'ammissibilità dei nuovi farmaci sperimentazione clinica di fase I;
- pareri sull'autorizzazione alla sperimentazione animale;
- pareri su efficacia e tollerabilità dei farmaci;
- consulenza interna ed esterna sulle procedure e sulle documentazioni di efficacia e tollerabilità riguardanti l'autorizzazione alla sperimentazione clinica.

Reparto Farmacopea e qualità dei medicinali

Missione:
- svolgere attività di ricerca, valutazione e controllo sulla qualità dei medicinali per uso umano, sia a livello nazionale che nell'ambito delle attività connesse con la Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Farmaci;
- coordinare le attività relative alla propria funzione con il programma annuale di controllo della qualità dei farmaci;

– costituire il riferimento e il supporto logistico per le attività di Farmacopea, nazionali e internazionali.

Attività di ricerca:
– definire nuove strategie per la verifica della qualità dei medicinali e per la gestione dei problemi connessi con la liberalizzazione della produzione delle materie prime;
– sviluppare sistemi analitici combinati e/o complementari per la definizione della qualità delle materie prime;
– sviluppare metodi cromatografici per la separazione di enantiomeri di composti biologicamente attivi contenenti centri chinali;

Attività istituzionali e di controllo:
– attività di segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana: punto nazionale di riferimento per i rapporti con il Segretariato della Farmacopea Europea e per tutte le attività inerenti la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana;
– elaborazione di monografie connessa all'attività del Gruppo di Esperti 10A della Farmacopea Europea;
– partecipazione a studi collaborativi per la definizione di materiali di riferimento della Farmacopea Europea, nell'ambito dell'EDQM;
– coordinamento dell'attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacosorveglianza;
– attività di valutazione e di controllo connessa alla presenza di corpi estranei nelle specialità medicinali e alle reazioni avverse;
– attività di controllo connesse alla Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali (EDQM-OMCL) relativamente ai farmaci chimici per uso umano;
– partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali: Commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana; gruppi di lavoro della Farmacopea Ufficiale Italiana; Commissione di Farmacopea Europea. Segretariati delle Farmacopee Nazionali. Gruppo 10A della Farmacopea Europea. Attività ispettiva GMP.

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

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

Attività di ricerca:
– identificazione, caratterizzazione e valutazione bio-farmacologica di sostanze naturali da piante della Medicina Tradizionale afro-americana;
– determinazione di costituenti attivi in droghe vegetali dello stesso genere ma di specie diversa da quelle indicate in Farmacopea;
– sviluppo di modelli *in vitro* per l'analisi morfologico-ultrastrutturale degli effetti di sostanze naturali con possibile attività farmacologia;
– valutazione di sicurezza dei preparati erboristici;

- sviluppo di metodologie chimiche e microbiologiche per la verifica della qualità e sicurezza dei prodotti cosmetici.

Attività istituzionali e di controllo:
- analisi di revisione dei prodotti cosmetici;
- attività di controllo istituzionale dei farmaci;
- valutazione e controllo di prodotti medicinali a base di droghe vegetali e sostanze naturali, utilizzati nella "medicina alternativa";
- attività di consulenza richieste dall'Autorità Giudiziaria in merito a sostanze naturali in preparazioni erboristiche e medicinali;
- pareri connessi con le procedure di registrazione centralizzata e di Mutuo Riconoscimento in ambito UE;
- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali: Méthodes d'analyse des produits cosmetiques U.E. Bruxelles; Comité de rédaction des méthodes d'analyse U.E. Bruxelles; Commissione permanente per le prescrizioni sui recipienti per gas compressi, liquefatti e disciolti presso il Ministero delle Infrastrutture e Trasporti;
- attività ispettiva GMP;
- assicurazione della qualità per il Dipartimento del Farmaco;
- svolgimento delle attività di coordinamento nella Commissione relativa alle ispezioni GLP per il DL.vo 120.

Reparto Qualità dei farmaci di origine chimica

Missione:
- sviluppare attività di valutazione, controllo e ricerca sulla qualità dei farmaci di origine chimica per uso umano;
- partecipare al programma annuale di farmacosorveglianza.

Attività di ricerca:
- valutazione della qualità dei farmaci di sintesi chimica;
- individuazione di strategie analitiche per combattere la contraffazione dei medicinali;
- studio degli effetti dello stress ossidativo sulla struttura di farmaci peptidici e antinfiammatori impiegati nelle patologie geriatriche;
- studio delle proprietà di stato solido dei farmaci di uso consolidato;
- studio con tecniche spettroscopiche e computazionali dei determinanti molecolari dell'attività biologica di farmaci antinfiammatori non steroidei.

Attività istituzionali e di controllo:
- coordinamento delle attività di controllo connesse alla Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali relativamente ai farmaci chimici per uso umano;
- elaborazione di monografie connessa alla partecipazione ai lavori del Gruppo di Esperti 10B della Farmacopea Europea;
- attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacosorveglianza;
- attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità dei medicinali e alle reazioni avverse;
- coordinamento delle attività connesse alla registrazione dei presidi medico-chirurgici (disinfettanti) e valutazione della parte chimica dei dossier;

– partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali: OMCL network; Gruppo 10/B della Farmacopea Europea (Chimica organica - prodotti di sintesi); Commissione Consultiva per l'Accertamento dei Requisiti Tecnici del Farmaco Veterinario; Commissione Nazionale di Coordinamento degli Uffici in relazione alle attività di cui all'art. 7 del DL.vo 27 gennaio 1992 n. 120 (pubblicato nella G.U. 18 febbraio 1992 n. 40, S.O.).

Reparto Ricerca clinica e farmacologia sperimentale

Missione:

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

Attività di ricerca:

– progettazione di studi clinici multicentrici di importanza strategica;
– gestione delle fasi preliminari della ricerca;
– coordinamento delle attività di monitoraggio;
– gestione degli adempimenti relativi alla farmacovigilanza;
– gestione del flusso dei dati e supporto per il data entry;
– supporto per l'esecuzione di analisi intermedie e finali sui dati.

Attività istituzionali e di controllo:

– gestione delle procedure relative al *Quality Control e Quality Assurance* degli studi clinici;
– sviluppo di progetti nazionali di formazione agli operatori coinvolti nelle sperimentazioni cliniche dei farmaci;
– supporto per l'applicazione degli standard internazionali per la sperimentazione clinica.

DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE ED IMMUNOMEDIATE

Il Dipartimento ha la missione di combattere le malattie infettive e parassitarie da qualunque agente provocate, naturalmente o intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario. Per fare ciò il Dipartimento è organizzato in 15 Reparti, Servizi e Segreterie che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, sono messi a disposizione dell'istituzione, del Ministro della Salute e delle altre Autorità Sanitarie affinché la lotta alle malattie infettive, alle allergie e ai fenomeni autoimmunitari sia sempre più qualificata. Integrali alle attività di ricerca sono le attività di controllo, diagnosi, consulenza e pareri, con particolare riferimento ai controlli di Stato dei vaccini batterici e virali.

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

Resoconto attività 2004

Il Dipartimento ha svolto nel 2004 le attività di ricerca programmate più altre attività connesse alle emergenze infettivologiche e a nuovi piani di ricerca iniziata anche su committenze esterne. Nel complesso, sono proseguiti con successo:

1. gli studi sui vaccini virali e batterici con particolare riguardo al vaccino anti-HIV e anti-tubercolare, anti-Candida;
2. gli studi di patogenesi delle malattie batteriche, virali, micotiche e parassitarie con la scoperta di vari fattori di virulenza nelle singole patologie e la messa a punto di validi modelli animali per detti studi;
3. i meccanismi delle allergie, delle patologie immunomediate e dei relativi interventi terapeutici con particolare riguardo alle malattie cronico-degenerative, anche attraverso idonei modelli sperimentali;
4. ricerca, controllo e consulenza nel settore dei vaccini batterici e virali; nonché delle immunoglobuline dell'antibiotico resistenza e dei disinfettanti con la determinazione dei vari meccanismi genetici alla base di questo fenomeno. Le attività di controllo dei vaccini hanno riguardato più di 500 lotti vaccinali con una particolare rilevanza per i vaccini controllati tramite specifico rapporto con la WHO, mentre per le immunoglobuline più i fattori della coagulazione del sangue più di 480;
5. le attività diagnostiche con i vari Centri di Riferimento per malattie batteriche, virali, per la malaria e la trichinellosi e le altre parassitosi che hanno comportato la messa a punto di metodologie molecolari avanzate nonché approcci alla tipizzazione molecolare di grande impatto nella sanità pubblica;
6. le emergenze naturali tipo SARS e la preparazione agli attacchi bioterroristici che hanno comportato la creazione di specifici gruppi di lavoro, la messa a punto di nuovi metodi

diagnostici e una intensa e continua consulenza per le organizzazioni nazionali e internazionali oltre alla partecipazione con successo ai controlli di qualità internazionale.

Tutte queste attività sono state concretizzate dai nostri ricercatori e tecnici, oltre ai numerosissimi documenti e protocolli tecnici, in più di 300 pubblicazioni, di cui più di 150 su qualificate riviste internazionali molte delle quali con alto impact factor e al top della categoria delle malattie infettive, Microbiologia, Immunologia e Virologia. Inoltre i ricercatori del Dipartimento hanno generato brevetti nell'area dei vaccini e dei diagnostici, alcuni dei quali già opzionati da rilevanti industrie nazionali e internazionali per lo sviluppo dei relativi prodotti

Reparto AIDS

Il Reparto cura lo studio della biologia di HIV, di virus correlati e della patogenesi dell'AIDS, con speciale riguardo alla generazione di vaccini preventivi e terapeutici contro l'AIDS.

Reparto Epatiti virali

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

Reparto Epidemiologia

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

Reparto Immunità antinfettiva

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

Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche

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

Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche

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

Reparto Malattie immunomediate

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

Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali

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

Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale

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

Reparto Malattie virali e vaccini attenuati

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

Reparto Malattie virali e vaccini inattivati

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

Reparto Micosi superficiali e sistemiche

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

Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica)

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

Reparto Prodotti biologici

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

Reparto Vaccini batterici

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

DIPARTIMENTO DI SANITÀ ALIMENTARE E ANIMALE

Il Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale ha l'obiettivo della tutela della salute e del benessere della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza delle produzioni alimentari e alla lotta contro le zoonosi.

Al Dipartimento inoltre sono attribuite competenze che riguardano i seguenti settori:

- Centro di Collaborazione WHO-FAO sulla Sanità Pubblica Veterinaria;
- Coordinamento dell'attività di ricerca degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali;
- Laboratorio Comunitario di Riferimento (LCR);
- Laboratorio Nazionale di riferimento per i residui e contaminanti (LNR);
- Organismo di Riconoscimento dei Laboratori di analisi dei prodotti alimentari (ORL);
- Valutazione dei prodotti immunologici veterinari.
- Il Dipartimento si articola nei seguenti Reparti:
- Alimentazione, nutrizione e salute
- Encefalopatie spongiformi trasmissibili e malattie infettive emergenti degli animali
- Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche e igiene zootecnica
- Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo
- Zoonosi trasmesse da alimenti ed epidemiologia veterinaria

Il Dipartimento svolge i seguenti compiti e funzioni:

- svolge e coordina studi e ricerche scientifiche nei settori di sua competenza;
- fornisce pareri scientifici nel settore della sicurezza alimentare e animale e assistenza tecnica e scientifica nell'applicazione delle normative emesse da organismi internazionali;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e del rapporto rischio-beneficio;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di sistemi di sorveglianza epidemiologica delle zoonosi; raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando, a tal fine, il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli Istituti Zooprofilattici Sperimentali;
- attua programmi e iniziative finalizzate all'identificazione dei rischi emergenti e fornisce consulenza e supporto scientifico nella gestione delle crisi;
- collabora alle attività finalizzate a rendere disponibili informazioni chiare e affidabili in materia di sanità alimentare e animale;
- partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della Comunità per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti, collaborando opera quale Laboratorio Europeo di Riferimento per i residui e i contaminanti negli alimenti;
- opera quale Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di farmaci veterinari e i contaminanti negli alimenti;
- opera quale Organismo di Riconoscimento dei Laboratori (ORL) di analisi dei prodotti alimentari.

Le attività di ricerca, la consulenza e il sostegno tecnico-scientifico svolti dal Dipartimento di Sanità alimentare e animale trattano principalmente problematiche che possono mettere a rischio la sicurezza degli alimenti di origine animale e dei mangimi, con l'intento di prevenire lo sviluppo di malattie infettive trasmesse dagli animali. Le attività di ricerca, consulenza e sostegno tecnico-scientifico svolti dal Dipartimento sono relativi ai seguenti ambiti:

- sanità pubblica veterinaria, con particolare riferimento alla prevenzione e al controllo delle zoonosi e delle malattie infettive emergenti degli animali;
- problematiche che possono avere un impatto diretto o indiretto sulla sicurezza degli alimenti di origine animale e sui mangimi nelle diverse fasi di produzione, trasformazione, distribuzione, commercio e somministrazione (sono comprese in quest'ambito le problematiche relative al farmaco veterinario e al benessere animale);
- prevenzione e controllo delle malattie associate all'eccessiva o errata alimentazione o ad altri fattori alimentari, nonché relativamente a eventuali azioni ritenute necessarie in situazioni di emergenza alimentare.

Il Dipartimento svolge Servizi di consulenze, accertamenti ispettivi, controlli analitici, indagini igienico-sanitarie, programmi di valutazione esterna di qualità.

Resoconto attività 2004

Nell'arco del 2004 il Dipartimento ha svolto attività di ricerca, controllo, consulenza e intervento che hanno interessato i settori di sotto elencati e che saranno proseguite e ampliate nell'anno 2005:

- *Sanità pubblica veterinaria*

  Sono state condotte ricerche sulla patogenesi e la risposta immunitaria di zoonosi oggetto di profilassi di Stato negli animali da reddito, quali la Brucellosi, la Malattia vescicolare del suino e il Carbonchio ematico. Le ricerche su patogenesi, resistenza agli antibiotici e nuove metodologie analitiche come metodo di identificazione e tipizzazione dell'agente patogeno di questa ultima malattia, hanno assunto particolare interesse in considerazione del rischio dell'uso del Bacillus Anthracis a scopo terroristico. Sono stati inoltre condotti studi diagnostico-epidemiologici sull'influenza aviaria e sulle infezioni da coronavirus negli animali da compagnia.

  Nel campo delle zoonosi trasmesse da alimenti sono stati condotti studi sui fattori di virulenza di Escherichia coli (il ceppo O157 e altre varietà di E. coli produttori di verocitotossine patogeni per l'uomo), Salmonella e Campylobacter e sui meccanismi di trasmissione di queste infezioni. Sono stati inoltre messi a punto i metodi diagnostici per identificare la presenza di Norovirus e altri Calicivirus in episodi epidemici nell'uomo e nelle feci di animali che potrebbero svolgere il ruolo di serbatoio naturale.

  Nel settore dell'epidemiologia veterinaria sono state avviate attività di sorveglianza sulle zoonosi trasmesse da alimenti e sulla antibiotico-resistenza in batteri di origine animale.

  Nel campo delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) sono stati portati avanti sia un vasto programma per lo studio dei fattori genetici, patogenetici e biochimici responsabili della sensibilità/resistenza alle TSE sia delle ricerche volte a indagare la suscettibilità genetica allo scrapie delle popolazioni ovicaprine in Italia per ottenere i dati necessari ad avviare delle strategie di profilassi e di controllo di queste patologie.

  Le attività di controllo e parere hanno riguardato i farmaci veterinari, con particolare riferimento ai presidi immunologici, la diagnosi di laboratorio di malattie infettive degli animali, la revisione di analisi per presenza di microrganismi patogeni nei prodotti per l'alimentazione animale. In particolare sono stati eseguiti analisi del gene della proteina prionica degli animali; caratterizzazione dei ceppi di agente delle encefalopatie spongiformi trasmissibili degli animali; controllo analitici di tipo biologico per indagini giudiziarie; controlli dei medicinali veterinari in commercio; controllo di prodotti

diagnostici per la profilassi di Stato di zoonosi; tipizzazione di ceppi batterici:di specie agenti di zoonosi o di interesse veterinario.

– *Sicurezza alimentare*
Sono stati avviati dei progetti di ricerca volti a indagare la sicurezza degli alimenti, sia in termini chimici che biologici, e garantire la salute umana e animale dal rischio correlato alla presenza di residui o contaminanti negli alimenti. In particolare, le ricerche hanno investito l'analisi del rischio correlato alla presenza di residui negli alimenti di origine animale o vegetale, l'analisi del rischio chimico nelle produzioni zootecniche e alimentari, l'analisi del rischio alimentare da contaminanti ambientali, la sorveglianza delle zoonosi trasmesse da alimenti, la qualità alimentare, le patologie umane di origine alimentare.
Sono state condotte ricerche per approfondire le conoscenze ai fini della valutazione del rischio da sostanze a effetto anabolizzante, di sintesi e naturali, di antibiotici, e di xenobiotici a potenziale attività endocrina (interferenti endocrini). In particolare sono stati valutati gli effetti di ingredienti alimentari sulla formazione di precursori steroidei nella specie bovina e studi *in vivo* per la ricerca dei residui marker e matrici target a seguito di trattamenti con sostanze anabolizzanti convenzionali e di nuova generazione, con una valutazione dell'esposizione a rischio di fasce di popolazione vulnerabili, quali i bambini in età prepuberale. Sono stati effettuati studi di farmacocinetica con antibiotici nel latte di capra e derivati e sono stati sviluppati biosensori per la ricerca di residui in alimenti di origine animale.
L'analisi del rischio alimentare da contaminanti ambientali ha riguardato l'identificazione e la valutazione delle vie di accesso di contaminanti organici alla catena alimentare, la definizione dei livelli di contaminazione da PCB, PCDD e PCDF nei molluschi bivalvi provenienti dalle coste di cinque regioni italiane, e da PCB in campioni di carne bovina provenienti da allevamenti interessati all'inquinamento, di origine industriale, di terreni e foraggi.
L'analisi integrata degli aspetti di salute umana e sanità animale ha riguardato le zoonosi trasmesse con gli alimenti e la resistenza agli antimicrobici batterici in batteri di origine animale.
È proseguito inoltre lo studio relativo ai costituenti delle piante aromatiche.
L'attività di consulenza, controllo e comunicazione del rischio viene attuata mediante la partecipazione ad attività regolatorie a livello nazionale e internazionale, nei campi della sicurezza alimentare e dell'analisi del rischio chimico, e lo sviluppo di sistemi per garantire l'affidabilità dei dati analitici nel controllo dei medicinali veterinari e dei residui e contaminanti nella filiera alimentare.

– *Patologie correlate all'alimentazione o ad altri fattori alimentari*
Fra le patologie umane di origine alimentare l'attività di ricerca ha riguardato la malattia celiaca e altre patologie autoimmuni, l'obesità, la patologia aterosclerotica e ischemica cardiaca. Sono state inoltre messe a punto e validate, secondo requisiti internazionali, metodologie analitiche per lo studio dell'Alzheimer.
È stato individuato il meccanismo con cui i peptidi prolamminici inducono citotossicità su cellule tumorali CaCo-2; tale attività è inibita dal peptide "1156". Inoltre alcuni lattobacilli per uso alimentare mostrano una elevata capacità di idrolizzare completamente i peptidi tossici per i celiaci. Sono stati allestiti modelli *in vitro* e *in vivo* che hanno permesso di identificare rapidamente gli acidi grassi coinvolti nella modulazione dei geni della mielina e i segnali molecolari da essi innescati, e gli effetti degli acidi grassi polinsaturi esogeni sulla modulazione dello stress ossidativo nel

cervello in modelli sperimentali e il loro ruolo nella patogenesi di alcune patologie demielinizzanti. Inoltre, in cellule gliali, arricchite in acido cerotico (C26:0), marker biochimico della malattia demielinizzante adrenoleucodistrofia, è stato messo in evidenza come l'alterata composizione di membrana influenzi l'interazione delle sostanze ossidanti dando luogo a un'incrementata produzione di composti che possono avere effetti deleteri sugli oligodendrociti e quindi un ruolo nella patogenesi della malattia.
Sono proseguiti gli studi sull'effetto dello stress ossidativo mediato da LDL ossidante e lipidi ossidati sul processo di differenziamento di preadipociti della linea cellulare murina 3T3.L1 attraverso la valutazione dell'espressione di mRNA e di proteina per fattori di trascrizione coinvolti in tale processo (PPARγ, SREBP1c, Pref-1, CEBPβ,δ,α). Le LDL ossidate hanno mostrato di avere una marcata capacità di inibire il differenziamento, indotto da ormoni, attraverso l'alterazione della espressione dei fattori di trascrizione citati. Sono continuati, in parallelo, gli studi sull'attività antiossidante di biofenoli contenuti nell'olio extra vergine di oliva, componente importante della dieta Mediterranea. È stata evidenziata la capacità di alcuni di essi nell'inibire la ossidazione delle LDL mediata da cellule macrofagiche murine (J774 A.1). In particolare si è dimostrato che queste sostanze svolgono la loro attività protettiva non soltanto attraverso le loro capacità antiossidanti, ma anche mediante un meccanismo di modulazione dell'espressione genica e dell'attività degli enzimi glutatione peros- sidasi e glutatione reduttasi, fondamentali per il mantenimento della equilibrio redox intracellulare.
Sono stati organizzati esercizi di valutazione esterna di qualità per la determinazione di elementi in traccia in fluidi biologici di origine umana (urine) e in fluidi biologici di origine animale (sangue bovino, siero di sangue bovino). In particolare, sono stati eseguiti quattro esercizi di valutazione esterna di qualità per il dosaggio di piombo e cadmio nel sangue, alluminio, rame, zinco e selenio nel siero, arsenico, cobalto, cromo, rame, manganese, nichel, piombo e tallio nelle urine; agli esercizi hanno partecipato in media 75 laboratori, di cui alcuni stranieri (UK, Polonia e Ungheria).
Le attività svolte nel 2004 nell'ambito dei progetti speciali Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) e dell'Organismo responsabile del Riconoscimento dei Laboratori (ORL) preposti al controllo dei prodotti alimentari sono descritte in altra sede ("Progetti speciali").

Reparto Alimentazione, nutrizione e salute

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

Reparto Encefalopatie spongiformi trasmissibili e malattie infettive emergenti degli animali

I compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche sulle Encefalopatie spongiformi trasmissibili e su altre malattie infettive emergenti e riemergenti degli animali, con l'obiettivo di

studiarne l'eziopatogenesi, sviluppare strumenti diagnostici, elaborare possibili strategie di gestione e identificare i rischi per l'uomo. Il Reparto inoltre:

- mette a punto metodi diagnostici per l'identificazione e la caratterizzazione dei diversi agenti eziologici;
- sviluppa modelli animali per la valutazione dei possibili interventi profilattici e terapeutici, anche in riferimento alle eventuali patologie umane.

Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche e igiene zootecnica

I compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche mirate alla profilassi e al controllo delle principali zoonosi negli animali serbatoio, con particolare riferimento alle zoonosi oggetto di profilassi di Stato. A tal fine, il Reparto svolge ricerche sui meccanismi patogenetici che condizionano la malattia e sulla risposta immunitaria dell'ospite vertebrato indotta dall'infezione. Il Reparto inoltre:

- elabora e standardizza metodi diagnostici per l'identificazione dei diversi agenti eziologici secondo le richieste o le indicazioni dei centri di riferimento internazionali, collaborando con i Centri Nazionali di Referenza presso gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali;
- controlla le produzioni degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali destinate alle profilassi di Stato, come previsto dalle relative direttive comunitarie in materia di zoonosi.

Reparto Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo

Il Reparto svolge compiti in materia di analisi del rischio connesso ai trattamenti zootecnici e terapeutici, ai trattamenti illeciti con sostanze chimiche, all'uso di additivi (farmaci veterinari e prodotti di uso veterinario, additivi alimentari e dei mangimi) e ai contaminanti ambientali (metalli pesanti, contaminanti organici) nella filiera di produzione degli alimenti. Le attività di intervento riguardano la farmacovigilanza dei medicinali veterinari e degli alimenti per animali, nonché i residui e contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale. Al Reparto fa capo il Laboratorio Nazionale di Riferimento dei Residui di sostanze farmacologicamente attive e di contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale (DL.vo 4 agosto 1999 n. 336, pubblicato nella G.U. 30 settembre 1999, n. 230) e l'Organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori di analisi dei prodotti alimentari.

Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti ed epidemiologia veterinaria

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

DIPARTIMENTO DI TECNOLOGIE E SALUTE

Il Dipartimento si occupa dello studio, sviluppo, ottimizzazione, applicazione e valutazione, considerando gli esiti e i rischi, di tecnologie e metodi per:

- Radioterapia e diagnosi precoce per i tumori e i processi biologici coinvolti, indagini a livello cellulare molecolare, metodi e tecniche avanzate di misura e di dosimetria.
- Indagini a carattere ultrastrutturale su patogeni e il meccanismo di farmaci, per terapie antitumorali innovative, relativi meccanismi di azione e fenomeni di polifarmaco-resistenza, studi su biofilm microbici.
- Dispositivi medici di tipo cardiovascolare, biomeccanico e riabilitativo, biomateriali; criteri di *technology assessment* e controllo di qualità; certificazione CE. Protezione da agenti fisici.
- Valutazione e controllo dell'esposizione e dei rischi da radiazioni ionizzanti e non ionizzanti di varia origine sulla base metodi avanzati di monitoraggio, rivelazione e dosimetria, di studi epidemiologici e a carattere cellulare e molecolare.
- Valutazione e controllo dei rischi da materiale particolato.
- Predisposizione e uso di tecniche computazionali, di modelli teorici e simulazioni, per la valutazione del rischio e definizione di criteri di sicurezza e per la ricerca.

Resoconto attività 2004

Nell'ambito delle tecnologie riabilitative, l'attività di ricerca ha seguito prevalentemente il progetto guida "Sviluppo di strumenti e metodi innovativi per la valutazione e il recupero della abilità motoria", svolto secondo 4 linee principali: i) controllo neuromotorio del cammino; ii) valutazione del danno motorio; iii) valutazione della disabilità; iv) metodi di riabilitazione motoria basati su biofeedback. La telemedicina, filone di ricerca in crescita, è stata affrontata nell'ambito di due progetti nazionali, studiando modelli per un ridisegno del sistema di erogazione dei servizi sanitari, progettando nuovi apparati per l'erogazione di servizi di teleriabilitazione, ideando procedure per la valutazione di efficacia e affidabilità dei sistemi tecnologici e dei servizi di telemedicina. Si è proseguito con lo sviluppo di metodi e sistemi per l'elettrofisiologia della visione in campo clinico, particolarmente per il monitoraggio della funzione maculare durante termoterapia laser. Attività di consulenza e controllo: accertamento di idoneità dei requisiti strumentali, strutturali e impiantistici dei centri clinici di trapianto di organi.

Nell'ambito della Fisica e nucleare e dei rivelatori avanzati per le applicazioni bio-mediche e ambientali, sono stati effettuati i seguenti studi: *Imaging* molecolare: progetto e costruzione del prototipo di un rivelatore di elevata risoluzione spaziale e alta efficienza per la diagnosi precoce di tumori (mammella, progetto 1%); *imaging* di piccoli animali: definizione del progetto NIH/John's Hopkins per lo studio della diffusione di cellule staminali per la cura dell'infarto e dell'*imaging* di placche aterosclerotiche. Rivelatori per radioattività da mezzo aereo: modifica del sistema HpGe e del sistema di acquisizione dati per i nuovi rivelatori embedded. Definizione contratto con Società servizi aerei. Progetto TOP: Modifica della struttura del primo modulo acceleratore SDTL. Costruzione della linea di fascio verso il bersaglio per produzione di radioisotopi per PET.

Nell'ambito della ricerca sui biomateriali e biosistemi, è proseguita l'attività di realizzazione di un cluster di calcolo parallelo destinato alla simulazione di sistemi biologici. Sono stati

condotti studi sulla struttura e la biofisica di complessi lipide-macromole (liposomi e film di Langmuir) di interesse farmacologico. È proseguita l'attività riguardante esiti e registri di impianti di protesi di anca. Caratterizzazione biomeccanica di tessuto osseo, di scaffold bioceramici per ingegneria dei tessuti e di biomateriali per odontoiatria. Microtomografia e applicazioni laser in odontoiatria.

Per quanto concerne la Bioingegneria Cardiovascolare, è stato portato avanti uno studio dei fenomeni di EMI su dispositivi per l'infusione controllata e continua di farmaci (pompe a infusione e pompe siringa), da parte di terminali mobili appartenenti a diverse tipologie di reti cellulari. È stato inoltre realizzato un modello di tronco umano, di dimensioni e forme realistiche per lo studio dell'interferenza su pacemaker e defibrillatori impiantabili, opportunamente sensorizzato per la simulazione dei ritmi cardiaci, e per la misura dell'attività degli stimolatori e dei gradienti termici indotti sulla punta dell'elettrocatetere. È proseguita l'attività di analisi dei segnali elettrocardiografici di superficie ed endocavitari, la caratterizzazione fluidodinamica e biomeccanica di dispositivi impiantabili cardiovascolari, tramite metodiche avanzate (stereo-PIV, ultrasuoni, pressione acustica), e lo studio della ripopolazione cellulare in camere a flusso, realizzate presso il Reparto. Un'altra attività rilevante è consistita nella certificazione di Tipo dei dispositivi medici impiantabili cardiovascolari in accordo con le direttive CEE.

Nell'ambito degli studi a carattere ultrastrutturale su agenti patogeni, sono state svolte ricerche sui fattori di virulenza di agenti virali e batterici che hanno permesso di individuare e parzialmente caratterizzare il meccanismo di azione di sostanze naturali ad attività antimicrobica attraverso l'utilizzo di tecniche di microscopia elettronica, microbiologiche, immunologiche, biochimiche e di biologia molecolare. Sono stati condotti inoltre studi sulle co-infezioni virali e sono state svolte anche attività di ricerca e controllo riguardanti principalmente la biocompatibilità di dispositivi medici non attivi e ispezioni di prima istanza e di vigilanza per la valutazione del Sistema di Qualità, della sua applicazione e della Struttura Produttiva di Aziende da certificare CE o già certificate.

Nell'ambito degli studi a carattere teorico, computazionale e modellistica, sono state sviluppate le seguenti attività:

- Modelli di sistemi neuronali: Durante il 2004 si sono ottenuti progressi sia nel perfezionamento dei modelli teorici che nella loro realizzazione elettronica. È stato esteso l'ambito di applicabilità di un approccio probabilistico alla descrizione della attività collettiva di neuroni interagenti al caso di popolazioni multiple di neuroni eccitatori e inibitori. Entrambe le caratteristiche sono ora incorporate in microchip neuronali recentemente progettati. È stato inoltre costruito un prototipo per la traduzione tattile di stimoli visivi per ausilio percettivo ai non-vedenti.

- Modelli di dinamica del DNA: Il campo di ricerca è stato quello della propagazione delle bolle di trascrizione lungo la doppia elica del DNA, studiata attraverso simulazioni di dinamica molecolare. Lo studio si è focalizzato sulla relazione tra la sequenza delle basi e le proprietà della propagazione, cercando di estendere studi precedenti dello stesso gruppo sulla stabilità e robustezza delle bolle di trascrizione.

- Analisi di sequenze di DNA: Con riferimento all'analisi 'linguistica' effettuata in precedenza sulle porzioni non codificanti, e alla associata identificazione di 'vocabolari' caratterizzanti in particolare le porzioni introniche, è stato avviato un confronto tra DNA di specie diverse a livello di 'vocabolari'.

- Ottimizzazione dei piani di trattamento in radioterapia: L'attività di ricerca si è basata sullo studio di casi clinici che tipicamente vengono considerati elettivi per l'utilizzo della radioterapia con fasci a intensità modulata (IMRT). In particolare sono state valutate due

patologie: carcinoma prostatico e tumore del tratto rino-faringeo. Lo studio condotto ha prodotto dei risultati di notevole interesse perché sembra fornire delle indicazioni di tipo generale (identificazione di una simmetria nella distribuzione dei risultati del processo di ottimizzazione) sul processo di ottimizzazione per i fasci a intensità modulata.

– Impatto sanitario di rilasci radioattivi derivanti da atti ostili: È stato rielaborato il modello RANA (Radiological Assessment of Nuclear Accident) includendo in esso nuovi isotopi radioattivi di rilievo per il calcolo delle conseguenze di eventi provocati intenzionalmente; ciò in aggiunta a quanto realizzato precedentemente, che prevedeva l'arbitrarietà della sorgente dal punto di vista tecnologico (sorgente non necessariamente associata a un reattore nucleare). E stata inoltre effettuata una analisi del rischio connesso a un evento di dispersione di materiale radioattivo in atmosfera.

Per quanto concerne l'uso di tecnologie ultrastrutturale per studi su fattori di rischio ambientale, sono state effettuate indagini per caratterizzare da un punto di vista chimico-fisico il particolato aerodisperso, inalabile (PM10), per pervenire alla classificazione delle principali componenti del particolato stesso in ambienti urbani. Inoltre, è stato coordinato un programma pilota per il controllo di qualità dei laboratori che effettuano analisi sull'amianto mediante microscopia elettronica a scansione [SEM. Sono state effettuate indagini sul carico polmonare di fibre asbestiformi in animali sentinella (ovini) nell'area di Biancavilla (Sicilia). Sono stati effettuati studi *in vitro* sugli effetti indotti da dosi non citotossiche di particelle di silice su culture macrofagiche.

Per quanto concerne le attività nell'ambito dei metodi ultrastrutturali per studi su Terapie Innovative Antitumorali, sono state condotte ricerche sui meccanismi di azione a livello subcellulare e molecolare di agenti antitumorali di varia natura, di sostanze naturali con possibile attività farmacologica e sui meccanismi alla base del fenomeno della polifarmacoresistenza delle cellule tumorali. I risultati ottenuti su modelli cellulari *in vitro* hanno permesso di chiarire il ruolo delle molecole di trasporto dei farmaci e di individuare alcune sostanze naturali con promettente attività chemiosensibilizzante, efficaci nei confronti dei tumori farmacoresistenti. Nel 2004 sono state prodotte complessivamente 11 pubblicazioni scientifiche su riviste a diffusione internazionali con un Impact Factor totale di 49,476.

Nell'ambito delle attività sulla dosimetria delle radiazioni ionizzanti, sono stati effettuati i seguenti studi:

– Caratterizzazione clinica di rivelatori a diamante CVD commerciali e non idonei per trattamenti altamente conformazionali.
– Avvio di interconfronti dosimetrici fra i Centri di Radioterapia operanti sul territorio nazionale.
– Ottimizzazione della metodica di dosimetria retrospettiva EPR nello smalto dentale di soggetti esposti. Applicazione in studi internazionali di coorte per la valutazione del rischio radiologico.
– Sviluppo della tecnica EPR per l'identificazione di alimenti irradiati contenenti cellulosa.

Per quanto concerne gli effetti sulla salute della radioattività, sono stati completati e pubblicati i risultati principali dello studio caso-controllo sul rischio di tumore polmonare legato all'esposizione a radon nel Lazio e dell'analisi complessiva di 13 studi europei. È stato anche concluso l'interconfronto internazionale sulla misura della radiazione gamma nei materiali da costruzione. È proseguito lo studio del rischio di leucemie infantili da radiazione gamma nelle abitazioni. È stato sviluppato un metodo per valutare la dose gamma indoor, mediante misure outdoor. Stimate le dosi prenatali evitate dopo Chernobyl grazie alle restrizioni alimentari imposte dal Ministro della Sanità.

Nell'ambito delle ricerche sugli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti (biofisica e fisica biomedica), in relazione alla valutazione dei rischi e all'ottimizzazione in campo medico sono

da citare i seguenti studi e risultati: Determinazione del danno sul DNA in colture cellulari *in vitro* esposte a ioni rilevanti nei voli ad alta quota e nelle missioni spaziali, e valutazione dell'effetto di schermature. Valutazione dei danni cellulari da radiazioni di alto e basso LET in sistemi inducibili a differenziamento *in vitro* e in aggregati multicellulari (sferoidi). Efficacia di radiazioni terapeutiche (raggi gamma e ioni) nell'induzione e della riparazione del danno al DNA. Sviluppo di modelli per l'analisi della frammentazione del DNA. Applicazioni della Risonanza Magnetica Nucleare (NMR) allo studio degli effetti di radiazioni a basso e alto LET sul metabolismo di cellule tumorali. Messa a punto di un sistema di microdensitometria ottica per la misura 2D di sistemi dosimetrici FAX. Linee guida e indicazioni per il miglioramento Continuo della Qualità in Radioterapia; problematiche etiche nella sperimentazione clinica in radioterapia. La principale attività consultiva ha incluso: Comitato Consultivo Commissione Europea Programma di ricerca Euratom-Fissione Nucleare (Radioprotezione). Gruppi di studio ISS sull'Assicurazione di Qualità in Radioterapia. Consulenza e Segreteria scientifica all'attività del Comitato Etico dell'ISS. Commissione Nazionale "Grandi Rischi" (Sezione Rischio Nucleare e industriale) presso la Presidenza del Consiglio.

Nell'ambito della protezione dalle radiazioni non ionizzanti sono state svolte attività di ricerca, consulenza e controllo finalizzate alla prevenzione dei rischi da esposizione ai campi elettrici e magnetici, campi elettromagnetici e radiazione ultravioletta. In particolare, vi è stata l'attiva partecipazione a programmi di ricerca nazionali e internazionali volti a valutare i rischi dei campi ELF, delle emissioni dei sistemi di telefonia radiomobile, della radiazione ultravioletta solare in zone a forte depauperamento di ozono. E stato realizzato un sito per la prevenzione del rischio da radiazione UV ed è stata fornita ampia collaborazione alla Lega Italiana alla Lotta ai Tumori nella pubblicazione di una monografia sul rischio cancerogeno dei campi ELF.

È proseguita la tradizionale attività di ricerca di base e applicata nel campo della spettroscopia dielettrica.

È stato dato un contributo di coordinamento alle analisi dei possibili effetti dell'uranio impoverito utilizzato a fini bellici nella regione balcanica.

Per quanto concerne la valutazione di qualità, l'attività ha riguardato prevalentemente la valutazione della qualità dei sistemi di qualità dei fabbricanti di dispositivi medici per la certificazione, nell'ambito dell'applicazione delle direttive europee sui dispositivi medici. Tale attività impegna attualmente quasi totalmente il personale coinvolto, in quanto si svolge sia mediante attività istruttoria che con attività ispettiva sul campo (nell'anno passato 12 ispezioni). Si è anche svolta attività nel campo del *technology assessment* nell'ambito di una convenzione con la regione Molise sovvenzionata dal Ministero della Salute.

Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti e fisica biomedica

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- studi di base sull'efficacia biologica a livello cellulare e molecolare (danno e riparazione del DNA) di fotoni e particelle cariche, elaborazione di modelli di azione, in relazione a radioprotezione e radioterapia;
- individuazione delle caratteristiche biofisiche e radiobiologiche di fasci di radiazioni a fini di sviluppo di radioterapie innovative (in particolare, adroterapia);
- studio di effetti biologici di rilievo per la valutazione del rischio da esposizioni protratte a radiazioni, sia sparsamente che densamente ionizzanti (in particolare nelle condizioni normalmente associate alle condizioni lavorative, mediche e ambientali);
- studi di effetti biologici rilevanti alla valutazione del rischio associato alla radiazione spaziale in voli ad alta quota;

- sviluppo e impiego di modelli cellulari sperimentali e di metodologie analitiche per la valutazione di danni cellulari radioindotti;
- sviluppi di nuove tecnologie nell'uso delle radiazioni a impatto sanitario;
- studi volti all'ottimizzazione dei trattamenti radioterapici tramite il miglioramento delle conoscenze relative alla radiosensibilità cellulare mirata all'individuazione di indicatori predittivi con la RMN;
- sviluppo di metodologie per il miglioramento di qualità nelle tecnologie che applicano radiazioni ionizzanti in medicina;
- studio di problematiche etiche relative alla sperimentazione clinica che fa uso di radiazioni.

Reparto Bioingegneria cardiovascolare

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- sviluppo di sistemi di riconoscimento e classificazione di onde elettrocardiografiche di superficie ed endocavitarie;
- sviluppo di sistemi per conversione atriale, ausili tecnologici per il mappaggio elettrofisiologico e per l'ablazione di radiofrequenza, sistemi di valutazione emodinamica di pazienti con pacemaker innovativ;
- realizzazione di simulatori, misure di immunità elettromagnetica e sicurezza di dispositivi medici impiantabili;
- sviluppo di nuove metodiche per prove *in vitro* delle prestazioni di dispostivi medici, modellizzazione, simulazione e tecniche velocimetriche, rilevamento di malfunzionamenti, valutazione della sicurezza ed efficacia;
- sviluppo di nuova strumentazione per misure di biomeccanica ventricolare durante la cateterizzazione con esperienze *in vivo*.

Reparto Biomateriali e biosistemi

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- studio delle proprietà e ingegnerizzazione delle superfici di biomateriali e di tessuti biologici;
- studio sperimentale e caratterizzazione dei meccanismi di formazione di membrane modello, stabilità e possibile uso come rivestimento di dispositivi impiantabili;
- caratterizzazione di tessuti ricostruiti su biomateriali di supporto;
- valutazione *in vitro* e *in vivo* delle prestazioni di nuovi materiali;
- valutazione tecnologica *in vitro* dei trattamenti laser su biomateriali e dispositivi dentali;
- elaborazione di indici e modelli di valutazione di esito di impianto di protesi di anca, realizzazione di registri regionali e nazionali di impianti ed espianti di protesi di anca.

Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- sviluppo di strumenti e metodi per la valutazione funzionale del sistema neuromuscoloscheletrico e valutazione dell'abilità motoria;
- sviluppo di dispositivi, apparecchiature e metodi di supporto dell'intervento terapeutico basati sul potenziamento neuromuscolare e la sostituzione funzionale;
- sviluppo di sistemi di telemonitoraggio e teleassistenza per telemedicina;

- sviluppo di modelli biomeccanici per lo studio di alterazioni funzionali;
- valutazione degli esiti di interventi terapeutici e riabilitativi, inclusi impianti di endoprotesi (limitatamente agli aspetti strumentali) e trapianto di organi e tessuti di rilievo per il movimento, valutazioni di efficacia dei dispositivi per sostituzione, di ausili funzionali e di prodotti per la telemedicina.

Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti

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

Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- studio e sviluppo di sistemi avanzati per la diagnosi precoce del cancro (mammella, prostata, altro);
- studio e sviluppo di sistemi di accelerazione di particelle per la radioterapia e per la produzione di radioisotopi;
- studio e sviluppo di sistemi per l'analisi *in vivo* di processi fisiologici e patologici;
- studio e sviluppo di sistemi avanzati per la rilevazione della radioattività ambientale;
- sviluppo e studio delle componenti elementari della materia e delle loro interazioni, in supporto ai punti precedenti.

Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali

Il Reparto svolge le seguenti attività:
- studio e impiego di metodologie di indagine ultrastrutturale, morfologica, microanalitica e biofisica per lo studio dei meccanismi di azione a livello cellulare, subcellulare e molecolare di agenti antitumorali di varia natura;
- individuazione delle strutture subcellulari coinvolte nei meccanismi di azione di agenti antitumorali di largo impiego e di sostanze naturali con possibile attività farmacologia;
- studi ultrastrutturali dei meccanismi molecolari alla base della polifarmacoresistenza in oncologia;
- studi ultrastrutturali dell'interazione tra molecole ad azione antineoplastica e membrane modello.

Reparto Modelli di sistemi complessi ed applicazioni alla stima dei rischi

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione dei sistemi di trattamento e stima del rischio radiobiologico (danno agli organi sani);
- valutazione delle conseguenze sulla salute del rilascio di materiale radioattivo (criteri e modelli per la stima dei processi di contaminazione ambientale e delle relative conseguenze sanitarie, anche in rapporto a eventi incidentali e intenzionali);
- studio di modelli e stime di diffusione atmosferica di contaminanti radioattivi;
- studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA;
- studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi;
- criteri e metodi di gestione per la sicurezza dei rifiuti radioattivi.

Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale

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

Reparto Radiazioni non ionizzanti

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

Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute

Il Reparto è considerato di importanza strategica per il Dipartimento, in relazione ai compiti istituzionali e di ricerca nell'ambito dell'SSN. Le attività del Reparto si riferiscono a:
- stima quantitativa del rischio;
- studio delle sorgenti;
- stima dell'impatto sanitario della radioattività artificiale e naturale negli alimenti;

- problematiche sanitarie emergenti nel campo della radioattività (es. uranio impoverito e materiali a rilevante contenuto di radionuclidi naturali (NORM);
- tecniche avanzate di radiochimica (es. determinazione rapida dello 90Sr nel latte materno);
- studio e sviluppo di tecniche di misura per la valutazione, anche retrospettiva, dell'esposizione alla radioattività, anche a supporto di studi epidemiologici.

Reparto Ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali

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

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

Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- *technology assessment* in ambito sanitario e ospedaliero;
- valutazione della qualità delle tecnologie biomediche e della loro gestione;
- supporto all'implementazione della "assicurazione qualità" per l'ISS e per i singoli laboratori di prova;
- attività ispettiva dei sistemi di assicurazione di qualità dei fabbricanti di dispositivi medici ai fini della Certificazione CE;
- valutazione dei sistemi di assicurazione di qualità dei fabbricanti ai fini della sorveglianza del mercato dei dispositivi medici.

CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA, SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE

Il Centro si occupa dell sviluppo e l'applicazione di studi e ricerche epidemiologiche e biostatistiche miranti alla protezione e alla sorveglianza della salute umana e alla valutazione dei servizi sanitari.

Per realizzare la sua missione il Centro opera attraverso l'integrazione di attività di servizio e di ricerca epidemiologica applicata nella sanità pubblica, con speciale attenzione a fornire risposte ai problemi scientifici dell'SSN, del Ministero della Salute, delle Regioni e delle Aziende Sanitarie, contribuendo a integrare i sistemi informativi sanitari e a potenziare la conoscenza epidemiologica, anche attraverso una intensa attività di formazione. I principi ispiratori del Centro sono la centralità della persona umana, la coerenza con le priorità in sanità pubblica, l'autonomia scientifica, la partecipazione gestionale, la cooperazione istituzionale.

Il Centro interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali la WHO (WHO, EURO e HQ) e i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC USA), con l'Unione Europea (DGSANCO, DG Research, Agenzia EMEA, ECDC) e la *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OCSE). Inoltre ha in corso attività di ricerca e cooperazione con alcuni Paesi in Via di Sviluppo.

Il Centro è così articolato:

- Direzione (Segreterie, Servizio Grafica, Servizio Documentazione, Banca campioni biologici, Unità di Bioetica, Unità di Formazione e Comunicazione);
- 9 Reparti (Epidemiologia Clinica e linee guida, Epidemiologia dei tumori, Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari, Epidemiologia delle malattie infettive, Epidemiologia genetica, Farmacoepidemiologia, Salute della donna e dell'età evolutiva, Salute della popolazione e suoi determinanti, Salute mentale); Ufficio di Statistica

Resoconto attività 2004

I risultati dell'attività svolta nel 2004 sono stati riportati per i grandi temi:

- *Donna e bambino*

  La sorveglianza sull'Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG), conferma la costante riduzione del ricorso all'IVG da parte delle cittadine italiane e il contributo sempre più emergente delle cittadine straniere la cui presenza va crescendo e il cui rischio di ricorso all'aborto è tre volte superiore a quello delle italiane (30/1000 vs 9/1000).

  Si è concluso uno studio multicentrico sulla efficacia e sicurezza delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA). Si è partecipato all'elaborazione di linee guida sulle procedure e sulle tecniche di PMA secondo l'art. 7 della Legge n. 40 del 19 febbraio 2004 "Norme in materia di PMA". Sempre ai termini della suddetta legge, è stato predisposto il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni e dei nati da PMA.

  Con l'ultima indagine sul percorso nascita, condotta anche alla luce del Progetto Obiettivo Materno Infantile (POMI), si è completato il quadro epidemiologico e individuate le aree di ulteriore indagine e intervento: elevato numero di ecografie in gravidanza ed eccesso, soprattutto al Sud, di tagli cesarei, necessità di ulteriore sostegno alla promozione dell'allattamento al seno. Sono stati messi a punto, prodotti e distribuiti

materiali educativi (opuscoli, locandine e adesivi oltre a uno spot televisivo) sull'allattamento al seno e sono stati messi a punto (con relativo addestramento di personale delle ASL e di AO) modelli operativi di promozione dell'allattamento al seno con il corredo di sistema di valutazione. Sono stati realizzati corsi di formazione di formatrici secondo il modello WHO-UNICEF, in collaborazione con la Federazione Nazionale dei Collegi delle Ostetriche, rivolti alle coordinatrici didattiche e docenti dei corsi di laurea ostetrica.

– *Malattie Infettive*

In Italia nel 2003 è stato avviato il Piano di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita. Il CNESPS fornisce supporto all'attuazione del Piano con un'attività di monitoraggio continua della proporzione di bambini vaccinati e con lo studio di modelli matematici che valutano gli effetti di diversi livelli di coperture raggiunte. Per documentare la gravità del morbillo e il suo impatto sul sistema sanitario in termini di costi, durante il 2004 il CNESPS ha svolto una revisione della banca dati delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) del 2002, fornita dal Ministero della Salute. Sono stati documentati circa 3.100 ricoveri attribuibili al morbillo, di cui 391 complicati da polmonite e 81 da encefalite. Il costo totale attribuibile ai ricoveri per morbillo è stato di circa 5.000.000 di euro.

Il CNESPS gestisce otto diversi sistemi di sorveglianza di malattie infettive a copertura nazionale con rilevanza internazionale (influenza, infezioni da VTEC, infezioni da salmonella e altri batteri enteropatogeni, infezioni invasive da *Haemophilus influenzae*, legionellosi, meningiti batteriche, sorveglianza pediatri sentinella-SPES, sorveglianza della resistenza agli antimicrobici ARISS).

Tra i risultati più significativi emersi durante il 2004 vi sono quelli relativi alla sorveglianza delle meningiti batteriche e della legionellosi. Per quanto riguarda le meningiti, i dati relativi alle forme da meningococco evidenziano un progressivo incremento dei casi attribuibili a gruppo C, passati dal 25% nel 2001, al 58% nel 2004. Riguardo alla legionellosi, il numero di casi notificati all'ISS è andato aumentando considerevolmente, passando dai 100 casi l'anno circa degli anni '90, a 617 rispettivamente nel 2003. Permane, tuttavia, una grande disomogeneità nel numero di casi notificati annualmente dalle singole regioni italiane e non è chiaro se queste disparità siano il risultato di reali differenze nella distribuzione della malattia in Italia o se siano attribuibili a diverse attitudini di diagnosi e notifica. Per stimare l'entità della sottonotifica a livello regionale e nazionale è stato quindi avviato uno studio basato sul metodo cattura-ricattura, che confronta le notifiche di legionellosi presenti in ISS con le SDO presenti nelle regioni.

Per potenziare la sorveglianza delle malattie infettive, è stato progettato un sistema di sorveglianza basato sui sistemi informativi dei laboratori di microbiologia (Micronet) che entrerà in funzione nel corso del 2005. Per migliorare la tempestività e la accettabilità del sistema di notifica nazionale delle malattie infettive è stato invece messo a punto, in collaborazione con la regione Valle d'Aosta, un prototipo di sistema di segnalazione/notifica attraverso interfaccia web, chiamato SIMIWEB. Il sistema sarà sperimentato nel corso del 2005.

Durante il 2004 sono state inoltre svolte indagini di campo di epidemie (Botulino in Molise, Epatite A in Campania), e il personale del CNESPS ha partecipato all'indagine sulla mortalità nella regione del Darfur in Sudan, coordinata dalla WHO.

Infine, il CNESPS svolge attività di ricerca in Uganda, dove nel corso del 2004 si sono conclusi i seguenti studi: a) descrizione della frequenza e dell'andamento delle principali

malattie nel Distretto di Gulu nel Nord Uganda, attraverso l'analisi delle cartelle cliniche dei 182.115 pazienti ammessi presso l'ospedale Lacor dal 1992 al 2003, che mette in evidenza che le interazioni tra guerra, situazione socio-economica, carestia, epidemie e crisi umanitaria determinano "il profilo delle malattie della povertà"; b) valutazione dell'uso dei dati di prevalenza dell'HIV-1 derivati dal programma di prevenzione della trasmissione verticale ai fini della sorveglianza dell'HIV in Nord Uganda; c) analisi dei fattori che influenzano l'accettazione del test per l'HIV tra le donne in stato di gravidanza.

– *Malattie del fegato*
Nel corso del 2004 è proseguita l'attività di Sorveglianza delle Epatiti Acute Virali (SEIEVA). Il numero delle AUSL che attualmente aderiscono coprono il 60% della popolazione italiana. È stata analizzata l'associazione tra trattamenti di bellezza ed epatite B e C. La rasatura dal barbiere e il tatuaggio sono risultati fattori di rischio per l'epatite a trasmissione parenterale e oltre il 10% delle infezioni sono attribuibili a queste esposizioni.
Si è concluso lo studio nazionale sull'immunogenicità a lungo termine sulla vaccinazione anti-epatite B. Sono stati studiati 1732 ragazzi e giovani adulti. È emerso che a distanza di oltre 10 anni dal ciclo di vaccinazione primaria, effettuato con vaccini monovalenti, meno del 4% dei soggetti risulta non avere memoria immunitaria. Poiché questi soggetti non hanno risposto a una ulteriore vaccinazione è probabile che essi siano non-responders.
Si è concluso lo studio sull'evoluzione dell'infezione acuta da virus C dell'epatite. I risultati mostrano un ruolo fondamentale della risposta cellulomediata nella risoluzione dell'infezione.
Infine sono stati analizzati i dati relativi allo studio di popolazione sull'epatopatie in un area del mediterraneo. Per questo studio sono stati reclutati 1.645 soggetti scelti con procedura casuale e sistematica da una popolazione di 10.600 abitanti di una cittadina nella provincia di Reggio Calabria Il 12.7% dei soggetti esaminati presentava una ipertransaminasemia persistente. Tale anormalità è dovuta per il 45.6% all'alcol, per il 18.6% al virus C dell'epatite, per l'1% al virus B. Il 24% di questi soggetti con transaminasi alterate avevano un NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). Quest'ultimo dato è di particolare interesse in quanto non esistevano informazioni precedenti su tale patologia in area mediterranea.

– *Intossicazioni acute*
Sono state descritte le principali cause di intossicazione nei bambini sulla base dei dati raccolti dal Centro Antiveleni di Milano; è stato avviato in collaborazione con il NIOSH (SENSOR-pesticides program) un sistema di sorveglianza delle intossicazioni acute da antiparassitari e un'indagine pilota sullo stato di salute degli agricoltori e sulle modalità di utilizzo di prodotti fitosanitari. È stata effettuata una prima caratterizzazione a livello nazionale del fenomeno delle intossicazioni acute da antiparassitari di uso agricolo. È stato avviato uno studio di monitoraggio biologico e ambientale per valutare i livelli di esposizione a esteri organofosforici in lavoratori agricoli e contribuire alla definizione di modelli cinetici di assorbimento ed escrezione.

– *Studi sui gemelli*
Gli studi condotti nell'ambito del Registro Nazionale Gemelli (www.gemelli.iss.it) hanno dimostrato che l'ereditabilità della celiachia è del 57%, della sclerosi multipla del 48% e che l'asma e la rinite allergica condividono circa il 60% degli stessi fattori genetici. I risultati a medio termine del progetto europeo GenomEUtwin (Analisi genomica di coorti

di gemelli e di popolazioni Europee per identificare geni di suscettibilità a malattie comuni) hanno indicato che il peso della componente genetica sull'indice di massa corporea è di circa l'80%; sono stati avviati i primi studi di linkage per individuare i geni coinvolti nell'espressione di questo fenotipo.
Nel 2004 il CNESPS ha avviato lo studio GEHA (*Genetics of Healthy Aging*) che, nell'ambito dell'arruolamento di circa 3000 coppie di fratelli ultranovantenni in dieci paesi europei, vede l'RNG impegnato nell'identificazione di 50 coppie di gemelli nonagenari per individuare e comprendere i meccanismi genetici coinvolti nei processi d'invecchiamento e i fattori che determinano una vecchiaia lunga e in buone condizioni psicofisiche.

– *Anziani*
È stato completato lo studio Quadri realizzato da quasi tutte le regioni italiane con il coordinamento del CNESPS per evidenziare non solo la qualità dell'assistenza alle persone con diabete, percepita dal punto di vista del malato, ma anche la qualità e regolarità del follow-up clinico e biologico di queste persone e, infine, l'adeguatezza delle informazioni che vengono proposte per migliorare la qualità di vita ed evitare le complicazioni più frequenti. Presentato negli ultimi mesi del 2003, lo studio si è realizzato nel 2004. Nonostante il buon livello di accessibilità all'assistenza dei centri diabetologici e dei medici di medicina generale, molti pazienti non compiono regolarmente i test e gli esami necessari per prevenire le complicazioni della malattia.
Si aggiunge poi il fatto che molti pazienti adottano comportamenti dannosi, quali fumo di sigaretta e abitudini sedentarie, solo in parte spiegabili con la mancanza di informazioni adeguate da parte degli operatori sanitari. Infine una percentuale importante dei pazienti studiati non riceve un trattamento ottimale per alcune patologie, come ipertensione e ipercolesteloremia, che rappresentano un rischio di complicazioni e una minaccia per la loro qualità di vita.
È stata finalizzata la creazione di una banca dati relativa a tutte le fasi del progetto sull'invecchiamento che ha seguito la coorte storica ILSA (Italian Longitudinal Study on Ageing) e avviata a conclusione la fase longitudinale del progetto epidemiologico IPREA-Alzheimer (*Italian Project on Epidemiology of Alzheimer Disease*). Sono state avviate a conclusione le attività relative al progetto ULISSE per la valutazione della qualità dell'assistenza dell'anziano fragile e che nel corso del 2005 produrranno una banca dati nazionale gestita dall'ISS relativa al monitoraggio della qualità dell'assistenza prestata nelle differenti strutture sanitarie italiani (ospedali, RSA, ADI). È stata avviata la *joint research* ISS/NIH/CNR su coorti italiane e statunitensi per lo studio delle relazioni tra diabete e osteoporosi nell'anziano fragile.

– *Conseguenze sulla salute degli eventi climatici estremi*
Sono proseguiti gli approfondimenti metodologici e le applicazioni operative riguardanti le conseguenze sulla salute degli eventi climatici estremi. In collaborazione con la WHO e l'Agenzia Europea per l'Ambiente, si è contribuito alla stesura del documento *Extreme Weather Events and Public Health Responses*, approvato dai Ministri della Salute e dell'Ambiente della Regione Europea della WHO nella IV Conferenza Europea Ministeriale su Ambiente e Salute (Budapest, fine giugno 2004). Durante l'estate 2004 è stata condotta la II indagine epidemiologica rapida sulla mortalità estiva, che si è avvalsa della collaborazione di varie istituzioni: le Anagrafi Comunali, la Protezione Civile, la ASL RM/E, l'Ufficio Centrale per l'Ecologia Agraria; anche se la situazione meteorologica dell'estate 2004 non è stata emergenziale, si è fornita una riposta pronta e su base scientifica a un'esigenza di informazione in Sanità Pubblica. Si è contribuito a

sviluppare, nell'ambito di un Gruppo di Lavoro istituito dal Ministero della Salute, Linee Guida per preparare Piani di sorveglianza e risposta verso gli effetti sulla salute delle ondate di calore, messe a disposizione delle autonomie locali. È stata coordinata la sperimentazione in quattro Città (Milano, Torino, Genova e Roma, in cui nel 2003 si erano registrati i maggiori eccessi di mortalità) di una rete per l'assistenza socio-sanitaria degli anziani fragili durante il periodo estivo.

– *Tumori*
  In collaborazione con i registri tumori Italiani stanno per essere pubblicati i dati sulla sopravvivenza per tumore in Italia per i casi diagnosticati nel 2002. Lo studio, denominato ITACARE-4, rappresenta uno studio pilota per il progetto EUROCARE a livello Europeo. Nel corso del 2005 saranno pubblicati i primi risultati del progetto CONCORD che espande la comparazione della sopravvivenza per tumori nel mondo. Stime e proiezioni di incidenza e prevalenza per i principali tumori saranno disponibili a livello regionale nel sito "I tumori in Italia".
  È stata analizzata l'associazione tra tumore delle prostata ed esposizioni ad antiparassitari in ambito agricolo.
  È stato concluso lo studio condotto in collaborazione con la IARC per valutare il rischio di mortalità per patologia tumorale nell'industria della carta.
  In relazione ai rischi sanitari per il personale militare impegnato in azioni all'estero sono stati iniziati due studi. Il primo, Progetto SIGNUM, si propone una campagna di misura di parametri biologici per il contingente di militari impegnati in Iraq. Il secondo progetto si propone di istituire un registro dei tumori tra il personale militare delle Forze Armate Italiane al fine di avere una base informativa valida per una valutazione dei rischi da esposizione da uranio impoverito per i militari impiegati in azioni nei Balcani.

– *Cuore*
  È stata presentata la carta del rischio e il punteggio individuale per la valutazione a 10 anni del rischio cardiovascolare globale assoluto. È stato realizzato e reso disponibile a tutti i medici un programma per la valutazione del rischio cardiovascolare (cuore.exe) sul sito web del progetto CUORE (www.cuore.iss.it).
  È stato implementato il registro nazionale del by-pass aorto-coronarico per la valutazione degli esiti degli interventi e sono stati raccolti i dati in 81 centri italiani di cardiochirurgia (http://bpac.iss.it).
  È stato pubblicato il 2° Atlante delle malattie cardiovascolari che raccoglie i risultati del registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari, del registro nazionale degli esiti degli interventi chirurgici per by-pass aorto-coronarico, della distribuzione dei fattori di rischio e della frequenza delle condizioni a rischio nelle regioni italiane. L'ultimo capitolo è dedicato alla carta del rischio.
  Sono stati avviati due progetti EUROCISS (*European Cardiovascular Indicators Surveillance Set*) ed EUPHORIC (*European Public Health Outcome Research and Indicators Collection*) finanziati nell'ambito dell'*Health Monitoring Programme* dell'Unione Europea e coordinati dall'ISS.

– *Salute mentale*
  Sono stati messi a punto e validati due diversi strumenti (HoNOS-Roma e SAVE) per la valutazione degli esiti nella routine dei Servizi di Salute Mentale e sono stati messi a punto e validati degli strumenti di valutazione della soddisfazione di pazienti e familiari, che sono stati applicati in numerosi contesti.

Sono stati pubblicati i primi risultati dello studio PROGRES relativo a tutte le strutture residenziali psichiatriche italiane, che ha riguardato 1.370 strutture e 15.943 pazienti in esse ospitati, da cui è risultata una presenza di queste strutture superiore all'attesa, ma con grande variabilità territoriale e scarsa attenzione alla dimissione degli ospiti.
Sono stati divulgati i risultati di uno studio controllato randomizzato su uno specifico intervento riabilitativo, che sembra confermare l'efficacia dell'approccio, e i risultati di uno studio controllato sull'esito a lungo termine di un programma di trattamento integrato farmacologico e psicosociale del disturbo di panico.

– *Farmaci*
È stato pubblicato il 4° Rapporto Nazionale dell'Osservatorio sull'impiego dei medicinali (OsMed) che fotografa il consumo dei farmaci in Italia, la sua variabilità regionale e il suo andamento negli anni. Le informazioni pubblicate regolarmente dall'OsMed costituiscono uno strumento fondamentale per la pianificazione sanitaria in questo settore che vede l'uso dei farmaci in continua crescita (+ 25% negli ultimi 5 anni).
L'uso esteso delle Terapie non Convenzionali (oltre il 15% della popolazione italiana) ha fatto emergere la necessità di valutare la sicurezza nell'uso di queste terapie, in particolare nel settore delle Erbe Medicinali. In uno studio sulle reazioni avverse legate all'uso di erbe medicinali, basato su segnalazioni spontanee, si è osservato come queste riguardino reazioni talvolta molto gravi (per il 65% hanno comportato la ospedalizzazione, per il 10% hanno comportato un pericolo di vita) e che coinvolgono spesso bambini, donne in gravidanza e anziani, soggetti cioè particolarmente sensibili al falso messaggio che "naturale" sia sinonimo di sicuro.
La conclusione del progetto CRONOS, finalizzato alla valutazione dell'uso dei farmaci inibitori delle colinesterasi nella Demenza di Alzheimer. ha fatto emergere la necessità di sviluppare approcci terapeutici non farmacologici e riabilitativi e la necessità di potenziare una rete dei servizi, che possa consentire una piena integrazione tra offerta sanitaria e supporto sociale ai malati e alle loro famiglie. A questo scopo, sono state attivate una serie di iniziative, anche di formazione degli operatori, tese al consolidamento della rete delle oltre 500 Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) attivate nell'ambito del progetto CRONOS.

– *Alcol: monitoraggio epidemiologico, network europei e servizi al cittadino*
Si è concluso il Progetto EU PHEPA (Primary Health Prevention on Alcohol) dell'Health Monitoring Programme per l'identificazione di una strategia europea di identificazione precoce dell'abuso alcolico in strutture di Medicina Generale che ha prodotto linee guida cliniche specifiche insieme a un programma di formazione specifico per i professionisti sanitari e una strategia europea che verrà promossa attraverso i Ministri della Salute degli Stati Membri EU.
Il Progetto EU "Alcohol Policymaking in the Context of a Larger Europe: Bridging The Gap" ha definito nel corso del 2004 le strategie di alcohol policy comunitarie da sottoporre alla Commissione Europea. È partito il Progetto ELSA "Enforcement of National Laws and Sel-regulation on Advertidsing and marketing of Alcohol" che crea un network dedicato al monitoraggio delle modalità di marketing delle bevande alcoliche ai giovani finalizzato alla valutazione dell'implementazione della Raccomandazione del Consiglio d'Europa sul bere di giovani e adolescenti.
Sono in fase di completamento i progetti finanziati dalla Presidenza del Consiglio tra cui quelli del Progetto PRISMA i cui risultati contribuiranno alla implementazione di attività di prevenzione e promozione della salute già acquisiti nella programmazione di numerose Regioni e dal futuro Piano Nazionale Alcol e Salute coordinato dal Centro di Controllo

delle Malattie del Ministero della Salute. I risultati delle attività periodiche di monitoraggio epidemiologico alcol-correlato attuate dall'Osservatorio Nazionale Alcol-CNESPS-OssFAD (www.ossfad.iss.it) sono state incluse nella Relazione al Parlamento del Ministro della Salute (Legge 125/2001) e incorporate nell'ambito dell'European Information System on Alcohol del WHO e dell'Alcohol Control Database (http://data.euro.who.int/alcohol) di cui l'Osservatorio Nazionale Alcol è provider e manager su incarico dell'Ufficio Regionale WHO di Copenaghen. Dal 2004 il Telefono Verde Alcol 800 63 2000 viene svolto dall'Osservatorio Nazionale Alcol su mandato del Ministero della Salute.

– *Indicatori di salute*
Nel 2004 si è concluso il progetto SINDIS con una giornata di studio e una pubblicazione estesa dei risultati conseguiti e finalizzato all'identificazione di un sistema di indicatori per il monitoraggio della salute degli italiani.Inoltre è stata completata l'analisi del primo Studio Pilota di Health Examination Survey nel nostro Paese, con la verifica di una raccolta di informazioni tramite interviste e esame dello stato di salute degli intervistati. Si è concluso il Progetto ECHI 2- European Community Health Indicators con la definizione della short list di indicatori comunitari da adottare per il monitoraggio dello stato di saluto e con la creazione del primo network europeo tra i principali Public Health Institutes, WHO, OCSE, Eurostat, Commissione Europea per la produzione del Sistema di Monitoraggio e di Survey Europei basato sugli indicatori adottati. Il nuovo network formale, denominato ECHIM e nel quale il CNESPS rappresenta l'Italia, svolge attività di Segretariato del Public Health Programme - Working Party 7 - Health Indicators e promuove il lancio del portale europeo Eu Public Health Information and Knowledge System. L'ISS, su mandato della Commissione Europea ha il compito specifico di verificare e valutare il livello di implementabilità degli indicatori ECHI1 e 2 nei 25 Stati Membri sulla base dell'esperienza italiana SINDIS.

– *Altre attività*
Nel 2004 è proseguita l'attività di formazione di epidemiologi nel programma biennale Profea con l'addestramento di ulteriori 8 candidati delle Regioni italiane.
Si sono concluse le linee guida relative alla protesi d'anca e al carcinoma ovarico, mentre sono iniziate quelle relative alla schizofrenia, diagnosi e trattamento dell'ernia del disco e riabilitazione del paziente cardiologico.
I prodotti relativi alle linee guida e altre attività del programma sono stati diffusi attraverso l'apposito sito web pnlg.it. Questo sito è servito anche per la diffusione per la newsletter settimanale
Sono state svolte analisi ed elaborazioni di dati di mortalità per fornire risposte a quesiti di Sanità Pubblica posti da strutture dell'SSN, Enti di Ricerca e Università, nonché a interrogazioni parlamentari o richieste del Governo.
È stato completato lo studio di record-linkage tra fonti diverse riguardante le Malattie da Prione, che ha contribuito a dare un quadro aggiornato della diffusione di tali patologie (la più conosciuta delle quali è la Malattia di Creutzfeldt-Jakob) in Italia.
Sono state effettuate le revisioni critiche circa gli aspetti di competenza epidemiologica per 30 procedure regolatorie su vaccini e farmaci per conto del Ministero della Salute.

Reparto Epidemiologia clinica e linee guida

Il Reparto sviluppa studi e attività di formazione e di sorveglianza volte a favorire il progresso delle conoscenze in medicina e la diffusione della buona pratica clinica e preventiva. Le attività riguardano la conduzione di studi clinico-epidemiologici, di trial terapeutici e preventivi e il coordinamento di studi multicentrici. In particolare il Reparto si occupa di:

- studi epidemiologici sulle malattie del fegato, di origine virale e non, di alcuni tipi di tumori e malattie croniche;
- trasferimento delle conoscenze epidemiologiche nella medicina di base attraverso l'intensa collaborazione con le associazioni mediche di categoria;
- formulazione e divulgazione di linee guida basate sull'*Evidence Based Medicine* ed *Evidence Based Prevention*, quali strumenti di sintesi necessari a indirizzare le decisioni e i comportamenti degli operatori relativamente alla qualità dell'assistenza;
- gestione di sistemi di sorveglianza problem oriented su alcune patologie di pertinenza;
- formazione in epidemiologia di base e clinica e in metodologia delle revisioni sistematiche;
- aspetti etici della ricerca clinica ed epidemiologica.

Competenze sviluppate

- Esperienza specifica nella prevenzione e nell'epidemiologia clinica delle malattie del fegato da virus e metaboliche.
- Studio di focolai epidemici da virus epatitici con tecniche di biologia molecolare.
- Elaborazioni di revisioni sistematiche, linee guida e organizzazione di conferenze di consenso.
- Progettazione e conduzione di trial clinici.
- Esperienza didattica in Epidemiologia generale ed epidemiologia clinica.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

- Sorveglianza e prevenzione delle epatiti virali acute (sistema SEIEVA).
- Studio della risposta immunitaria all'infezione da HCV.
- Efficacia e immunogenicità a lungo termine della vaccinazione anti-epatite B.
- Revisioni sistematiche e linee guida.
- Studio di epidemie nosocomiali da virus epatitici
- Ruolo dei trattamenti estetici nella diffusione del virus B e C.
- Fattibilità della vaccinazione nella prevenzione secondaria di casi di epatite A.
- Definizione dei predittori di cronicizzazione dell'infezione da HCV e ottimizzazione dell'intervento terapeutico durante la fase acuta.
- Definizione della necessità o meno di un richiamo dopo dieci anni dal ciclo vaccinale di base.
- Revisione sistematica sull'efficacia delle immunoglobuline nella prevenzione dell'epatite A.
- Ruolo della vitamina C nella prevenzione della cataratta senile.
- Revisione sistematica sulla Protesi d'anca: affidabilità dell'impianto.
- Documento d'indirizzo sulla diagnosi e terapia del carcinoma ovario.
- Implementazione delle strategie di controllo e prevenzione delle infezioni iatrogene da virus patitici.

Reparto Epidemiologia dei tumori

Il Reparto si occupa del coordinamento di studi nazionali e internazionali, della conduzione di studi descrittivi e analitici, della prevenzione secondaria (screening).

L'area è strutturata in diverse linee tematiche principali:

- modelli statistici per lo studio della diffusione dei tumori e del relativo carico sanitario; studio di diversi indicatori: incidenza, prevalenza, mortalità, sopravvivenza;
- studi nazionali e internazionali di sopravvivenza dei tumori su base di popolazione in collaborazione con associazioni e network di Registri Tumori;
- valutazione degli esiti di terapie su campioni di casi dei Registri Tumori italiani;
- studi su rischi da esposizione a potenziali oncogeni ambientali;
- studi eziologici, retrospettivi e prospettici su lunga esposizione a radiazioni ionizzanti a basse dosi e tumori: il caso del personale aereonavigante;
- prevenzione secondaria (screening): rassegna delle attività di screening organizzate sul territorio nazionale, valutazione di screening oncologici di tipo opportunistico;
- divulgazione delle conoscenze: gestione del sito "I Tumori in Italia"(sito www.tumori.net/it) per la divulgazione di informazione sui tumori e sulla distribuzione regionale dei principali indicatori epidemiologici.

Essenziale è il collegamento e la collaborazione con Istituti di ricerca, Università, Registri Tumori, ASL, associazioni scientifiche, associazioni di pazienti, in particolare con la Divisione di Epidemiologia dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano, con cui si condividono obiettivi e responsabilità nei progetti, nell'ambito di una specifica convenzione stipulata tra i due Istituti.

Competenze sviluppate

Specifiche competenze sviluppate dal Reparto in diversi anni di attività riguardano:

- sistemi informativi sanitari;
- epidemiologia dei tumori;
- metodi statistici e demografici per lo studio della diffusione delle malattie croniche, metodi per lo studio della sopravvivenza dei malati;
- conduzione di progetti e network internazionali.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

- Studi di sopravvivenza per tumori su base di popolazione. Lo studio ITACARE-4 promuove l'aggiornamento rapido della raccolta e della pubblicazione di dati di sopravvivenza per tumori in Italia. Lo studio EUROCARE-4 gestisce un network Europeo di Registri tumori per confronti di sopravvivenza per tumori in Europa. Lo studio CONCORD espande la comparazione anche a US, Canada, Japan e Australia.
- Stima e proiezione della incidenza, della mortalità e della prevalenza dei tumori in Italia, in Europa, in USA. Stima e proiezione della incidenza, della mortalità e della prevalenza dei tumori in Italia, in Europa, in USA. I dati sulla frequenza e la sopravvivenza della patologia tumorali, forniti dai registri tumori e dalle statistiche di mortalità, vengono utilizzati per produrre un sistema completo e coerente di statistiche descrittive (incidenza, prevalenza e mortalità) comprendente proiezioni a breve e medio termine, ed esteso a livello nazionale e regionale. Tali stime verranno rese pubblicamente utilizzabili attraverso il sito www.tumori.net/it. Analoghe stime sono state elaborate per i principali paese europei (EUROPREVAL) e per gli Stati Uniti, sia a livello nazionale che di singoli stati.
- Studi sulla esposizione ambientale a uranio impoverito. Il progetto SIGNUM conduce una campagna di misura di parametri biologici (urina, sangue e capelli) per un campione di militari del contingente impegnato in IRAQ, alla partenza e al ritorno, per valutare l'esposizione a uranio impoverito e possibili danni cromosomici, come valutazione di esposizione. Un secondo progetto riguarda la istituzione di un registro tumori per il personale militare, che possa dare in seguito una base non distorta per studi comparativi tra personale impegnato in operazioni all'estero ed il resto del personale militare.

- Studi su fattori di rischio ambientali. Studio dei rischi da uso dei telefoni cellulari. Studio dei rischi oncogeni da esposizione lavorativa al benzene. Sorveglianza dei militari e civili impegnati in Bosnia e Kosovo
- Studio delle tendenze della mortalità per tumore in Italia. Uno studio sulle tendenze della mortalità per tumore in Italia, 1970-1999, è in corso per una pubblicazione ISS-ISTAT già approvata.
- Studi di esito e tossicità di trattamenti per i tumori in Italia. Lo studio BCRX sull'efficacia e la tossicità della radioterapia nel trattamento del carcinoma mammario comparativo in diverse aree italiane coperte da Registri tumori.
- Studio dei tumori nei giovani adulti. La patologia tumorale costituisce, nei giovani di età 15-39 anni, la prima causa di morte nelle femmine e la seconda nei maschi. Anche nei pazienti che guariscono dalla malattia, il cancro è spesso causa di problemi persistenti di ordine sanitario, psicologico e di inserimento sociale. Ciò nonostante, l'attenzione e le risorse dedicate che la ricerca scientifica e il sistema sanitario dedicano a questa categoria di pazienti sono molto inferiori a quelle rivolte alla patologia tumorale nei bambini e negli adulti. Questo attività si propone di elaborare e diffondere le informazioni di base sull'epidemiologia del cancro negli adolescenti e nei giovani adulti. L'attività si svolge in collaborazione con l'Associazione per la Lotta ai tumori in Età Giovanile (ALTEG).
- Sviluppo di software per analisi e stime. Sviluppo di software *ad hoc* per il calcolo della prevalenza per tumore su base di popolazione: software PREVAL (prevalenza osservata) e COMPREV (prevalenza completa, ovvero corretta per durata limitata dell'osservazione). I due software sono stati di recente integrati nei pacchetti statistici SEER*Stat e COMPREV, sviluppati e distribuiti dal National Cancer Institute (Statistical Research and Application Branch, Bethesda, USA). Software specifico per la stima e la proiezione di mortalità e morbidità per tumore (MIAMOD/PIAMOD): sviluppo, tramite apposita convenzione con il NCI, dell'interfaccia grafica del software per ampliarne le potenzialità di utilizzo.

Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari

Il Reparto sviluppa attività di ricerca, di sorveglianza, di formazione e di diffusione della buona pratica clinica nell'ambito della prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari.

Vengono condotti studi epidemiologici longitudinali, trasversali e caso-controllo inseriti nelle coorti longitudinali, studi di sorveglianza e studi di outcome per la valutazione del rischio cardiovascolare individuale, di struttura, di sistema e dei percorsi prognostico terapeutici; è attiva una banca di campioni biologici raccolti dai partecipanti agli studi longitudinali.

Il Reparto partecipa alla formazione del personale medico e paramedico ed è riferimento per procedure e metodologie standardizzate per screening su fattori di rischio cardiovascolare e per monitoraggio e validazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari inclusa la lettura di elettrocardiogrammi secondo il "codice" Minnesota.

Coordina la stesura di raccomandazioni e indicatori per il monitoraggio delle malattie cardiovascolari in ambito europeo, nonché di metodologie per la validazione degli eventi; coordina l'attività di valutazione degli esiti di procedure diagnostico-terapeutiche per malattie cardiovascolari in ambito europeo.

Competenze sviluppate

- Esperienza specifica nella prevenzione, nella sorveglianza, nella valutazione del rischio cardiovascolare e dell'outcome delle procedure diagnostico-terapeutiche.

– Esperienza specifica nella progettazione e conduzione di studi epidemiologici longitudinali e dei trial preventivi, nello stoccaggio, nella conservazione di campioni di materiale biologico e nell'elaborazione e analisi di banche dati.

Attività in corso

Si articola in:

– sorveglianza delle malattie cardiovascolari arteriosclerotiche attraverso la raccolta e validazione di dati, nonché la elaborazione di stime di incidenza e di prevalenza nella popolazione italiana, in base a una rete di centri sul territorio;
– valutazione di esito a 30 giorni dopo intervento di by-pass aorto-coronarico e delle procedure diagnostico-terapeutiche a un anno dopo infarto e ictus;
– sperimentazione di metodologie per la valutazione sistematica dell'outcome;
– studio del ruolo dei "classici" e nuovi fattori di rischio nello sviluppo delle malattie cardiovascolari arteriosclerotiche nonché delle malattie legate all'invecchiamento (disturbi cognitivi e disabilità);
– standardizzazione di criteri diagnostici per la definizione delle malattie cardiovascolari, dei fattori di rischio, della lettura degli ECG secondo il "codice" Minnesota;
– raccolta, stoccaggio e conservazione di campioni biologici da coorti italiane;
– formazione e standardizzazione dei MMG, cardiologi e altri operatori sanitari sulla valutazione del rischio cardiovascolare;
– sviluppo e applicazione della carta del rischio e del punteggio individuale.

Principali risultati/ricadute

Strumenti per la valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: carta del rischio e punteggio individuale. Siti web: www.cuore.iss.it; http://bpac.iss.it; sono disponibili dati sulla frequenza delle malattie, sulla distribuzione dei fattori di rischio, strumenti per la valutazione del rischio individuale, strumenti di valutazione dell'outcome.

Reparto Epidemiologia delle malattie infettive

Il Reparto ha la missione di produrre evidenze scientifiche di supporto alle azioni in Sanità Pubblica per il controllo e la prevenzione delle malattie infettive. Le sue attività sono selezionate secondo la possibilità di ricaduta immediata nell'SSN.

Il Reparto è impegnato anche su attività internazionali, promosse dalla Commissione Europea e dalla WHO, mantiene un sito di ricerca in Uganda, e conduce attività di formazione sia nazionale che internazionale.

Nel Reparto vengono condotte attività che rispondono alle componenti che caratterizzano l'intero Centro: Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute.

Competenze sviluppate

Epidemiologia: conduzione di studi descrittivi e di studi analitici circa la frequenza di alcune malattie infettive e i loro determinanti. Conduzione di indagini di campo in occasione di epidemie su richiesta delle autorità sanitarie locali o regionali competenti, del Ministero della Salute, o di organismi internazionali. Conduzione di studi epidemiologici analitici sui vaccini e le vaccinazioni (inclusi trial clinici). Sviluppo di modelli matematici sulla diffusione di alcune malattie infettive per valutare l'impatto di interventi di prevenzione.

Sorveglianza: costruzione di sistemi sperimentali di sorveglianza anche utilizzando reti di medici sentinella o laboratori di microbiologia, valutazione di sistemi esistenti,

collaborazione con le Autorità competenti per la gestione e l'analisi di dati esistenti. Allo stato attuale il Reparto gestisce 8 diversi sistemi di sorveglianza a copertura nazionale con rilevanza internazionale.

Promozione della salute: diffusione dei risultati delle precedenti attività mediante siti web rivolti sia a operatori sanitari che al pubblico. Redazione di parti sostanziali del Piano Nazionale Vaccini e del Piano di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita e monitoraggio dello stesso. Formazione sulla comunicazione del rischio nelle malattie infettive e sul counselling vaccinale.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

Nazionali

- conduzione di studi descrittivi e analitici su malattie prevenibili con le vaccinazioni, malattie batteriche invasive, HIV, legionellosi, resistenza agli antimicrobici, patogeni respiratori;
- effettuazione di indagini di campo di epidemie (nel 2004: botulismo, meningiti batteriche ed epatite A);
- conduzione di studi epidemiologici sulla copertura vaccinale
- sviluppo di modelli matematici sull'impatto di programmi estesi di vaccinazione;
- coordinamento di sistemi sperimentali di sorveglianza (influenza, infezioni da VTEC, infezioni da salmonella e altri batteri enteropatogeni, infezioni invasive da Haemophilus influenzae, legionellosi, meningiti batteriche, malattie pediatriche prevenibili da vaccino-SPES, resistenza agli antibiotici ARISS);
- sistemi sperimentali per nuovi sistemi informativi sulle malattie infettive (network di laboratori di microbiologia MICRONET per le infezioni batteriche, EPOS per la raccolta di dati durante le indagini di campo di epidemie);
- conduzione di uno studio sulla sicurezza a lungo termine dei vaccini pertosse acellulari DtaP con particolare attenzione all'evoluzione neuropsicologica dei bambini vaccinati.

Internazionali

- Effettuazione di indagini di campo in occasione di epidemie e altre emergenze infettivologiche (epidemia di Ebola in Uganda e di Tularemia in Kossovo nel 2000; indagine retrospettiva sulla mortalità nella regione del Darfur in Sudan nel 2004);
- Conduzione di studi descrittivi e analitici su HIV/AIDS, malaria, altre malattie infettive e co-infezione tra HIV e malaria in Uganda;
- Conduzione di studi epidemiologici su interventi di prevenzione dell'infezione da HIV in Uganda (counselling e testing volontario-VCT, prevenzione trasmissione verticale-PMTCT, educazione sanitaria);
- Stima della prevalenza dell'infezione da HIV nella popolazione generale in Uganda;
- Coordinamento di sistemi sperimentali di sorveglianza (sorveglianza sentinella dell'infezione da HIV in Nord Uganda);
- Mantenimento di una banca biologica di sieri proveniente dalla popolazione ugandese con relativa banca di dati anonimi su infezioni prevalenti da HIV, accesso al VCT e PMTCT, ammissioni ospedaliere.

Partecipazioni a reti di sorveglianza europee

- Antibiotico resistenza (network europeo EARSS)
- Malattie prevenibili da vaccino (Progetto EUVAC-NET)
- Meningiti batteriche e Infezioni invasive da Haemophilus Influenzae (Network europeo IBIS)
- Infezioni da Salmonella e da E. coli (Network europeo ENTER-NET)

- Registro casi Legionellosi (Network Europeo EWGLI)
- Sieroprevalenza malattie prevenibili da vaccino (Studio europeo ESEN2).

Attività di formazione

- Sede di addestramento per epidemiologi in formazione nell'ambito del programma europeo di formazione in Epidemiologia di campo (EPIET), e partecipazione a corsi internazionali di formazione.
- Sede di addestramento per medici specializzandi in Igiene e Sanità Pubblica, Facoltà di Medicina, Università di Tor Vergata, Roma;
- Addestramento e corsi di formazione in epidemiologia delle malattie infettive nell'ambito del Master italiano in Epidemiologia Applicata PROFEA;
- Corsi di formazione in epidemiologia delle malattie infettive e sulla comunicazione del rischio per gli operatori dell'SSN.

Consulenze

- Consulenza al Ministero della Salute nella stesura del PSN, di Circolari Ministeriali, Linee Guida e Piani Strategici.
- Consulenza all'Agenzia Italiana del Farmaco nella revisione di documentazione scientifica a corredo delle domande di registrazione di vaccini.
- Consulenze alle autorità sanitarie locali su argomenti inerenti la prevenzione e il controllo delle malattie infettive.

Reparto Epidemiologia genetica

Il Reparto svolge attività di ricerca volte a migliorare la comprensione delle cause e dei meccanismi alla base delle malattie complesse a media ed elevata incidenza nella popolazione generale, stimando il ruolo che fattori genetici, ambientali e comportamentali giocano nella loro insorgenza.

Il Reparto gestisce il Registro Nazionale Gemelli (www.gemelli.iss.it) e partecipa alla rete europea di registri di gemelli GenomEUtwin, per l'identificazione dei geni di suscettibilità per alcune malattie comuni come l'infarto, l'ictus e l'emicrania. Lo studio dei gemelli è altresì focalizzato a ricerche nei settori delle patologie autoimmuni, delle malattie cardio e cerebrovascolari, dell'invecchiamento e della salute mentale.

Il Reparto è inoltre impegnato nella formazione degli operatori dell'SSN e di enti di ricerca (epidemiologi, statistici, biologi molecolari, bioinformatici, matematici e statistici) nel settore dell'epidemiologia genetica.

Competenze sviluppate

- Progettazione e conduzione di indagini campionarie su popolazione gemellare.
- Gestione avanzata di database relazionali per dati epidemiologici, clinici e genetici.
- Esperienza nella modellistica per la stima della componente genetica della varianza fenotipica.
- Analisi genetica di malattie complesse mediante tecniche di correlazione genotipo/fenotipo.
- Bioetica della ricerca genetica.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute:

Patologie autoimmuni

- Celiachia, Sclerosi Multipla, Diabete di tipo 1: stima della ereditabilità e del ruolo della componente ambientale condivisa e non condivisa nello sviluppo della patologia in coppie di gemelli arruolate su base di popolazione.

- Lupus Eritematosus (LE), Sindrome di Sjogren (SS): stima del clustering familiare per malattie autoimmuni di pazienti LE e SS; stima del rischio ricorrente di malattia in familiari di primo grado di pazienti LE e SS, secondo il genere e il grado di parentela.
- Malattia di Crohn: analisi della correlazione genotipo-fenotipo.

Malattie cerebro e cardiovascolari
- Ictus e Emicrania: arruolamento di coppie di gemelli da registri di patologia per la stima della ereditabilità.
- CVD: follow-up di una coorte di gemelli ultrasessantacinquenni per stimare il ruolo della componente ambientale, comportamentale e genetica nelle caratteristiche subcliniche delle malattie cardiovascolari.

Invecchiamento
- Demenza di Alzheimer: stima della quota del declino delle capacità cognitive attribuibile a fattori genetici, ambientali e socio-comportamentali.
- Longevità: studio dei determinanti della longevità e dell'invecchiamento in buono stato di salute in coppie di gemelli ultranovantenni attraverso la valutazione del 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.

Salute mentale
- Ansia nei bambini e negli adolescenti: valutazione dell'influenza dell'interazione tra fattori genetici e ambientali sugli aspetti psicologici della maturazione della persona.
- Disturbi bipolari e schizofrenia: stima della ereditabilità degli endofenotipi della comunicazione cerebrale.

Reparto Farmacoepidemiologia

Il Reparto è impegnato nello studio delle modalità di impiego dei farmaci nella popolazione e degli effetti che ne conseguono al fine di acquisire conoscenze relative al profilo beneficio-rischio dei farmaci e generare informazioni che possono essere utilizzate come base di riferimento per i processi decisionali in questo settore della Sanità pubblica. Dopo l'immissione in commercio, un farmaco è soggetto a un uso allargato sia in termini quantitativi che qualitativi; diventa pertanto importante continuare, soprattutto per molecole di elevato interesse clinico, lo studio del loro profilo beneficio-rischio in una situazione epidemiologica dove i casi sono rappresentati dalla popolazione naturalmente esposta alla terapia e le condizioni di utilizzo sono quelle aderenti alla realtà prescrittiva (studi di post-marketing o di outcome research). Questo tipo di studi consente di valutare sia la efficacia clinica effettivamente osservata nelle popolazioni generali sia il profilo di sicurezza nella pratica medica routinaria.

Gli strumenti necessari a questa attività comprendono:
- La conduzione di studi di farmaco-utilizzazione;
- La conduzione di studi epidemiologici post-marketing;
- La predisposizione di reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi;
- Il coinvolgimento attivo delle Regioni attraverso attività collaborative nell'ambito della formazione, della farmacovigilanza e della farmacoutilizzazione.

Competenze sviluppate

Il Reparto ha acquisito, grazie a un'attività pluriennale, esperienze specifiche nell'intervenire sulle questioni relative alla definizione del rapporto rischio/beneficio dei farmaci, sviluppando e coordinando studi descrittivi ed eziologici su temi di rilevanza nazionale e internazionale. I

risultati degli studi hanno, in alcuni casi, condotto ad azioni regolatorie in merito alla modifica delle indicazioni terapeutiche e alla sospensione della commercializzazione dei farmaci. Sono state altresì sviluppate attività di supporto a diversi organismi quali: l'attuale Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), la Commissione Tecnica Scientifica dell'AIFA, in precedenza la Commissione Unica del Farmaco, la Commissione spesa farmaceutica del Ministero della Salute, il Ministero del tesoro, il CIPE. Ricercatori del Reparto collaborano, inoltre, regolarmente all'attività del Pharmacovigilance Working Party dell'EMEA (l'Agenzia Europea dei farmaci) che si riunisce mensilmente.

A partire dal 1990 il Reparto ha organizzato, presso l'ISS, corsi di formazione, a cui hanno partecipato finora centinaia di operatori dell'SSN. A partire dal 1992, inoltre, organizza annualmente un convegno sulla valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci e numerose giornate di studio in farmacoepidemiologia con la partecipazione di esperti nazionali e internazionali.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

Studi di farmaco-utilizzazione

- L'analisi dell'uso dei farmaci in Italia è condotta nell'ambito dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed). L'OsMed ha finora pubblicato quattro Rapporti annuali che si aggiungono ai rapporti brevi che ogni quattro mesi aggiornano i dati di consumo e di spesa farmaceutica.Tra le attività dell'OsMed vi è anche quella relativa allo sviluppo di modelli econometrici previsionali sull'andamento della spesa farmaceutica in Italia. (http://www.ministerosalute.it/medicinali/osmed/osmed.jsp).
- Sono stati sviluppati modelli per l'analisi della variabilità a livello di ASL e di equipe territoriale di medicina generale, con la produzione di rapporti periodici sull'andamento dei consumi farmaceutici. I dati sull'uso nella popolazione sono regolarmente utilizzati nell'ambito dell'attività regolatoria dell'Agenzia Italiana del Farmaco.
- All'interno del "progetto Mattoni" del Ministero della Salute, è stata attivata una unità operativa (interna al Mattone "Misura dell'appropriatezza") che ha l'obbiettivo di identificare e proporre strumenti per la misurazione e la valutazione dell'appropriatezza nella prescrizione di farmaci (ospedaliera, farmaceutica e specialistica ambulatoriale).
- In collaborazione con l'ISTAT è stata condotta, per la prima volta in Italia, una analisi delle modalità e dei determinanti di uso delle terapie non convenzionali nella popolazione italiana, fenomeno che riguarda circa il 16% della popolazione.

Studi epidemiologici post-marketing

- Studio sull'uso di farmaci biologici anti-TNFa nell'artrite reumatoide per valutare l'impiego di questi farmaci nella popolazione in termini di efficacia clinica osservata e tollerabilità (studio ANTARES). Lo studio è stato avviato nel momento in cui i farmaci indicati per l'artrite reumatoide sono stati registrati in Italia ed è stata decisa la loro rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario. Lo studio coinvolge 2.078 pazienti adulti e 123 pazienti in età pediatrica trattati presso 140 centri regionali.
- Nell'ambito dei farmaci attivi sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) è stato condotto il progetto CRONOS finalizzato al monitoraggio degli approcci diagnostici e terapeutici alla Demenza di Alzheimer. In particolare sono stati studiati oltre 7.000 pazienti trattati con gli inibitori delle colinesterasi. I risultati dello studio sono stati alla base della formulazione, da parte dell'AIFA, di specifiche note sulla prescrivibilità. Altre aree di approfondimento, in questa linea di ricerca, riguardano la valutazione dell'appropriatezza d'uso e del profilo beneficio-rischio di: antipsicotici, antidepressivi, benzodiazepine, antiparkinsoniani, antiepilettici.

- Studio epidemiologico sul rischio di morte per cause improvvise o maldefinite durante i primi due anni di vita (HERA). Lo studio condotto in collaborazione con il Ministero della Salute e l'Istat, si articola in tre fasi distinte: una descrizione della frequenza delle SIDS in Italia e del loro andamento nel periodo 1990-2001; l'analisi delle segnalazioni spontanee di eventi avversi a vaccino nel periodo 1999-2003; la conduzione di studio analitico secondo un modello di studio di tipo "case-series".
- Sono stati condotti diversi studi relativi al profilo di sicurezza dei farmaci, utilizzando sistemi informativi regionali con tecniche di record-linkage, tra i quali quelli sulla valutazione della gastrolesività del ketorolac e della epatotossicità da nimesulide e da altri FANS che hanno avuto importanti ricadute regolatorie.
- Studio osservazionale, multicentrico prospettico (DAI) per studiare le complicanze macroangiopatiche del Diabete mellito di tipo 2 con l'obiettivo di valutare i modelli terapeutici utilizzati per il controllo della glicemia e dei principali fattori di rischio associati alle complicanze. Lo studio è condotto, con follow-up annuali, su una coorte di 19.570 pazienti visitati presso 200 centri di Diabetologia italiani nel periodo settembre1998-giugno1999.

Reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi

- Nell'ambito dell'area pediatrica è stato attivato uno studio multicentrico sulle reazioni avverse da farmaci che coinvolge i principali ospedali pediatrici italiani e include tutti i bambini ricoverati tramite il Pronto Soccorso per specifiche condizioni (es. problemi neurologici). I dati sono analizzati secondo un disegno di studio caso-controllo. Sono stati arruolati finora oltre 2000 bambini per i quali l'esposizione a farmaci è stata accertata tramite intervista ai genitori durante il ricovero. Alcuni dei risultati più rilevanti hanno riguardato l'associazione tra acido niflumico e reazioni mucocutanee, metoclopramide e sintomi extra-piramidali,nifedipina e reazioni neurologiche.
- Nell'ambito delle Terapie non Convenzionali è stato attivato un sistema di sorveglianza sulle possibile reazioni avverse legate all'uso di erbe medicinali. Le segnalazioni spontanee raccolte in una prima fase pilota hanno dimostrato la rilevanza del problema in quanto riguardano reazioni gravi (per il 65% hanno comportato l'ospedalizzazione, per il 10% hanno messo in pericolo la vita i pazienti) e coinvolgono in particolare bambini, donne in gravidanza e anziani, particolarmente sensibili al falso messaggio che "naturale" sia sinonimo di sicuro.

Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva

La salute della donna e dell'età evolutiva rappresentano aree di intervento privilegiate, non solo perché sono una cartina di tornasole per la qualità dei servizi socio-sanitari, tenendo conto dei paradigmi che vengono messi in gioco in questo settore, ma anche per l'alto valore aggiunto associato alla realizzazione di efficaci programmi di prevenzione e promozione della salute – basati sull'offerta attiva e sulla modalità dell'empowerment – per l'irradiamento che coinvolge l'intera comunità, essendo le donne i pilastri delle famiglie e gli/le adolescenti le generazioni che costruiscono il futuro.

Il percorso nascita, la prevenzione tumori femminili, e gli/le adolescenti sono gli ambiti strategici del Progetto Obiettivo Materno Infantile (POMI, DM 24/4/2000, GU n. 131, 7 giugno 2000; LEA- GU-SO n. 19 del 23 gennaio 2002, p. 37), attualmente vigente, per cui sono espresse linee guida per la realizzazione di programmi di promozione della salute. L'aspetto strategico è anche rappresentato dalla possibilità di sviluppare aree di ricerca-intervento satelliti (prevenzione aborto, prevenzione malattie sessualmente trasmesse, menopausa, ecc).

Competenze sviluppate

- Allestimento e gestione di Registri e Sistemi di sorveglianza attiva.
- Realizzazione di indagini campionarie multicentriche e studi caso-controllo.
- Messa a punto, implementazione e valutazione di progetti operativi di promozione della salute.

Attività in corso

- Indagini sul percorso nascita, con l'obiettivo strategico di realizzare presso il CNESPS un sistema di sorveglianza attivo a partire dai CEDAP rivisitati, con tutte le istanze (centri nascita, ASL, Regioni, Ministero della Salute, ISTAT) svolgenti un ruolo attivo e complementare. Nell'ambito del percorso nascita sono stati considerati prioritari la messa a punto, implementazione e valutazione di modelli prototipali di intervento (corsi di accompagnamento alla nascita, modelli integrati territorio-centri nascita, assistenza in puerperio, promozione dell'allattamento materno (con la peculiarità dell'essere l'allattamento materno l'aspetto sintetico più potente per descrivere la qualità dei servizi dedicati al percorso nascita).
- Indagini sulla salute riproduttiva degli/lle adolescenti e messa a punto e valutazione di modelli di educazione sessuale nelle scuole integrati con spazi adolescenti.
- Messa a punto di modelli di offerta attiva del Pap test.
- Sorveglianza dell'Interruzione Volontaria di Gravidanza (con le recenti indagini connesse, in particolare sulle IVG tra le immigrate e sulla contraccezione d'emergenza). Si tratta di una attività consolidata che va mantenuta, anche per il ruolo emergente delle cittadine straniere, e in cui possibilità di prevenzione trovano fondamento nei programmi relativi alle tre aree strategiche prima considerate.
- Indagini su rischi occupazionali relativi soprattutto alla salute riproduttiva.
- Studio caso-controllo sull'Ipotiroidismo congenito.
- Indagini sul timing delle vaccinazioni quale indicatore di efficacia dei servizi territoriali.
- Indagini sulla mortalità infantile e sui suoi determinanti.
- REPROSTAT - Progetto europeo indicatori salute riproduttiva.
- Infine, e non ultimo per importanza non fosse altro che per le obbligazioni normative esplicite e per il notevole impegno lavorativo richiesto, va considerato l'allestimento del Registro della Procreazione Medicalmente Assistita, con le potenzialità di ricerca sia riguardo la domanda e le procedure, sia riguardo gli esiti.

Principali risultati/ricadute

Le attività svolte, oltre ai risultati scientifici, riportati nella letteratura nazionale e internazionale, hanno permesso di svolgere un ruolo significativo nella formulazione delle linee guida ministeriali per la riqualificazione dei consultori familiari (dal 1987), che hanno trovato una completa rappresentazione nel POMI (alla cui redazione si è dato un contributo determinante), un'altra conseguenza è stata il varo della legge 34/96 sul potenziamento della rete consultoriale (con lo stanziamento di 200 miliardi di lire).

L'attività di sorveglianza epidemiologica sull'IVG ha costantemente (dal 1981) permesso di predisporre le bozze delle relazioni annuali che i ministri della salute hanno presentato al Parlamento.

Altre attività di servizio riguardano: Controlli di stato dei vaccini; formazione sui metodi statistici (comprese le indagini campionarie) applicati in epidemiologia; formazione su modelli di promozione della salute; formulazione di pareri esperti sulla salute riproduttiva; produzione di software per attività di sorveglianza e di gestione di programmi di promozione della salute.

Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti

Il Reparto svolge attività integrata di ricerca, sorveglianza, consulenza e formazione nell'ambito delle seguenti tematiche:

- valutazione dello stato di salute delle popolazione con particolare riferimento all'identificazione e utilizzo di indicatori di salute;
- studio dei determinanti e di predittività delle principali condizioni e patologie legate all'invecchiamento (disabilità, comorbidità, deficit cognitivi, Malattia di Alzheimer, demenze) e della progressione e transizione del deficit cognitivo dalla fase pre-clinica a quella conclamata di malattia;
- alcol e problemi di salute correlati;
- fattori di rischio ambientali e occupazionali.

Il Reparto collabora con istituzioni nazionali e internazionali ed è sede dell'Osservatorio Nazionale Alcol dell'OssFAD (Osservatorio Fumo Alcol e Droga) e del Centro collaboratore della WHO per la Ricerca e la Promozione della salute su Alcol e problemi di salute Alcol-correlati.

Competenze sviluppate

In particolare il Reparto è attivo in quattro settori principali: Invecchiamento, Alcol, Indicatori, Determinanti ambientali.

I settori sono articolati nei seguenti ambiti di attività:

- elaborazione e sviluppo di sistemi di indicatori semplici e complessi utili al monitoraggio, misurazione e valutazione delle condizioni di salute della popolazione;
- elaborazione di campagne di promozione della salute e attività di informazione e prevenzione riguardanti alcol e problemi e patologie alcol-correlati, inclusa la diffusione attraverso siti web e servizi dedicati (Telefono Verde Alcol);
- studi epidemiologici sull'abuso alcolico e monitoraggio dei consumi a rischio nella popolazione, con particolare riferimento al target giovanile, orientati allo sviluppo di strategie di identificazione precoce dell'abuso alcolico, intervento breve e prevenzione del rischio alcol-correlato nei setting di medicina generale e socio-sanitari e formazione degli operatori sanitari;
- supporto alla programmazione europea delle priorità di ricerca sull'invecchiamento;
- progettazione e conduzione di studi caso-controllo su patologie tumorali ed esposizioni ambientali, con particolare riferimento agli antiparassitari; progettazione e conduzione di studi di coorte per la valutazione del quadro di mortalità in gruppi di lavoratori; progettazione e conduzione di studi di follow-up a breve termine per la valutazione di indicatori biologici di effetto ed esposizione in ambito agricolo; studi longitudinali e trasversali per la valutazione di effetti sull'apparato riproduttore femminile in associazione a esposizioni occupazionali; messa a punto e conduzione di sistemi di sorveglianza di esposizioni ambientali e occupazionali ad agenti tossici e degli esiti a esse associati.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute:

- *Studio dell'invecchiamento della popolazione e determinanti delle principali patologie età-correlate in particolare i deficit cognitivi, la Malattia di Alzheimer e le demenze*
  Le attività sono dedicate all'identificazione dei determinanti di salute e dei predittori di malattia nella popolazione anziana con particolare riguardo alle problematiche riguardanti l'individuazione precoce del deficit cognitivo e lo studio della transizione verso fasi conclamate di demenza e Malattia di Alzheimer. Inoltre, parte delle attività è

specificamente dedicata alla identificazione delle priorità di programmazione della ricerca europea finalizzata al miglioramento della condizione e dello stato di salute degli anziani e alla creazione di banche dati nazionali e di interscambio europeo (ERA-NET).

– *Attività di elaborazione e realizzazione di attività di ricerca, prevenzione e di promozione della salute collegate alle programmazione e alle politiche socio-sanitarie a livello nazionale, regionale, europeo e internazionale*
Le attività sono orientate alla produzione di dati epidemiologici, evidenze scientifiche e di strumenti utili alla identificazione precoce dell'alcoldipendenza e alla realizzazione di interventi di prevenzione dei problemi alcol-correlati. I risultati delle attività e l'attiva rete di collaborazioni assicurano un expertise dedicato ai gruppi formali e informali di lavoro definiti a livello internazionale, europeo e nazionale e provvede all'aggiornamento periodico e continuo delle basi di dati informativi nazionali previste dal Sistema Europeo Informativo sull'Alcol (EIAS) della WHO (*Alcohol Control Database*). L'Osservatorio Nazionale Alcol contribuisce alle Relazioni annuali al Parlamento relative alla legge 125/2001, pubblica sul sito web aggiornamenti periodici sui dati epidemiologici e sui risultati dei progetti attuati nell'ISS e ha il mandato del Ministero della Salute di gestire il Telefono Verde Alcol. Il Centro Collaboratore del WHO per la Ricerca e la Promozione della Salute sull'Alcol è il Focal Point per l'attuazione del Piano d'Azione Europeo sull'Alcol e l'organo di consulenza internazionale specifico del WHO di Copenaghen e di Ginevra.

– *Indicatori di salute finalizzati alla programmazione sanitaria nazionale, regionale ed europea per il miglioramento dello stato di salute della popolazione*
Le attività sono rivolte all'identificazione, definizione e implementazione dei modelli, dei sistemi e degli indicatori utili al monitoraggio dello stato di salute nella popolazione. In stretta collaborazione e attivo coordinamento con ISTAT, Ministero della Salute, Eurostat, WHO, OCSE e Commissione Europea i contributi forniti da tali attività determineranno la definizione dello standard europeo di monitoraggio dello stato di salute dei cittadini euripei. In particolare come:
  - Indicatori di Salute delle Popolazioni, Burden of Disease, DALYs
  - Indicatori di *Performance* dei Sistemi Sanitari. Uno studio collaborativo con l'Agenzia Regionale della Sanità del Friuli Venezia Giulia e il CEIS-Sanità, Centro Studi Economici della Università di Tor Vergata.
  - Indicatori degli esiti degli interventi di assistenza sanitaria (outcome)
  - Determinanti ambientali. Effetti sulla salute umana degli antiparassitari (art 17 del Decreto legislativo 95/194, G.U. n. 179 del 2.8.2004)

Messa a punto di un sistema di sorveglianza nazionale delle intossicazioni acute da antiparassitari incentrato sul contributo dei centri antiveleni, la cui casistica viene proposta come prima base conoscitiva per la caratterizzazione del fenomeno in Italia e per l'avvio di piani di sorveglianza a livello locale. Il sistema fornisce informazioni riguardanti la stima dell'entità del fenomeno delle intossicazioni acute da antiparassitari in Italia, la descrizione delle principali caratteristiche dei casi in esame e delle loro modalità di esposizione e l'individuazione di aree in cui il fenomeno risulti particolarmente frequente, la segnalazione di agenti e modalità di utilizzo che risultino più frequentemente associati a casi di intossicazione;
messa a punto di un sistema di sorveglianza delle esposizioni ad antiparassitari in ambito agricolo basato sull'applicazione di procedure standard per la raccolta tramite intervista, analisi e interpretazione dei dati di utilizzo degli antiparassitari da parte degli operatori agricoli. Il sistema si avvale della collaborazione di agronomi e tossicologi al fine di

rendere disponibile una base informativa comune ai vari referenti presenti sul territorio e orientare e integrare tra loro le indagini sanitarie svolte dalle Az. USL su gruppi di agricoltori, attività di formazione degli agricoltori svolte dalle Az. USL, valutazione degli interventi effettuati dai Settori Decentrati dell'Agricoltura per l'applicazione delle buone pratiche agronomiche, pianificazione di indagini ambientali e sugli alimenti da parte delle ARPA e delle Az. USL;
monitoraggio biologico e ambientali di gruppi di esposti a esteri organofosforici in ambito agricolo al fine di valutare l'efficacia dei mezzi protettivi adottati e contribuire alla definizione di modelli cinetici di assorbimento ed escrezione;
monitoraggio biologico dei livelli di esposizione in casi di esposizione acuta ad antiparassitari al fine di contribuire alla definizione di modelli cinetici di escrezione e valutare l'associazione tra manifestazioni cliniche e livelli di esposizione interna;
valutazione dell'associazione tra attività materna svolta in serra ed esiti riproduttivi quali tempo al concepimento e aborto spontaneo;
messa a punto di una rete dei centri antiveleni attivi in Italia per la sorveglianza di esposizioni acute ad agenti tossici e delle sindromi a esse associate.

Reparto Salute mentale

Lo scopo fondamentale del Reparto è di contribuire al miglioramento della salute mentale delle persone che soffrono di disturbi psichici, dei loro familiari e della popolazione mediante:
- ricerche scientifiche
- attività di diffusione di interventi di dimostrata efficacia
- promozione della valutazione di qualità di sevizi
- promozione della partecipazione attiva e informata di utenti e familiari.

Il Reparto intende anche contribuire al miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria in altri campi mediante la diffusione di interventi efficaci per il cambiamento dei comportamenti professionali, tra cui iniziative di accreditamento professionale.

Competenze sviluppate

Al di là delle comuni competenze nel disegno di conduzione degli studi epidemiologici, le principali competenze del Reparto possono essere così sintetizzate:
- costruzione e validazione di strumenti specifici per la rilevazione dei disturbi psichiatrici, delle condizioni di benessere/malessere psichico, della disabilità e del funzionamento sociale;
- costruzione e scelta di strumenti e indicatori per la valutazione della qualità dei servizi di salute mentale e geriatrici;
- applicazione di conoscenze evidence-based negli studi e nelle attività di miglioramento di qualità.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

- Prevalenza dei disturbi psichiatrici e del benessere psichico in un campione di popolazione generale e di popolazioni lavorative.
- Tra i principali risultati c'è l'osservazione che la prevalenza dei disturbi psichiatrici nel nostro Paese è più bassa che in altri paesi europei, mentre è invece elevata la semplice condizione di disagio psichico e di insoddisfazione.
- Valutazione degli interventi psicosociali.
- È stato messo a punto un particolare approccio di intervento riabilitativo, chiamato VADO, di cui è stata dimostrata l'efficacia. Lo stesso per un particolare intervento

cognitivo-comportamentale nei reparti psichiatrici ospedalieri generali, che attualmente viene esteso anche ai centri diurni. Sono stati anche condotti studi di follow-up a lungo termine sull'efficacia di un trattamento integrato farmacologico e psicoterapeutico nei disturbi d'ansia.

- Descrizione dei Servizi di Salute Mentale con messa in luce delle differenze sia quantitative che qualitative.
- È stato completato lo studio sulle Strutture Residenziali e sui Reparti Psichiatrici Ospedalieri ed è in corso quello sui Centri di Salute Mentale.
  Tra i principali risultati, il basso turnover dei pazienti ammessi nelle strutture residenziali e la carenza di attività educative e socializzanti nei reparti psichiatrici, con la presenza comunque di centri di eccellenza.
- Messa a punto di strumenti per la valutazione degli esiti (psicopatologici e di funzionamento sociale) osservati nei pazienti dei Servizi di Salute Mentale (HoNOS-Roma e SAVE). Si sta diffondendo anche il VALGRAF per la valutazione degli esiti (sintomi fisici e psichici, disabilità) nelle residenze assistenziali per anziani e nei servizi domiciliari per anziani.
- Messa a punto di strumenti per un maggiore coinvolgimento di utenti e familiari, sia per quanto riguarda la qualità percepita, sia per la valutazione di esito.
- Sono stati messi a punto e validati alcuni strumenti per la valutazione della soddisfazione di utenti e familiari e alcuni strumenti per la valutazione degli esiti, di cui uno per gruppi di mutuoaiuto.
- Attività di formazione e di supporto all'attività di valutazione e di miglioramento di qualità:
- preparazione e valutazione sul campo di manuali di accreditamento, in particolare per i Servizi di Salute Mentale e per i Servizi Geriatrici.
- Preparazione di materiale didattico, in particolare per quanto riguarda i principi e la pratica della valutazione e del miglioramento continuo di qualità e di interventi psicosociali di dimostrata efficacia alla luce delle evidenze scientifiche.
- Sono stati prodotti alcuni manuali ed è stata coordinata la redazione di un libro sulla variabilità nei servizi italiani.
- Studi sulle relazioni tra stress, personalità, sistemi immunitario e neuroendocrino, e rischio di patologie somatiche e psichiatriche.
- È in corso uno studio longitudinale su una popolazione di operatori sanitari che valuta le reciproche relazioni tra caratteristiche di personalità, variazioni nel livello di stress, morbilità generale e variazioni nella funzionalità dei sistemi immunitario e neuroendocrino.
- Studi sugli aspetti psicosociali di patologie somatiche.
- Sono in corso studi su personalità, psicopatologia, qualità della vita, adesione ai trattamenti e loro efficacia in pazienti affetti da infezione da HIV e da epilessia.

Ufficio di Statistica

Il Reparto sviluppa e utilizza metodi statistici, informatici e informativi complessi per l'approfondimento delle conoscenze sullo stato di salute della popolazione utilizzando, in particolare, le fonti statistiche correnti. Le attività riguardano in particolare: studi di mortalità (analisi sistematica della distribuzione della mortalità nel tempo e nello spazio, la mortalità prematura e gli anni di vita potenziale persi, l'attesa di vita e la sua scomposizione per genere, età e causa di morte, la valutazione dell'impatto delle varie cause, la mortalità evitabile, la mortalità nelle cosiddette "piccole aree", oggetto di particolari esposizioni ambientali); studi

epidemiologici basati sull'analisi di dati correnti di interesse in Sanità Pubblica, quali le Indagini ISTAT sugli Aspetti della Vita Quotidiana in Italia e le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e i dati demografici forniti dalle Anagrafi; studi sugli Indicatori di Salute; studi sulle conseguenze degli eventi climatici estremi sulla salute; aspetti di Etica nella ricerca in campo statistico.

In quanto Ufficio di Statistica dell'intero ISS, il Reparto cura tutti gli adempimenti, previsti per Legge, di interazione tra ISS e SISTAN (Sistema Statistico Nazionale), di cui l'Istituto fa parte.

Competenze sviluppate

Le competenze sviluppate riguardano la messa a punto, attraverso un processo logico e operativo continuo di approfondimenti teorici e sperimentazioni, di metodologie, protocolli, flussi informativi, i più rilevanti dei quali riguardano:

- Record-linkage tra fonti diverse di dati riguardanti la stessa patologia, che consente di studiare la sottonotifica delle due fonti, la qualità dei dati riportati e di dare una stima integrata dell'occorrenza del fenomeno in studio.
- Flussi informativi per la conduzione di follow-up attivi presso le anagrafi, per conoscere caratteristiche demografiche di persone oggetto di studi epidemiologici, allo scopo di contribuire alla completezza di dati raccolti in Registri o relativi a soggetti arruolati in studi trasversali. I flussi informativi sono stati sperimentati per vari studi (es. AIDS e Malattia di Creutzfeldt-Jakob).
- Analisi delle concause di morte (underlying causes of death) cioè tutte le condizioni patologiche e caratteristiche delle lesioni, riportate sul certificato di morte, allo scopo di contribuire a descrivere più compiutamente la diffusione di patologie e di analizzare i rischi in competizione; tali informazioni, mai analizzate in Italia, sono rese disponibili all'Ufficio di Statistica dall'ISTAT nell'ambito dell'Accordo Quadro tra ISTAT e ISS, il cui responsabile per l'ISS è il direttore dell'Ufficio di Statistica.
- Protocolli per la conduzione di Indagini sullo Stato di Salute della Popolazione del tipo HES (Health Examination Survey, basato su somministrazione di questionario ed effettuazione di una visita medica con rilevazione di parametri clinici, biochimici, antropometrici); sviluppo di metodologie per confrontare i risultati di una HES con quelli di una indagine di tipo HIS (Health Interview Survey, basato sulla sola somministrazione di questionario); sia i protocolli che le analisi sono stati sperimentati in uno studio pilota svolto a Firenze, che costituisce la prima indagine HES sullo stato di salute della popolazione condotta in Italia.
- Studi sulle conseguenze sulla salute degli eventi climatici estremi: messa a punto di sistemi di sorveglianza della mortalità estiva, analisi delle conseguenze sulla salute delle persone anziane delle ondate di calore.
- Esperienza didattica sull'analisi statistica dei dati condotta mediante appositi software.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute:

- Studi sulla mortalità evitabile che producono Atlanti a livello di città capoluogo di Provincia – in collaborazione con l'Associazione Medici per l'Ambiente – e di singola ASL, oltre che Provincia e Regione – nell'ambito di un Progetto 1%, coordinato dall'UdS e che vede la collaborazione di varie Istituzioni ed Enti che svolgono attività scientifica in ambito di Sanità Pubblica, quali l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, l'Agenzia per la Sanità della Regione Toscana, l'Università di Tor Vergata, l'ISTAT, la NEBO Ricerca, il Censis. Tali Atlanti costituiscono una base conoscitiva, elaborata con metodologia statistica adeguata, da mettere a disposizione sia delle cittadine e cittadini per renderli consapevoli di importanti temi di Sanità Pubblica, che delle amministrazioni locali che

possano avvalersi di evidenze epidemiologiche da utilizzare come strumenti di policy per la pianificazione e la gestione, per la valutazione delle politiche e più genericamente, in ambito sanitario, per approntare raccomandazioni e linee guida.

- Studi sulla mortalità osservata in aree sottoposte a esposizioni ambientali note, per le quali è utile avere una completezza di dati (fornita solo da rilevazioni esaustive su base nazionale, come i dati ufficiali di mortalità gestiti dall'Ufficio di Statistica) nonché a esposizioni ad agenti su cui sono state formulate ipotesi etiologiche alla cui verifica i dati di mortalità possono contribuire. I risultati di tali studi, svolti in collaborazione con il Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria dell'ISS, forniscono utili ricadute di Sanità Pubblica in quanto costituiscono una base conoscitiva scientifica per le istituzioni preposte alla programmazione ambientale e sanitaria.
- Studi sulle condizioni degli anziani durante il periodo estivo, condotti in collaborazione con il CCM e nell'ambito della sperimentazione, coordinata dal Ministero della Salute, di una rete di assistenza socio-sanitaria degli anziani fragili; una importante ricaduta di Sanità Pubblica di tali studi è la predisposizione di linee di indirizzo per la prevenzione degli effetti delle ondate di calore sulla salute della popolazione anziana, che sono messe a disposizione delle autonomie locali (che nell'ambito della riforma del titolo V della Costituzione hanno la potestà di normare e intervenire nel campo della salute) per compiere interventi basati su conoscenze scientifiche.
- Studio descrittivo sul Sistema Termale Italiano, in Convenzione con la Fondazione per la Ricerca Scientifica Termale. Esso riguarda sia le caratteristiche di tutti gli stabilimenti termali italiani che la rilevazione, attraverso un apposito flusso informativo, di informazioni sui trattamenti che ricevono e sulle principali patologie da cui sono affette, tutte le persone che si rivolgono al circuito termale. I risultati riguardano la descrizione su base scientifica di un aspetto numericamente rilevante di prestazioni dell'SSN (quale quelle termali) mai prima analizzato e più in generale un contributo alla stima di indicatori di grandissimo rilievo in Sanità Pubblica, quali la diffusione delle più rilevanti patologie nella popolazione generale.
- Analisi ed elaborazioni per fornire risposte a quesiti di Sanità Pubblica posti all'UdS da strutture dell'SSN, Enti di Ricerca e Università, nonché a interrogazioni parlamentari o richieste del Governo.
- Coordinamento della produzione statistica dell'ISS, contribuendo con particolare riferimento alle attività nel settore Sanità, alla stesura del Programma Statistico Nazionale Triennale e alla Relazione Annuale al Parlamento della Commissione per la Garanzia dell'Informazione Statistica.

CENTRO NAZIONALE PER LA QUALITÀ DEGLI ALIMENTI E PER I RISCHI ALIMENTARI

Uno degli obiettivi fondamentali delle autorità sanitarie è garantire ai consumatori un elevato livello di tutela per quel che concerne la sicurezza alimentare. A questo scopo esse definiscono e mettono in atto disposizioni per garantire che alimenti a rischio non siano immessi sul mercato e predispongono opportuni meccanismi per individuare i problemi che possono condizionare la sicurezza degli alimenti e tempestivamente adottare le misure correttive più appropriate.

Una serie di recenti allerte alimentari ha fatto apparire chiaro che la sicurezza degli alimenti si può garantire solo se si adotta una strategia integrata. Così è parso necessario considerare tutte le fasi della filiera alimentare come un unico processo, che dalla produzione primaria, passando per la produzione dei mangimi, arriva fino alla vendita e alla somministrazione degli alimenti al consumatore, in quanto ciascuna di esse può rappresentare un potenziale punto critico per la sicurezza alimentare.

Per questa ragione, tutti i pericoli che possono essere presenti dalla produzione primaria alle successive fasi della catena alimentare devono essere identificati e, ove necessario, adeguatamente controllati.

I controlli messi in atto dalle autorità e quelli degli operatori nell'ambito di specifici programmi basati sui principi del sistema HACCP dovrebbero verificare che i requisisti di igiene e i criteri di conformità siano soddisfatti.

Tuttavia, perché i provvedimenti adottati dalle autorità per ridurre, eliminare o evitare i rischi per la salute siano efficaci, proporzionati e mirati è necessario ricorrere a una metodologia sistematica, l'analisi del rischio. Delle tre componenti interconnesse dell'analisi del rischio, quella della valutazione quantitativa del rischio nutrizionale e sanitario, strumento oggettivo che permette di definire i criteri d'accettabilità di un prodotto, di un ingrediente, di un coadiuvante, di una tecnologia alimentare basandosi sulla valutazione delle effettive ricadute sullo stato di salute della popolazione, viene svolta dall'ISS.

L'attuale complessità e importanza delle questioni tecnico-scientifiche che riguardano la sicurezza alimentare ha di recente reso necessario promuovere all'interno dell'ISS l'istituzione di nuove strutture più focalizzate sui problemi della sicurezza alimentare con l'accorpamento dei vecchi laboratori nell'ambito del decentramento amministrativo che la trasformazione dell'Istituto stesso in ente di diritto pubblico ha comportato.

Il Centro nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari (CNQRA) dell'ISS è allo stato attuale una struttura tecnico scientifica indipendente creata per garantire la sicurezza d'uso e nutrizionale degli alimenti e per gestire le emergenze alimentari in relazione alla comparsa di rischi emergenti; si definiscono tali quei pericoli associati a:

a. una forma nuova non identificata di un pericolo noto;
b. un pericolo nuovo o il cui rischio non è ben caratterizzato;
c. un pericolo ben caratterizzato ma riemergente.

Il centro realizza, gestisce e sviluppa attività di ricerca, controllo, consulenza e formazione nel campo della sicurezza alimentare interagendo anche con istituzioni esterne nazionali (Ministero della Salute, Istituti Zooprofilattci Sperimentali, altre strutture dell'SSN e Università) e internazionali con particolare riferimento alla Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare. Il Centro in particolare svolge studi finalizzati alla "valutazione del rischio" associato al consumo di alimenti contaminati da pericoli emergenti e riemergenti di natura biologica (virus enterici, batteri, miceti e relative tossine) e chimica (micotossine, ficotossine,

metalli pesanti, contaminanti da processo, da trattamento) o contenenti additivi, coloranti e aromi e quelli associati a modelli di alimentazione non corretti.

L'attività scientifica del CNQRA è infatti principalmente focalizzata a fornire pareri scientifici su specifici quesiti del Ministero della Salute, organo deputato alla gestione dei rischi alimentari, per consentirgli di adottare decisioni appropriate per garantire la sicurezza degli alimenti e la tutela dei consumatori.

In tale contesto, il CNQRA valuta i rischi connessi a determinati gruppi di contaminanti chimici (compresi i residui di antibiotici e sulfamidici) e biologici e di nutrienti sviluppando specifiche proposte sui fattori di rischio a essi correlati e quelli connessi all'uso di nuove tecnologie, incluse le biotecnologie.

Il Centro è impegnato anche nella individuazione di idonei stili di vita e a stabilire il ruolo di componenti della dieta (acidi grassi a diverso grado di saturazione, lipidi ossidati, antiossidanti) nella patogenesi, prevenzione e terapia di malattie con fattore di rischio nutrizionale, nonché sulla loro capacità di fornire benefici alla salute, tali da migliorare la qualità della vita.

Il CNQRA ha inoltre tra le proprie priorità quella di identificare più precocemente possibile nuovi, imprevisti o riemergenti rischi associati agli alimenti affiancando agli approcci valutativi tradizionali circoscritti alla filiera alimentare anche quelli esterni alla filiera stessa attraverso l'attuazione di programmi che in una visione olistica vedono affiancate istituzioni nazionali di diverse aree culturali.

Il CNQRA provvede, anche, in collaborazione con le istituzioni nazionali al monitoraggio e alla sorveglianza preposte delle infezioni e intossicazioni alimentari e degli eventuali effetti avversi conseguenti all'uso di integratori di origine vegetale; sviluppa e valuta metodi innovativi compresi quelli rapidi da impiegare nel controllo degli alimenti.

Il CNQRA promuove l'informazione e l'educazione dei consumatori sulla sicurezza d'uso e nutrizionale degli alimenti, in particolare quella dei gruppi di popolazione più vulnerabili nella forma più proattiva possibile attraverso dati, avvertenze e suggerimenti sia in specifiche sezioni del proprio sito che attraverso documenti a stampa.

Svolge anche attività di formazione per gli operatori dell'SSN sulle problematiche sanitarie connesse ai contaminanti chimici e biologici, alla valutazione dei fattori nutrizionali e antinutrizionali degli alimenti e alla definizione delle strategie d'intervento per i disturbi del comportamento alimentare.

Infine, all'interno del CNQRA operano i Laboratori Nazionali di Riferimento per il controllo della contaminazione batteriologica e virale dei molluschi bivalvi e per il latte e prodotti derivati, le unità "micotossine, antibiotici, elementi in traccia" del Laboratorio Nazionale di Riferimento per i Residui, il Centro di riferimento per la diagnosi di botulismo. In quanto tali i LNR provvedono a: a) unificare i metodi di analisi in uso presso i laboratori del controllo ufficiale; b) organizzare periodicamente tra i laboratori pubblici prove comparative per la verifica delle prestazioni analitiche; c) coordinare il collegamento dei laboratori del controllo ufficiale con il Laboratorio di Riferimento dell'Unione europea. Il Centro per il botulismo, invece: a) fornisce supporto tecnico-scientifico alle strutture dell'SSN sulle diverse problematiche connesse al botulismo alimentare e infettivo (a. da ferita, b. infantile); b) effettua la conferma di laboratorio dei casi di sospetto botulismo.

Resoconto attività 2004

L'attività scientifica è stata incentrata su 4 grandi aree tematiche per ciascuna delle quali sono state sviluppate ricerche, individuali o connesse a programmi collaborativi finalizzati, che hanno avuto come fine quello di acquisire informazioni utili rispettivamente per il contenimento

o l'eliminazione del rischio associato al consumo di alimenti contaminati, la promozione di stili di vita corretti in grado di garantire un migliore stato di salute generale e ridurre nel contempo i notevoli costi socio-economici generati dalla diffusione delle patologie croniche associate alla dieta, l'influenza di tecnologie emergenti sulle proprietà nutrizionali e funzionali degli alimenti e su eventuali fattori di rischio per la salute umana, le problematiche legate alla diagnostica e alla tracciabilità degli OGM nella filiera alimentare.

Il Centro ha operato nelle seguenti aree:

– *Qualità e rischio microbiologico degli alimenti*
  - è stato messo a punto un metodo d'analisi, Real Time PCR, per la determinazione del virus dell'Epatite A nei molluschi nonchè un nuovo metodo di "colony hybridization" per la determinazione di V.parahaemolyticus.
  - all'interno del progetto europeo MedVetNet l'attività sono state potate avanti tra l'altro ring trial per la determinazione in Real-Time PCR della Salmonella e del Campylobacter nel pollame.
  - sono tuttora in corso lo sviluppo di metodologie rapide e innovative per la determinazione di microrganismi patogeni e per la depurazione dei molluschi bivalvi contaminati da patogeni emergenti, quali vibrioni e Calicivirus.
  - è stato messo a punto un protocollo di PCR che utilizza una nuova coppia di primers per i geni della tossina botulinica tipo A e un controllo interno competitivo da utilizzare in alternativa al Mouse test nella ricerca delle spore neurotossigene.
  - sono state studiate i casi di un epidemia di botulismo umano(circa 70 individui) correlato a un prodotto artigianale consumato presso un Agriturismo del Molise e di un esteso episodio di botulismo animale che ha coinvolto circa 60 bovini e una partita di formaggio tipico realizzata con il latte degli animali infetti.
  - è tuttora in corso l'indagine, in collaborazione con l'Istituto Nazionale di Apicoltura di Bologna, su 212 campioni di miele di produzione nazionale, identificati mediante analisi melissopalinologica, sulla prevalenza di spore di clostridi neurotossigeni al fine della valutazione del rischio correlato al botulismo infantile.
  - nell'ambito delle attività del laboratorio nazionale di referenza per il latte sono state svolte le seguenti ricerche:
  - definizione di un nuovo metodo di screening microbiologico rapido (circa 3 ore) per la ricerca e la identificazione presuntiva di residui di antibiotici nel latte (e nelle carni) a livelli di sensibilità compatibili con gli MRL
  - studio di un metodo biosensoriale per la ricerca di residui di b-lattamici nel latte

– *Qualità e rischio chimico degli alimenti*
  - Sviluppo di sistemi integrati per la ricerca (metodi di screening, post-screening e conferma) e la determinazione di residui di farmaci ad azione antibatterica nei prodotti alimentari di origine animale (crostacei, latte di capra, uova, miele, pesci, conigli).
  - Messa a punto e validazione di metodologie analitiche per la determinazione di acrilammide, di idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e di elementi in traccia in alimenti e acque minerali.
  - Valutazione dello stato di contaminazione da IPA di oli di sansa di produzione nazionale.
  - Individuazione di modelli per la valutazione dell'esposizione al rischio derivante da residui di antibatterici in prodotti alimentari di origine animale (specie minori) di interesse nazionale.

- Studi di distribuzione e deplezione di farmaci ad azione antibatterica in trote d'acquacoltura. Le trote d'allevamento rappresentano una quota percentualmente rilevante della produzione ittica italiana.
- Studi di distribuzione e deplezione di farmaci ad azione antibatterica in conigli d'allevamento destinati all'alimentazione umana.
- Valutazione della esposizione della popolazione italiana all'acrilammide attraverso l'ingestione di alimenti a base amidacea cotti a elevata temperatura. Monitoraggio dei diversi alimenti e in particolare di quelli che meglio rappresentano la dieta media italiana
- Studi di biodisponibilità dell'acrilammide neoformata negli alimenti mediante indagine in vivo su suini.
- Studi di caratterizzazione geografica di cereali nazionali relativamente al contenuto di Selenio. Il Selenio è un elemento chimico dalla valenza nutrizionale elevata ed eventuali carenze nella dieta possono condurre a stati patologici gravi.
- Valutazione della qualità di acque minerali naturali di produzione nazionale relativamente agli aspetti sanitari connessi alla presenza di elementi tossici (As, Sb, Cd, Cr, Pb e Ni).
- Valutazione dello stato di contaminazione da elementi tossici di prodotti ittici nazionali d'acquacoltura o provenienti dalla pesca nel Mediterraneo.
- Sono stati studiati gli alchilfenoli, surfattanti non ionici, liposolubili, utilizzati in molti settori industriali tra i quali quello della produzione di pesticidi per valutarne la presenza come residui (distruttori endocrini) in prodotti finiti di origine vegetale in vendita al pubblico
- Valutazione della presenza quali-quantitativa dei residui di Idrocarburi Policiclici Aromatici in particolare Benzene e Toluene nel latte materno sia tal quale che dopo trattamento di bonifica e conservazione cui il latte viene sottoposto nel "lactarium" di un ospedale pediatrico
- Valutazione dello stato di contaminazione da ocratossina A nel vino del commercio di provenienza prevalentemente delle regioni meridionali dell'Italia.
- Valutazione della contaminazione da zearalenone in campioni di alimenti per l'infanzia dato che tale contaminante per l'effetto estrogenico potrebbe essere causa dell'insorgenza del telarca nei bambini.
- Valutazione della esposizione della popolazione europea a sostanze chimiche fra cui le micotossine con il modello probabilistico Montecarlo
- Valutazione dell'effetto della tecnologia di produzione (GM, convenzionale e biologica) sul contenuto di micotossine per verificare la presenza di muffe sui campioni di patate
- Studio di validazione dell'aflatossina B1 nel mais preliminarmente inteso a stabilire l'omogeneità dello stock distribuito e pianificazione dello stesso
- Studio della distribuzione delle micotossine in spighe di mais nella fase pre raccolto (in campo)

– *Qualità e rischi nutrizionali*
  - sono stati sviluppati metodi analitici innovativi per la ricerca e determinazione dei fattori antinutrizionali;
  - si è indagato sugli integratori dedicati alla riduzione del peso e contenenti concentrati di legumi per valutare la loro efficacia e sicurezza d'uso, dosando l'attività degli inibitori dell'alfa-amilasi, della tripsina e delle lectine;

- è stato calcolato e valutato l'intake di silicio per l'adulto e il bambino in seguito all'assunzione di acque minerali italiane;
- sono stati condotti studi finalizzati ad acquisire nuovi elementi sul ruolo esercitato dalle LDL ossidate, in particolare gli effetti sul differenziamento di preadipociti in adipociti, e sull'uptake del glucosio, dopo stimolo insulinico, in adipociti maturi.
- si sta completando uno studio di intervento nutrizionale su pazienti obesi diabetici per valutare gli effetti di diete arricchite in acidi grassi a diverso grado di saturazione (saturi e monoinsaturi), sulla lipemia post-prandiale, su parametri, plasmatici e tessutali, indicativi della suscettibilità all'ossidazione e della funzionalità adipocitaria.
- si è ulteriormente approfondito lo studio volto alla identificazione del meccanismo responsabile del danno cellulare mediato da oxLDL in cellule macrofagiche, coinvolto nell'insorgenza dell'arteriosclerosi e nella progressione della placca ateromatosa. I polifenoli studiati si sono dimostrati capaci di inibire I'uptake delle particelle lipoproteiche ossidate da parte delle cellule, attraverso un meccanismo ancora oggetto di indagine

– *Tecnologia e biotecnologie*
  - Validazione di metodi di analisi idonei alla determinazione di soia GM presente ad alte concentrazioni in una derrata alimentare.
  - Il metodo è stato utilizzato per studiare l'effetto del processo tecnologico di lavorazione della soia sulla percentuale di soia transgenica presente nella granella e in alcuni intermedi di lavorazione.
  - Studio collaborativo nell'ambito del progetto europeo KELDA per studiare la distribuzione degli OGM di derrate in massa.
  - Studio post-marketing relativo al consumo di OGM sul territorio nazionale finalizzato alla valutazione del consumo di soia e mais tramite studi di dieta totale
  - Partecipazione allo studio di validazione del metodo per la determinazione di DNA transgenico GA21 in campioni di mais e MON 863 (estrazione e quantificazione in real-time PCR, metodo evento-specifico)-Monsanto-JRC/IHCP
  - Studio collaborativo con i membri dell'ENGL sull'utilizzo dei plasmidi come standard positivi nell'analisi di screening degli OGM.
  - Studio sulla distribuzione degli OGM in derrate in sacchi di campioni elementari da mais contenente basse percentuali di mais transgenico

Reparto Additivi, aromi, coloranti e qualità degli alimenti

Il Reparto svolge attività istituzionale e di ricerca sugli additivi, coloranti e aromatizzanti nell'ambito dell'intera filiera alimentare; valuta la qualità degli alimenti attraverso studi su parametri indicatori ed elementi in tracce. Studia l'esposizione della popolazione ad additivi, coloranti, aromi ed elementi in tracce per valutazione del rischio associato all'assunzione di tali sostanze con gli alimenti. Studia il comportamento delle sostanze utilizzate a fini tecnologici nelle matrici alimentari in relazione al loro possibile ruolo di precursore nella formazione di sostanze tossiche. Programma e partecipa alla esecuzione dei sistemi di sorveglianza sui criteri d'uso degli additivi alimentari al fine di rispondere agli obblighi previsti dalla normativa comunitaria. Stima il rischio mediante lo studio dei meccanismi di trasferimento degli elementi in tracce. Sviluppa metodi analitici innovativi per la ricerca e la determinazione di additivi, aromi, coloranti, elementi in traccia e di parametri per la valutazione della qualità degli alimenti. Assolve compiti di formazione delle strutture dell'SSN e informazione dei consumatori e svolge

attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie e di controllo. Nell'ambito del Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) è sede della Unità Operativa per gli elementi chimici e collabora con il Laboratorio Comunitario di Riferimento per la ricerca di residui negli animali vivi e nelle carni.

Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica

Il Reparto svolge attività di prevenzione e sorveglianza delle contaminazioni alimentari da virus enterici, tossine algali, batteri patogeni, microrganismi antibiotico resistenti e da residui di farmaci antibatterici da trattamento in alimenti di origine animale. Svolge tutti i compiti relativi al Laboratorio Nazionale di Riferimento per la Contaminazione Batteriologica e Virale dei Molluschi Bivalvi e del Laboratorio Nazionale di Riferimento in materia di analisi e di prove sul Latte e sui prodotti a base di latte, previsti rispettivamente dalla Decisione 1999/313/EC e dal DPR del 14 gennaio 1997 n. 54 (pubblicato nella GU 12 marzo 1997, n. 59 S.O.) quali la collaborazione con i Laboratori Comunitari di Riferimento – CEFAS (Weymouth, UK) per i molluschi, AFSSA di Fougeres (Francia) per i residui di antibiotici e sulfamidici, AFSSA di Maison Alfort (Francia) per il latte e i prodotti del latte –, il coordinamento delle strutture periferiche dell'SSN, l'organizzazione e la partecipazione a saggi interlaboratorio. In particolare si occupa dei problemi sanitari connessi al consumo dei molluschi bivalvi e interviene in caso di segnalazioni di contaminazioni o di tossinfezioni degli stessi, sia di produzione nazionale che d'importazione, in collegamento con il Sistema di Allerta. Promuove studi sulle cause delle modificazioni sia morfologiche che patogenetiche dei contaminanti dei molluschi per la valutazione del rischio associato al loro consumo. Promuove e sviluppa ricerche mirate alla messa a punto di metodi tradizionali e innovativi per la determinazione e la caratterizzazione di diversi microrganismi (batteri classici ed emergenti e virus enterici). Costituisce l'unità operativa del Laboratorio di Riferimento Nazionale per i residui di farmaci antibatterici da trattamento per quanto riguarda i metodi di screening e svolge attività di ricerca e messa a punto di metodi per i diversi prodotti di origine animale (latte, carne, pesce, uova, miele). Si occupa di problematiche del latte e dei suoi derivati (microbiologia, determinazione di residui di antibiotici e sulfamidici da trattamento farmacologico) e sviluppa attività di ricerca nel settore. Svolge attività di monitoraggio dell'emergenza di antibiotico resistenza in ceppi microbici prevalentemente associati ad alimenti e promuove studi sull'efficacia di estratti vegetali ad attività antibatterica e di natura non antibiotica. Nell'ambito del Reparto è attivo il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo, formalizzato dalla Circolare del Ministero della Sanità 1° luglio 1996 n. 9. Il Centro, attivo 24 ore su 24 tutti i giorni dell'anno riceve campioni biologici e alimentari dalle varie strutture dell'SSN al fine di effettuare tempestivamente la diagnosi di Laboratorio dei casi di sospetto botulismo che si verificano sul territorio nazionale. I risultati delle analisi e le indagini epidemiologiche hanno lo scopo fondamentale della corretta azione sul malato e di una tempestiva individuazione dei veicoli alimentari al fine della eventuale diramazione di allerte nazionali o internazionali. Vengono inoltre effettuate ricerche per lo studio di caratteristiche fenotipiche e genotipiche di subtipizzazione molecolare di clostridi neurotossigeni tradizionali ed emergenti,e di vari aspetti delle diverse forme di botulismo,sia di natura tossica che infettiva quale il botulismo infantile, intestinale dell'adulto e da ferita. Svolge inoltre indagini ambientali per valutare la presenza e distribuzione delle spore di clostridi neurotossigeni in indicatori ambientali e in alimenti particolari quali il miele. Vengono studiati inoltre metodi alternativi all'utilizzazione di animali da esperimento quali quelli molecolari e quelli che utilizzano microcrostacei a anche in relazione a eventuali problemi legati al bioterrorismo.

Reparto Alimentazione

Il Reparto studia gli effetti dei componenti della dieta sui meccanismi che regolano l'omeostasi cellulare. Identifica e promuove gli stili di vita (dieta e attività fisica) diretti alla prevenzione delle malattie con fattore di rischio nutrizionale e alla promozione della salute. Valuta l'influenza di componenti della dieta nella patogenesi di obesità e malattie con fattore di rischio dietetico-nutrizionale, quali diabete di tipo II, arteriosclerosi, e patologie enteriche non infettive, correlate a infiammazione e stress ossidativo. Svolge attività di formazione per gli operatori dell'SSN al fine di prevenire l'obesità e i disturbi del comportamento alimentare a essa associati (bulimia nervosa, binge eating disorder). Studia la funzione, il meccanismo di azione e il ruolo protettivo dei composti antiossidanti presenti negli alimenti vegetali.

Reparto Contaminanti chimici

Il Reparto svolge attività istituzionale sui contaminanti ambientali, da trattamento e da processo negli alimenti. Promuove ricerche inerenti la presenza di tali sostanze lungo tutta la filiera alimentare e sviluppa metodi analitici per la loro determinazione. Studia le interazioni tra matrici alimentari e sostanze utilizzate a fini tecnologici in relazione al possibile ruolo di queste ultime quali precursori nella formazione di sostanze tossiche. Mette a punto modelli sperimentali per la valutazione della sicurezza d'uso di prodotti alimentari relativamente alla presenza di contaminanti e di residui potenzialmente dannosi per la salute umana. Stima il rischio mediante la verifica dei meccanismi di trasferimento dei contaminanti dall'ambiente ai prodotti alimentari, la valutazione dell'influenza delle pratiche agrarie, dei trattamenti veterinari e dei processi tecnologici di produzione sui residui di contaminanti o sulla neoformazione di sostanze tossiche. Valuta l'esposizione a tali agenti conseguente l'ingestione di prodotti alimentari contaminati. Assolve compiti di formazione per il personale delle strutture dell'SSN e di informazione per i consumatori. Svolge attività di controllo e consulenza per le autorità sanitarie nazionali e collabora con i Laboratori di riferimento nazionale e comunitario per i residui.

Reparto Dietetica

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

Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina

Il Reparto svolge attività di ricerca e controllo degli organismi geneticamente modificati e delle micotossine negli alimenti. Relativamente agli Organismi Geneticamente Modificati (OGM) studia la problematica legata alla loro diagnostica nella filiera agro-alimentare, incluso lo sviluppo di metodi innovativi multianalita, effettua la validazione di metodi e organizza proficiency testings. Studia le problematiche legate alla tracciabilità degli OGM nella filiera agroalimentare. Sviluppa metodi di campionamento per il prelievo dei campioni per l'analisi. Valuta la riduzione della contaminazione da micotossine nelle colture geneticamente modificate. Effettua la valutazione del rischio da micotossine note e da micotossine emergenti. Studia i sistemi di prevenzione della contaminazione da micotossine e le problematiche legate alla diagnostica delle micotossine tramite sistemi tradizionali e innovativi. Studia inoltre i modelli di analisi e campionamento multianalita e valida i metodi di analisi per le micotossine nei prodotti agro-alimentari. Assolve compiti di formazione delle strutture dell'SSN e svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie. Nell'ambito del Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR), il Reparto è sede dell'Unità operativa per le micotossine e collabora con il Laboratorio Comunitario di Riferimento per la ricerca di residui negli animali vivi e nelle carni (LCR) e con il Laboratorio Comunitario di Riferimento per il rilevamento degli OGM (CCR).

Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti

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

CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI

Il Centro Nazionale Trapianti, istituito con la legge 1 aprile 1999 n. 91, è una struttura autonoma con compiti di indirizzo, coordinamento e promozione dell'attività di donazione e trapianto in Italia. Il Centro ha sede presso l'ISS ed è composto dal Presidente dell'ISS con funzioni di Presidente, dal Direttore Generale e dai rappresentanti dei Centri Interregionali o regionali di riferimento per i trapianti.

Tra le principali funzioni della struttura, previste dall'art. 8 della L. 91/1999, si indicano le seguenti: la cura, attraverso il sistema informativo trapianti, delle liste d'attesa; la definizione dei criteri e delle procedure condivise per l'inserimento dei pazienti in lista e per l'assegnazione degli organi, con particolare riferimento alle urgenze; la definizione del fabbisogno nazionale, nonché di protocolli operativi e di linee guida per uniformare l'attività dei Centri Regionali e Interregionali; l'indicazione dei parametri per la verifica della qualità e del risultato delle strutture per i trapianti.

A ciò si aggiunga la collaborazione con il Ministero della Salute per la promozione dell'informazione, la gestione del sistema informativo trapianti e, più in generale, un ruolo organizzativo e gestionale nel sistema trapianti.

Il Centro svolge le sue funzioni con il sostegno della Consulta Tecnica Permanente per i trapianti, che ha il compito di predisporre gli indirizzi tecnico-operativi per lo svolgimento delle attività di prelievo e di trapianto, e trova, inoltre, supporto, su tematiche specifiche, nella collaborazione di esperti che partecipano ai gruppi di lavoro indicati dalla Consulta Tecnica Nazionale.

Resoconto attività 2004

Il Centro ha svolto le seguenti attività:

– *Task force di esperti (Second opinion)*
  A integrazione delle linee guida sulla sicurezza del donatore (Accordo Conferenza Stato-Regioni. 26 novembre 2003) è stata nominata, con Decreto del Ministro della Salute del 27 ottobre 2004, una commissione di medici esperti composta da due coordinatori nazionali, un medico legale, un infettivologo e un anatomo patologo. La *second opinion* garantisce alla rete nazionale trapianti 24 ore su 24 un supporto reale di elevate competenze per i casi clinici di dubbia interpretazione.

– *Progetto Tel Bios*
  È stato predisposto un sistema informativo di teleconsulto attraverso cui tutta la documentazione inerente il donatore viene resa disponibile in rete per gli utenti autorizzati. Tale sistema consente la visone in tempo reale di referti, immagini, e preparati istologici attraverso cui è possibile documentare la temporalità di produzione degli accertamenti eseguiti sul donatore nonché il consulto tra gli esperti della Second opinion. Tale sistema è operativo dai primi mesi del 2004.

– *Linee guida sulla gestione delle liste di attesa e l'assegnazione degli organi nel trapianto di fegato da donatore cadavere*
  Sono state elaborate e approvate in sede tecnica le Line Guida sul trapianto di fegato da donatore cadavere (Accordo Conferenza Stato-Regioni del 29 aprile 2004). Queste Linee

Guida hanno l'obiettivo di supportare i medici dei centri di trapianto nella gestione del paziente dal momento della prima visita fino al follow-up post trapianto. Fra le finalità vi è quella di semplificare e rendere più oggettivo l'iter procedurale, di favorire una misura della professionalità del medico, di migliorare il rapporto costo/beneficio dei servizi sanitari, di portare a conoscenza di tutti le linee di condotta cliniche basate sull'evidenza.

– *Stesura e applicazione del protocollo nazionale sul trapianto di fegato in soggetti con infezione da HIV*
  È stato avviato per la prima volta in Italia il programma sperimentale di terapia sostitutiva con trapianto da donatore cadavere dell'insufficienza epatica terminale in soggetti con infezione da HIV: valutazione osservazionale di fattibilità. Il protocollo ha permesso l'accesso al trapianto a una categoria di pazienti selezionati che prima non era regolamentata. A oggi risultano trapiantati 16 pazienti con una percentuale di successo dell'68,7%. Il Centro Nazionale Trapianti ha approvato l'estensione del protocollo anche al trapianto di rene per la stessa categoria di pazienti. Tale programma è operativo dal 2003, presso 5 centri in ambito nazionale.

– *Conclusione delle ispezioni (audit) ai centri di trapianto di rene in Italia*
  Tre commissioni di esperti nominati congiuntamente dal Centro Nazionale Trapianti, dalla Consulta Tecnica Permanente e dai tre Centri Interregionali per i Trapianti, hanno sottoposto ad audit tutti i centri di trapianto di rene allo scopo di certificare: le caratteristiche tecniche delle struttura chirurgiche; la gestione delle liste di attesa; l'attività di trapianto da donatore cadavere e da donatore vivente; i risultati. L'iniziativa va a integrare l'esperienza iniziata con i centri di trapianto di fegato e fa parte del percorso complessivo di qualità e trasparenza che ha intrapreso tutto il sistema trapiantologico italiano e che vedrà partecipi oltre agli altri centri di trapianto (cuore, pancreas, polmone e intestino), anche i centri di coordinamento regionali e interregionali.

– *Linee guida tessuti e avvio ispezioni banche tessuti*
  Il Centro Nazionale Trapianti con la collaborazione delle Banche dei Tessuti ha definito nel corso del 2004 le linee guida per prelievo, processazione, conservazione e distribuzione del tessuto muscolo scheletrico, delle cornee, della cute, dei vasi e delle valvole a scopo di trapianto. Per adeguarsi alla Direttiva del Parlamento Europeo 2004/23, è stato inoltre pianificato un sistema di accreditamento e di ispezioni di tutte le strutture che raccolgono, processano, conservano e distribuiscono i tessuti. Il programma di ispezioni ha avuto inizio nel marzo 2004, dopo la costituzione di un gruppo di ispettori comprendente anche esperti di Banche dei Tessuti. Gli ispettori sono stati formati attraverso un corso con una sessione teorica e una simulazione pratica organizzato dal CNT.

– *Progetto qualità nelle rianimazioni*
  È stato avviato un sistema di sorveglianza nei centri di rianimazione italiani allo scopo pianificare localmente i percorsi e le strategie con cui monitorare i soggetti con gravi lesioni encefaliche sottoposti a misure rianimatorie. L'obiettivo è quello di migliorare l'efficienza di questi centri nella identificazione di tutti i potenziali donatori attraverso l'adozione di protocolli e strategie operative per l'ottimale svolgimento del processo di donazione.

– *Attività di cooperazione internazionale*
  Ad aprile 2004, per iniziativa dei Ministri della Salute della Unione Europea, è stata creata una organizzazione intergovernativa denominata European Transplant Network, che riunisce oltre a Italia, Grecia e Austria, tutti i paesi recentemente entrati nell'Unione Europea. L'obiettivo principale è la promozione della donazione di organi e tessuti, nel rispetto delle regole di qualità e sicurezza, nei paesi membri e attuare politiche e procedure comuni nel settore, la promozione di programmi formativi e lo sviluppo di politiche per lo scambio degli organi. A giugno 2004 è stato inoltre firmato un accordo di cooperazione con l'Algeria nel settore sanitario che prevede la collaborazione del CNT alla realizzazione di un Istituto per il trapianto di rene e di una Agenzia Nazionale per i trapianti.

– *Sistema informativo e valutazione processo trapianti*
  È stata ulteriormente sviluppata la rete informatica riguardo all'inserimento dei dati relativi alle liste di attesa, al numero delle donazioni e dei trapianti e il loro relativo monitoraggio attraverso l'invio di reportistica, all'inserimento dei follow-up da parte dei centri trapianto e il monitoraggio dei dati relativi ai trapianti da donatori a rischio calcolato. Inoltre è stata data ai centri interregionali, regionali e ai centri trapianto la possibilità di effettuare elaborazioni statistiche online sui dati della qualità. È proseguita l'attività di pubblicazione sul portale del Ministero della Salute dei dati relativi alle curve di sopravvivenza per tutti gli organi.

– *Campagna informativa trapianti*
  CNT ha coordinato, in insieme al Ministero della Salute e alle associazioni di pazienti, la campagna nazionale di informazione sulla donazione degli organi, realizzata attraverso gli organi di informazione (televisione, giornali, riviste), al fine di fornire informazioni brevi e puntuali al grande pubblico sull'importanza sociale della donazione di organi e tessuti. Inoltre ha proseguito la sua attività il Numero Verde Trapianti, attivo dal 2003, per fornire a tutti i cittadini informazioni sulle problematiche relative al trapianto.

SERVIZIO BIOLOGICO E PER LA GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE

Il Servizio è suddiviso in due Settori con diverse competenze e compiti istituzionali.

In particolare il Settore Biologico si occupa dell'allestimento, gestione e conservazione delle colture biologiche ai fini della sperimentazione in Istituto mentre il Settore Sperimentazione Animale coordina e gestisce la custodia, la sorveglianza e la tutela sanitaria degli animali utilizzati in Istituto per le sperimentazioni.

Entrambi i Settori collaborano al recepimento di norme comunitarie e svolgono attività tecnico-scientifica di Controllo Istituzionale. Svolgono, inoltre, programmi di ricerca, sia in autonomia che in collaborazione, con i Dipartimenti dell'ISS ed Enti esterni per gli aspetti relativi ai propri settori di competenza.

Resoconto attività 2004

Settore Biologico

Le attività del Settore Biologico includono i controlli di sicurezza, effettuati secondo le norme Internazionali UNI CEI EN ISO/IEC 17025, allo scopo di valutare la sterilità, l'assenza dei pirogeni e l'eventuale presenza di endotossine batteriche nelle specialità medicinali e nei presidi medico-chirurgici. In questo settore di competenza confluisce anche l'attività di valutazione e consulenza fornita ai Laboratori dell'Istituto e al Ministero della Salute. Parallelamente, nell'ambito delle attività di farmacovigilanza svolte dall'Istituto, il Servizio partecipa alle ispezioni delle Officine farmaceutiche produttrici di principi farmacologicamente attivi allo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). Nei compiti istituzionali del Servizio sono inclusi, inoltre, l'allestimento di colture di microorganismi wild-type e geneticamente modificati -sia in scala di laboratorio che in scala pilota- allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di metaboliti di interesse sanitario. In questo settore confluisce il supporto tecnico-scientifico fornito alle linee di ricerca dei Laboratori dell'Istituto. Tra i programmi svolti in collaborazione con enti nazionali rientrano le linee di ricerca indirizzate allo studio del gene per la superossido dismutasi periplasmatica di V.cholerae e alla caratterizzazione genetica di microorganismi isolati da aree industriali contaminate. Altre attività di supporto fornite ai Laboratori e ai Servizi dell'ISS includono la partecipazione a commissioni interministeriali per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie e l'attività di formazione prevista dall'art. 22 del DL.vo 626/94 per gli aspetti relativi al titolo VIII: rischio biologico.

Le attività nel 2004 sono state svolte nei seguenti settori di interesse:

– *Attività di controllo*
  Attività relative all'esecuzione dei saggi di sicurezza su specialità medicinali e presidi medico-chirurgici (in stretta collaborazione con il Ministero della Salute). Nel 2004 sono stati effettuati saggio di sterilità, saggio per la verifica dell'assenza dei pirogeni, saggio per la ricerca delle endotossine batteriche sia su specilità medicinali che su emoderivati in ambito delle procedure di *batch-release*.

– *attività ispettiva*
  Partecipazione del personale all'attività ispettiva alle officine di produzione di farmaci e di materie prime per la verifica dell'applicazione delle GMP.

– *Sistema di Assicurazione della Qualità del Servizio*
  Piena operatività del Sistema di Assicurazione della Qualità del Servizio, per l'esecuzione dei saggi secondo quanto previsto dalle norme internazionali UNI CEI EN ISO/IEC 17025: "Criteri generali per il funzionamento dei laboratori di prova".

– *Attività di formazione*
  Attività di formazione del personale ISS e dell'SSN sul titolo VIII: rischio biologico, secondo il disposto della Legge 626/1994.

– *Impianto di fermentazione*
  Potenziamento dell'attività dell'impianto di fermentazione (autorizzato all'impiego di Microorganismi Geneticamente Modificati ex DL.vo n. 206 del 12 aprile 2001).

– *Linea di ricerca:*

  Linea di ricerca Isolamento e caratterizzazione della superossido dismutasi periplasmatica di *Vibrio cholerae*: messa a punto di un sistema di espressione e di produzione di biomassa che consentirà di produrre la proteina ricombinante. Costruzione del mutante *knockout* nel gene sodC di *V. cholerae*, al fine di valutare il ruolo fisiologico della Cu,ZnSOD rispetto al ceppo parentale.

  Linea di ricerca, in collaborazione con l'ISPESL: è proseguito lo studio per la caratterizzazione di ceppi microbici isolati da aree contaminate da idrocarburi aromatici policiclici (IPA). In particolare è stata effettuata la ricerca dei geni catabolici coinvolti nella degradazione di IUA, mediante amplificazione di DNA genomico (PCR) attraverso primers specifici per i geni che codificano per le seguenti attività enzimatiche: naftalene diossigenasi, catecolo 1,2 diossigenasi, catecolo 2,3 diossigenasi. Sono stati condotti studi in fermentatore da laboratorio, al fine di individuare le condizioni ottimali di crescita su naftalene. È iniziata la tipizzazione genetica dei cloni isolati, mediante amplificazione e sequenziamento del DNA 16S.

Settore Sperimentazione animale

Il Settore, istituzionalizzato nel 1992 a seguito del recepimento della normativa europea sul benessere degli animali utilizzati in sperimentazione, gestisce tutte le problematiche connesse con la sperimentazione animale sia in proiezione interna che esterna all'Istituto. Costituisce quindi supporto tecnico-scientifico alle sperimentazioni dell'Istituto e ha peculiari responsabilità di formazione del personale e di controllo del benessere degli animali in sperimentazione. Fornisce pareri al Ministro della sanità sulle procedure sperimentali che avvengono in deroga alla normativa e ha il compito di coordinare le attività finalizzate allo sviluppo di metodiche alternative. Contribuisce notevolmente alla diffusione della cultura del "welfare" nella comunità scientifica e nel Paese.

Il Settore ha svolto nel corso dell'anno 2004:

– Ottimizzazione delle procedure di salvagurdia del benessere degli animali da laboratorio con particolare attenzione alla vigilanza sulla conduzione delle sperimentazioni.

- Attività di supporto ai ricercatori I.S.S. e di altri istituti a carattere scientifico per la stesura di protocolli sperimentali, per la messa a punto di procedure anestesiologiche e per la conduzione pratica degli esperimenti.
- Gestione delle attività connesse con la fornitura di animali, mangime, lettiera, attrezzature, farmaci e anestetici.
- Attività di monitoraggio sanitario degli animali da laboratorio e di monitoraggio microbiologico dei locali di stabulazione.
- Formazione del personale ISS mediante corsi-teorico-pratici che coinvolgono sia il personale addetto alla cura degli animali sia utilizzatore.
- Coordinamento dell'attività di valutazione dei ricercatori ISS, dei protocolli sperimentali, inviati dal M.d.S. per le autorizzazioni in deroga agli artt.8 e 9 del DL.vo 116/92.

Le Linea di ricerca sono:

- Ruolo della transcriptasi inversa endogena nella crescita tumorale e nel differenziamento embrionale.
- Tecnologie riproduttive: transgenesi e sviluppo dei metodi innovativi per la transgenesi e la terapia genica.
- Programma di collaborazione ISS- NIH: *Endogenous reverse transcriptase (RT) activity and chromation remodeling in normal and trasformed cells and early embryos*.
- Progetto Oncotecnologico: Sviluppo di nuove terapie anti-tumorali basate sui farmaci anti-retrovirali inibitori della proteasi di HIV e inibitori non nucleosidici della transcrittasi inversa, da soli o combinati:studi pre-clinici in vitro e in vivo.
- Progetto Oncotecnologico: Infiammazione e progressione tumorale. Effetto di inibitori di NF-kB e di "scavengers" di radicali liberi in modelli animali di cancro del colon, della mammella e della prostata.
- Valutazione di sicurezza dei preparati erboristici.

SERVIZIO INFORMATICO, DOCUMENTAZIONE, BIBLIOTECA ED ATTIVITÀ EDITORIALI

Il Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca e Attività Editoriali (SIDBAE) è un servizio tecnico-scientifico istituito con Decreto 20 gennaio 2003 (art.10) ed è strutturato in quattro settori.

Il Servizio svolge molteplici attività di supporto alle strutture di ricerca. Tali attività sono prevalentemente attinenti a: rilevazione, elaborazione e ottimizzazione dei dati tecnico-scientifici e sanitari inerenti le attività istituzionali; gestioni delle reti e della sicurezza, realizzazione e gestione di sistemi di consultazione in tempo reale di basi e banche dati; acquisizione, gestione e catalogazione di monografie e periodici in formato cartaceo ed elettronico; coordinamento, redazione, stampa e diffusione in modalità cartacea e online delle pubblicazioni dell'Istituto.

Resoconto attività 2004

Nel corso dell'anno 2004 il Servizio ha svolto i compiti assegnati alle singole strutture che lo compongono, in particolare:

- In occasione delle celebrazioni dei 70 anni dell'ISS (30 giugno 2004) ha curato la pubblicazione di un volume storico e l'allestimento di una mostra documentaria sul'attività dell'ente, comprendente anche l'esposizione di alcuni suoi strumenti scientifici di valore storico. In tale occasione è stato realizzato anche un breve filmato sulla storia dell'ISS.
- Il sito web dell'Istituto è stato arricchito di nuovi siti tematici, alcuni dei quali contenenti cataloghi bibliografici interrogabili (SIBIL, Piramide, Biblioteca ISS). Dati biomedici, statistici o tossicologici sono stati resi consultabili a un'utenza più limitata con procedura di autenticazione, mediante applicazioni web. Sono stati sviluppati siti tematici utilizzati da utenti autorizzati per la trasmissione di dati di analisi di laboratorio in studi di controllo di qualità.
- Sono stati garantiti nuovi accessi a risorse informative già disponibili come le pubblicazioni edite dall'Istituto (*Annali*, *Notiziario*, rapporti tecnici) tutte disponibili in full-text.
- È stato perfezionato il sistema informatizzato del protocollo dei documenti in entrata e in uscita, come stabilito dal vigente normativa. È in fase di test la registrazione del documento con riproduzione via scanner, ma non è stata sperimentata l'assegnazione per via telematica al destinatario.
- Sono state attivate 2500 caselle di posta elettronica di cui 2350 assegnate individualmente. Nel corso del 2004 è stata data particolare attenzione alla attività di progettazione e realizzazione di nuove infrastrutture per la rete fonia-dati, volte ad aumentare sia le prestazioni sia la sicurezza informatica del patrimonio informativo dell'ISS (*firewall*, sistemi di network *intrusion detection*, messa a punto della nuova centrale telefonica digitale della sede principale, collegamento via cannoni laser tra la sede distaccata di Via Giano della Bella e la sede centrale ISS.

Settore I – Informatica

Il settore progetta sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri Nazionali e i Servizi dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere internazionale.

Esplica, inoltre, le seguenti attività:

- sviluppo e gestione delle reti locale e geografica finalizzate alla raccolta e alla diffusione delle informazioni tecnico-scientifiche in materia di sanità pubblica;
- gestione della sicurezza della rete e della riservatezza dei dati secondo la normativa vigente;
- gestione della posta elettronica sia Internet sia Intranet;
- sviluppo e gestione di siti web collegati a basi di dati tecnico-scientifiche con relativo servizio di *hosting*;
- progettazione e sviluppo di basi di dati inerenti le attività istituzionali dell'ISS, con particolare riferimento alle attività tecnico-scientifiche svolte da Dipartimenti, Centri Nazionali e Servizi;
- attività di consulenza relativa alla risoluzione di problematiche tecniche, nell'ambito informatico, che vengono sottoposte dalla strutture tecnico-scientifiche dell'ISS;
- effettua seminari e corsi di formazione rivolti al personale dell'SSN.

Settore II – Documentazione

Il Settore Documentazione ha come compito il recupero dell'informazione tecnico-scientifica tramite consultazione in tempo reale di basi di dati bibliografici, banche dati fattuali e altre risorse elettroniche, su richiesta dell'utenza interna ed esterna. Fornisce assistenza, consulenza e servizi mirati all'uso del patrimonio informativo della *National Library of Medicine* (NLM) di Bethesda (USA), in qualità di centro di riferimento nazionale per il MEDLARS (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*), sistema di basi e banche dati a carattere biomedico prodotte e/o gestite dalla NLM. Offre un servizio di fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite accordi con fornitori esteri (DOCLINE). Realizza e gestisce sistemi di basi e banche dati e altre informative a carattere tecnico-scientifico, tra cui SIBIL il Sistema Informativo per la Bioetica In Linea.

Settore III – Biblioteca

La Biblioteca opera a supporto dell'attività svolta dall'Istituto ed è specializzata nella documentazione scientifica di ambito biomedico-sanitario. Raccoglie e diffonde inoltre tutta la documentazione ricevuta dalla WHO, in qualità di *WHO Documentation Centre* per l'Italia. Acquisisce, gestisce e cataloga ogni anno oltre 2200 periodici in formato cartaceo e oltre 4000 informato elettronico e circa 2000 pubblicazioni monografiche. Organizza corsi di formazione certificati ECM sull'informazione e la documentazione biomedica. Svolge servizio di fornitura documenti sia per gli utenti interni che, a pagamento, per quelli esterni.

Settore IV – Attività Editoriali

Il Settore esplica le proprie attività nei seguenti ambiti:

- redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS sia su supporto cartaceo che online (*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario*, serie di rapporti tecnici);
- realizzazione, sviluppo e coordinamento del sito web dell'Istituto;

- cura dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici e predisposizione di pagine pubblicitarie, inclusi profili di attività in guide e basi dati nazionali e internazionali;
- gestione di una base dati bibliografica relativa alle pubblicazioni prodotte dai ricercatori dell'Istituto;
- predisposizione di relazioni sull'attività istituzionale;
- realizzazione di materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS.

UFFICI DELLA PRESIDENZA

Segreteria del Presidente

La Segreteria del Presidente svolge attività di supporto all'espletamento dei compiti del Presidente, provvedendo al coordinamento delle relative funzioni.

A termini di legge il Presidente è tenuto a predisporre il Piano triennale dell'Istituto e la relazione annuale dell'attività. A tal fine la Segreteria ha individuato, all'interno dell'Istituto, le professionalità idonee con cui collaborare per l'organizzazione e la stesura di queste due pubblicazioni ufficiali. Sono state focalizzate le informazioni utili da presentare e conseguentemente è stato progettato e realizzato un sistema informatico *ad hoc* che consente di introdurre i dati relativi all'attività espletata e a quella progettuale.

Tale attività prevede: scelta delle informazioni da presentare e analisi delle modalità di presentazione delle stesse; progettazione e creazione di un sistema informatizzato e on-line per reperire tali informazioni e per la successiva gestione dei dati immessi; assistenza al personale preposto all'input dei dati; controllo e collazione finale del materiale; creazione di grafici e tabelle riepilogativi dei dati ottenuti; organizzazione e presentazione dei dati nelle pubblicazioni ufficiali dell'Istituto (Relazione annuale dell'attività dell'Istituto, Piano Triennale e suo aggiornamento annuale) e come divulgazione al personale dell'Istituto nella forma di rendicontazione dei risultati delle attività scientifiche, di controllo, di consulenza, di formazione, di *expertise* svolte da ogni struttura operante in Istituto.

Nello specifico, nel corso del 2004 è stata pubblicata nella serie *Rapporti ISTISAN* 04/30 la *Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2003*, ed è stata progettata l'architettura per la realizzazione di un applicativo web da mettere a disposizione di tutte le strutture tecnico-scienfiche dell'Istituto. Tale applicativo ha reso interrogabili e utilizzabili molte delle banche dati già presenti in ISS, quali quelle della matricola (con le informazioni relative al ruolo e all'ubicazione del personale), del Settore Attività Editoriali (con la lista completa di tutte le pubblicazioni dei ricercatori con relativo impact factor), dell'ufficio brevetti e servizi a terzi (con tutte le attività brevettuali e di controllo, valutazione, parere tariffate), dello SCI (Sistema Contabile Integrato, con cui sono gestite finanziariamente tutte le linee di ricerca dell'ISS), dell'ufficio protocollo generale e archivio (con tutta la corrispondenza in entrata e in partenza dall'Istituto, scannerizzata e classificata) e infine quella della Presidenza stessa relativa alle designazioni degli esperti per i vari comitati, ispezioni, ecc. Con l'introduzione in rete di tale sistema si possono raggiungere due preziosi risultati: da una parte la Presidenza avrà lo strumento idoneo per poter procedere alla rendicontazione annuale delle attività tecnico-scientifiche con omogeneità e attendibilità; dall'altra parte le strutture dell'Istituto potranno facilmente consultare le banche dati sopra dette e così gestire operativamente la propria attività quotidiana.

Inoltre la Segreteria coadiuva il Presidente nella gestione dell'attività di ricerca dell'ISS. Tale gestione riguarda l'intero percorso dei progetti dalla emanazione e/o divulgazione del bando, dalla individuazione delle procedure per la loro compilazione e trasmissione, alla loro raccolta, elaborazione e predisposizione per il successivo inoltro a eventuali referee. Tali fasi sono corredate dalla gestione delle informazioni e della documentazione relative fino alla finale approvazione dei progetti da parte degli organi preposti.

Nel 2004 sono state curate le procedure per i seguenti progetti:

- ricerca finalizzata (1% del FSN)
- accordi di collaborazione con il Ministero della Salute
- collaborazione tra l'Istituto e i *National Institutes of Health* americani.

La Segreteria gestisce la propria attività attraverso un sistema informatico integrato, realizzato dal Servizio informatico e costruito per le specifiche esigenze della Presidenza.

Tale sistema, corredato di una etichettatrice per il riconoscimento dei documenti e di uno scanner per l'acquisizione e archiviazione ottica degli stessi, è un database relazionale che permette di svolgere le seguenti attività:

- redazione dei documenti
- protocollo informatico
- gestione dell'archivio sia corrente che di deposito attraverso la creazione di un complesso sistema di classificazione ad albero
- interrogazione di tale archivio su tutti i record
- gestione informatizzata delle relazioni all'interno e all'esterno dell'Istituto sia in territorio nazionale che internazionale.

La Segreteria provvede anche alla designazione ufficiale degli esperti richiesti dalle varie istituzioni appartenenti all'SSN e da altri organismi statali e regionali nonché da comitati e gruppi di lavoro operanti sia in Italia che all'estero. Tale attività di expertise viene costantemente tenuta aggiornata tramite un sistema informatico che può essere interrogato anche a livello periferico dai vari Dipartimenti, Centri e Servizi.

La Segreteria inoltre si occupa di:

- identificare le procedure necessarie all'espletamento dei compiti istituzionali;
- preparare e realizzare le diapositive – attraverso l'idoneo sistema informatico – da presentare a convegni e conferenze cui il Presidente è chiamato a partecipare nel suo ruolo istituzionale;
- registrare informaticamente, verificare il rispetto procedurale e scaricare tutte le pratiche relative all'attività istituzionale che pervengono alla firma del Presidente;
- svolgere tutte le attività relative alla gestione e all'organizzazione degli impegni del Presidente (pianificazione di viaggi in Italia e all'estero, predisposizione della documentazione, contatto con il personale interno ed esterno all'Istituto);
- organizzare alcuni eventi di grande impatto politico o sociale come la celebrazione del 70° anniversario dalla fondazione dell'Istituto e il convegno in memoria del Prof. Giovanni Battista Rossi.

Ufficio per le Relazioni Esterne

L'Ufficio per le Relazioni Esterne (URE) progetta e organizza attività di formazione e aggiornamento per il personale dell'SSN che rispondono ai tempi prioritari della sanità pubblica e delle azioni collegate individuati dalla recente riforma, coerentemente con le linee di sviluppo stabilite dal Ministro della sanità.

I corsi sono realizzati in collaborazione con regioni, università e istituzioni a carattere scientifico. Vengono, inoltre, promossi scambi scientifici a livello nazionale e internazionale, spesso in collaborazione con le Agenzie delle Nazioni Unite, organizzando convegni, conferenze, accordi bilaterali di cooperazione e ospitando delegazioni scientifiche o singoli ricercatori. Su tutti i settori di intervento vengono svolte ricerche ed elaborate pubblicazioni.

L'URE (già Segreteria per le Attività Culturali, SAC) è un Ufficio della Presidenza, con una dotazione di personale pari a 43 unità (17 di ruolo e 26 con altri tipi di rapporto amministrativo).

L'attività dell'anno 2004, suddivisa per aree di competenza, è riassunta come segue:

- *Formazione*
  - è stata mantenuta la certificazione ISO (conseguita nel 2003) per le attività formative residenziali e a distanza, istituzionali e in convenzione. Sono state edite e

distribuite le procedure di conformità e la manualistica che, oltre alla distribuzione ai referenti per la formazione dei vari dipartimenti e centri, è anche stata inserita nel sito intranet dell'ISS
- è stata utilizzata la nuova piattaforma gestionale per la formazione a distanza, integrata con la strumentazione e il parco hardware necessari per l'erogazione di corsi in modalità sincrona (videoteleconferenza e videotelefonia). Sono stati erogati 37 corsi online e organizzati 66 eventi residenziali con un totale di 10.163 partecipanti. La nuova sede è stata ulteriormente migliorata per quanto concerne le dotazioni di aula, la cabina di regia, i divisori mobili insonorizzati e hub telefonici, l'equipaggiamento didattico multimediale, le porte di rete, mobilio e scaffalature.
- in convenzione con il Ministero della Salute (Commissione Nazionale ECM) sono stati impostati e realizzati con successo tre corsi pilota previsti per la concessione dell'accreditamento ECM istituzionale. Un corso FAD con 6.383 iscritti e due corsi residenziali.
- il piano formativo 2004 è stato realizzato raggiungendo con successo 12 dei 14 indicatori di qualità posti sotto monitoraggio dal Sistema di gestione della Qualità.
- è stato definitivamente completato con successo il corso di management erogato a favore del personale dirigente del Ministero della Salute.
- si è concluso il primo anno accademico del Corso di Specializzazione biennale per formatori socio-sanitari organizzato in convenzione con l'Università Salesiana.
- è stato pubblicato il piano di tariffazione degli eventi formativi adottato dal Presidente con proprio decreto e le bozze di regolamento per l'introitazione e la distribuzione dei ricavi. Le tariffe sono state discusse con i responsabili di Dipartimento e proposto un aggiornamento per il 2005.
- si è assicurata collaborazione tecnico-scientifica a varie amministrazioni decentrate, regionali e aziendali, e universitarie (Regione Lombardia, Regione Veneto, Regione Friuli-Venezia Giulia, Regione Marche; aziende sanitarie locali e ospedaliere di varia collocazione geografica; università pubbliche – La Sapienza, Tor Vergata – e private – LUISS, C. Cattaneo di Castellanza).

– *Attività convegnistica*
- sono state assicurate la progettazione e la realizzazione diretta di vari convegni e conferenze sulle tematiche della ricerca qualitativa, dell'integrazione sociale e sanitaria, della gestione e programmazione dei servizi, delle emergenze e delle catastrofi, della lotta alla povertà e alle malattie della povertà.
- sono stati garantiti il supporto e l'assistenza ad altri centri di responsabilità interni, con assicurazione delle procedure organizzative e logistiche, della revisione, stampa e divulgazione dei programmi, della gestione di relatori e partecipanti. Il tasso di realizzazione rispetto al previsto è stato del 100%,
- è stata assicurata la collaborazione con enti terzi e si è gestita la procedura di incameramento delle quote relative alla concessione degli spazi fisici dell'ente per un corrispettivo totale di euro 13.862,00.
- Alle 188 manifestazioni organizzate dall'ente hanno complessivamente presenziato 16.254 partecipanti.

– *Attività internazionali*

L'impegno finanziario per le attività a carattere internazionale ammonta a 7.426.506,99 Euro. I progetti vengono presentati qui di seguito.

a) Progetti di cooperazione con paesi in transizione e paesi in via di sviluppo

- è stato prorogato il progetto di assistenza tecnica per la formazione dei quadri dirigenti medici cinesi
- si concluderà entro il primo semestre del 2005 il progetto di assistenza tecnica alla divisione di formazione delle risorse umane del governo Eritreo
- è stato portato a buon termine il progetto di assistenza all'UNDP in Hebron e al consolato generale italiano a Gerusalemme in tema di riforma sanitaria e formazione della dirigenza medica ospedaliera e sanitaria territoriale in Palestina. È stato concluso positivamente il lavoro di revisione e analisi del sistema dei servizi sanitari palestinesi. Si è tenuta in ISS la conferenza internazionale sui servizi sanitari palestinesi con vari donatori. A questo riguardo è stato attivato un contratto di consulenza istituzionale con l'autorità nazionale palestinese.
- sono iniziati i progetti di supporto alla funzione direzionale strategica del Dipartimento sanitario nazionale sudafricano e il progetto di lotta all'HIV/AIDS nella regione dei Grandi Laghi.
- è ugualmente in corso d'opera il progetto di ricerca/intervento sull'HIV/AIDS in Swaziland
- è stato lanciato il preliminare del progetto di assistenza tecnica all'ospedale di Bengasi e acquisito il nulla osta delle autorità egiziane e italiane per l'esecuzione del progetto di ricerca e formazione a favore dell'Istituto di Sanità pubblica nazionale egiziano
- in collaborazione con le autorità locali e con la commissione europea, è stato disegnato il nuovo progetto europeo di supporto alla lotta all'HIV/AIDS in Namibia e un possibile progetto di intervento nei corridoi di sviluppo sudafricani (che dovrebbe potere garantire anche l'esecuzione delle fasi 2 e 3 del vaccino HIV/AIDS italiano) con il supporto del MAE
- in collaborazione con l'ONG Movimondo è stata vinta una gara comunitaria per un progetto triennale di ricerca e intervento sull'HIV/AIDS in Malawi
- si è concluso con successo il progetto di cooperazione istituzionale con lo Zimbabwe

b) Cooperazione tecnico-scientifica con paesi industrializzati

- è stato avviato l'annunciato progetto triennale di valutazione dell'impatto delle nuove tecnologie formative sui profili di competenza del personale medico in collaborazione con l'università McGill di Montreal
- è stato elaborato lo studio preliminare per l'istituzione di un laboratorio congiunto per l'analisi delle emergenze complesse nei Paesi in conflitto con l'Università di Harvard e la commissione Fulbright statunitensi
- è in fase conclusiva di realizzazione il progetto di cooperazione scientifica con la Repubblica popolare cinese relativamente all'uso di tecnologie informatiche e di telemedicina
- si è garantita la partecipazione dell'ente alle attività del MAE per la valutazione del finanziamento dei capitali di rischio della cooperazione scientifica e tecnologica tra Italia e Israele.

– *Attività di ricerca corrente e progetti speciali*

- sono stati realizzati cinque progetti di ricerca corrente relativi al recupero, alla digitalizzazione e alla indicizzazione con catalogo dedicato del materiale fotografico storico dell'ente, al recupero degli equipaggiamenti e dei beni di valore

storico museale dell'ISS, alla valutazione dell'efficacia delle metodologie formative a distanza (e-learning), alla valutazione del costo e del beneficio della formazione nella gestione dei servizi sanitari e dell'integrazione dei sistemi informativi sociali e sanitari sul territorio di aree comunali pilota della regione Lazio e della regione Lombardia
- sono stati realizzati due progetti, grazie al contributo finanziario del MIUR (legge 6/2000 per la diffusione della cultura scientifica), relativi alla sperimentazione di itinerari didattici, in tema di microbiologia, in istituti di istruzione secondaria
- il Ministero della Salute ha commissionato e deliberato il progetto di creazione di un portale sulle emergenze biologiche, chimiche e nucleari, in collaborazione con l'IRCCS Spallanzani e ha avviato una fase di ricognizione per l'affidamento di due altri progetti sperimentali (comunicazione medico/infermiere-paziente e diabetologia)
- sono stati presentati e approvati dal Ministero della Salute due progetti di ricerca finalizzata relativi alla gestione domiciliare del paziente cardiopatico e del paziente colpito da demenza e all'automazione della comunicazione remota domiciliare tra medico e paziente obeso.

Ufficio Stampa

In ottemperanza alla legge 150/2000, l'Ufficio Stampa, nel 2004, ha curato i rapporti con gli organi di stampa promuovendo l'attività dell'ISS. In quest'ambito ha dunque elaborato 26 comunicati stampa e curato 4 conferenze stampa e relativi "press release" riguardanti l'intera attività dell'Istituto dai progetti di ricerca alle attività di monitoraggio epidemiologico alle pubblicazioni su "peer review". Nell'ambito della cura dei rapporti con gli organi di stampa ha promosso interventi firmati dagli esperti dell'Istituto relativamente alle aree di competenza dei Dipartimenti e dei Centri.

Sono state inoltre coordinate tutte le interviste agli esperti dell'Istituto comparse nella sezione "Primo Piano" della Rassegna Stampa quotidiana curata dall'Ufficio, oltre a quelle diffuse su radio e TV.

Nell'ambito dell'attività di formazione l'Ufficio Stampa ha inoltre organizzato e curato, in collaborazione con il Dipartimento Ambiente e connessa prevenzione primaria e il Dipartimento del Farmaco un "media tutorial" della durata di due giorni rivolto ai giornalisti sul tema dei cosmetici solari.

Nel mese di maggio 2004, inoltre, nella Home Page del sito dell'Istituto, è stato attivato il "Canale Stampa e Media" per offrire agli operatori dei media un approfondimento tematico sulle attività dell'Istituto che è stato articolato in più sezioni. Nel sito, infatti, periodicamente viene pubblicato con un "alert" ai giornalisti in occasione dell'aggiornamento, un "Primo Piano" che contiene materiale divulgativo su studi e attività dell'Istituto, un "Focus" che contiene una breve descrizione di uno studio a cui segue una serie di domande e risposte (*Frequently Asked Questions*, FAQ) per fare il punto su temi di interesse e di attualità, oltre a brevi news di aggiornamento su studi in corso. Nel sito dell'Ufficio Stampa, inoltre, è disponibile, per tutti gli utenti dell'Istituto, una rassegna stampa tematica che, oltre a un resoconto di quanto pubblicato dai media sull'Istituto, offre una panoramica, divisa in diverse aree, di quanto pubblicato su temi di ricerca, salute e politica sanitaria.

Nel dicembre 2004, L'Ufficio Stampa ha prodotto, oltre alla rassegna annuale, in cui è contenuta una selezione dei Primi Piani tratta dalla rassegna stampa quotidiana, anche la rassegna stampa tematica, quest'ultima in collaborazione con il Settore Attività Editoriali,

sull'evento che ha celebrato la nascita dell'Istituto, in occasione del 70° anniversario della sua nascita.

La Tabella 1 esplica in numeri l'attività svolta dall'ufficio stampa nell'anno 2004.

Tabella 1. Attività svolta dell'Ufficio Stampa nel 2004

Tipologia di comunicazione	**n.**	
Comunicati Stampa	26	
Note Stampa	9	
Cartelle Stampa	12	
Conferenze Stampa	4	
Interviste audio e video	135	
Rassegna Stampa	32305	*(articoli lavorati)*
Primi Piani ISS	2095	*(articoli su testate regionali e su testate minori)*
	1089	*(articoli sui quotidiani nazionali)*
Canale "Stampa e Media"		
Argomenti trattati in:		
Primo Piano	36	
Focus e FAQ	20	
NEWS	28	

DIREZIONE GENERALE

Il Direttore Generale è organo dell'Istituto ai sensi dell'articolo 4 del DPR 20 gennaio 2001, n. 70, caratterizzato dall'attribuzione delle funzioni tipiche di cui all'articolo 8, comma 2, del medesimo provvedimento normativo.

Per effetto delle suddette competenze il Direttore Generale, nell'anno 2004, ha partecipato con voto consultivo alle sedute del Consiglio di Amministrazione, curando l'attuazione dei provvedimenti ivi deliberati e ha formulato indicazioni programmatiche, sulla base degli indirizzi forniti dallo stesso organo deliberativo collegiale, per la predisposizione del bilancio e dei relativi atti.

Ha curato la ricognizione dei fabbisogni, programmandone la realizzazione, in conformità alle richieste all'uopo formulate, tenute in debito e ineludibile conto le risorse finanziarie iscritte in bilancio.

Ha adottato gli atti relativi alla gestione dell'Istituto estranei alla competenza del Presidente e dei singoli dirigenti incaricati e ha indetto procedure concorsuali in materia di servizi, lavori e forniture al di sopra della soglia comunitaria, per le quali non era prevista la competenza dei dirigenti preposti.

Oltre alle citate competenze specifiche, il Direttore Generale è stato deputato al coordinamento delle attività delle strutture tecnico-amministrative dell'Istituto.

Tali strutture, alla luce della recente riforma amministrativa, si articolano in due Uffici di livello dirigenziale generale, a loro volta articolati in Uffici di livello dirigenziale non generale, denominate rispettivamente, per effetto della predetta novella recante l'organizzazione strutturale dell'Istituto, Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali e Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche.

L'attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali, nel corso dell'anno 2004, si è caratterizzata per l'adeguamento della realtà istituzionale dell'Istituto al mutato quadro normativo e regolamentare.

In particolare dai dirigenti all'uopo preposti è stata curata nello stesso arco temporale di riferimento la difesa in giudizio dell'ISS e la relativa istruttoria per procedimenti di pignoramento presso terzi, ricorsi Gerarchici, memorie difensive per ricorsi Straordinari al Capo dello Stato, memorie difensive per ricorsi ordinari al TAR e al Consiglio di Stato, procedure giurisdizionali per ricorsi per decreti ingiuntivi e ricorsi al Prefetto per violazioni al codice della Strada.

Inoltre è stata predisposta l'istruttoria dei sinistri in "itinere" e non, riguardanti dipendenti ISS e contestuali richieste di risarcimento danni, la predisposizione del regolamento recante disposizioni sul servizio di valutazione e controllo strategico (pubblicato in GU del 5 ottobre 2004 n. 234), del regolamento disciplinante l'Ufficio per la gestione del contenzioso del lavoro (pubblicato in GU del 5 ottobre 2004 n. 234) e del regolamento disciplinante l'Ufficio per le relazioni con il pubblico (pubblicato in GU del 5 ottobre 2004 n. 234).

Nello stesso arco temporale di riferimento, è stato effettuato il rimborso spese legali a dipendenti ISS, il pagamento di spese legali derivanti da decreti ingiuntivi e il pagamento somme dovute a titolo di risarcimento danni.

Dall'Ufficio competente sono stati forniti pareri e consulenze giuridiche in ordine alle diverse problematiche attinenti alle strutture ISS per la corretta interpretazione e applicazione di norme giuridiche.

Per quanto attiene attività più aderenti la gestione operativa del personale e le problematiche a esso connesse è stata adeguata la realtà operativa dei diversi settori dell'ISS alle mutate necessità derivanti dall'adozione di un bilancio patrimoniale.

È stata proseguita l'attività relazionale con le Organizzazioni sindacali finalizzata alla predisposizione degli atti di contrattazione e di risoluzione dei problemi legati alle questioni di rappresentatività sindacale.

In particolare, nel corso del 2004, sono stati chiusi 4 contratti integrativi e si è assicurata l'assistenza prevista dalle norme alle operazioni di rinnovo delle Rappresentanze Sindacali Unitarie.

L'anno 2004 ha, altresì, rappresentato, per quanto attiene la gestione amministrativa dell'ISS, un anno di studio e di particolare interesse in quanto si è dato avvio alle nuove procedure attuative delle disposizioni di cui agli artt. 52, 53 e 54 del CCNL del Comparto delle Istituzioni ed Enti di Ricerca e Sperimentazione.

In proposito, si evidenzia, preliminarmente, che si è provveduto ad attivare la prescritta contrattazione integrativa, con la quale sono state definite, in accordo con le organizzazioni sindacali, le relative modalità procedurali, fissate nell'accordo integrativo intervenuto in data 13 maggio 2003.

Al riguardo sono state, altresì, curate tutte le connesse incombenze quali la predisposizione dei bandi di indizione delle selezioni, la raccolta delle connesse documentazioni e la gestione dell'attività delle varie Commissioni incaricate della valutazione dei titoli presentati, nonché degli atti conseguenti, quali approvazione delle graduatorie e relativi inquadramenti.

Nel corso dell'anno 2004 non sono stati espletati alcuni procedimenti disciplinari, applicando le disposizioni contrattuali vigenti e sono state curate le procedure concernenti ipotesi di contenzioso del lavoro, per i quali era stato attivato il tentativo obbligatorio di conciliazione davanti al Collegio di Conciliazione istituito presso il Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, ai sensi dell'art 65 e 66 del DL.vo n. 165 del 2001, relativamente ai quali è stata assicurata la necessaria attività istruttoria e procedimentale.

In considerazione del nuovo assetto istituzionale sono stati curati gli adempimenti concernenti l'attribuzione dei vari incarichi dirigenziali, nonché tutte le altre incombenze relative alla gestione del personale dirigente.

Sono stati svolti i compiti previsti dal Decreto legislativo 30 marzo 2001, n.165, in materia di mobilità da e per i ruoli del personale dell'Istituto.

Per quanto concerne le modificazioni del rapporto di impiego intervenute nel 2004, si evidenzia che sono stati curati gli adempimenti per comandi e distacchi presso altre amministrazioni, nonché per provvedimenti di collocamento fuori ruolo ed è stato curato il rilascio delle necessarie autorizzazioni all'espletamento di incarichi ai sensi dell'art. 53 del DL.vo n. 165/2001.

Un notevole impegno è stato profuso, come peraltro negli anni precedenti, per lo svolgimento delle attività connesse con l'Anagrafe delle prestazioni, istituita presso il Dipartimento della Funzione Pubblica, mediante la trasmissione dei dati "on line" da parte di personale appositamente formato a tal fine.

Sono stati, altresì, curati gli adempimenti relativi alla predisposizione del conto annuale 2004, che ha comportato la comunicazione "on line" di dati afferenti la spesa sostenuta per il personale dipendente alla Ragioneria Generale dello Stato, effettuata tramite specifici collegamenti informatizzati.

Nel periodo di riferimento si è provveduto alla gestione di tutte le incombenze connesse al rilevamento dei dati relativi all'orario di servizio prestato dal personale dipendente, unitamente agli istituti dei congedi, permessi, aspettative e assenze per malattie, aspettative per motivi di

studio e ricerca, congedi per la formazione oltre a quelli relativi alla corresponsione dei buoni pasto.

Sono stati trattati casi relativi a pratiche INAIL per infortuni sul lavoro, è stato curato l'aggiornamento dei fascicoli personali e dei relativi stati matricolari, il rilascio e il rinnovo dei passaporti di servizio, il rilascio, su richiesta, di attestazioni o certificati al personale di ruolo, la predisposizione e la stampa del ruolo di anzianità nonchè l'abilitazione del sistema automatizzato degli accessi e la relativa emissione di "badges" a banda magnetica, sia per il personale dipendente che per i visitatori.

È stata puntualmente effettuata la liquidazione del trattamento economico fondamentale e accessorio ai dipendenti, compresi gli assegni familiari e le indennità di missione nonché la corresponsione delle indennità e dei compensi spettanti ai componenti di comitati e commissioni, la liquidazione del trattamento di previdenza e di quiescenza e del trattamento di fine rapporto al personale e, infine, sono stati predisposti gli adempimenti riguardanti le assicurazioni sociali, le infermità dipendenti da cause di servizio e l'equo indennizzo.

Relativamente al trattamento economico, sono stati curati gli adempimenti attinenti alla progressione economica del personale disciplinata dalla contrattazione collettiva, unitamente alla liquidazione del trattamento economico spettante al personale assunto con contratto a tempo determinato.

Sono stati posti in essere tutti gli adempimenti necessari per la liquidazione del trattamento di previdenza, di quiescenza e del trattamento di fine rapporto, l'erogazione dei gettoni di presenza, nonché la liquidazione dei compensi spettanti ai componenti degli organi collegiali e delle commissioni operanti nell'ambito dell'Istituto.

Nell'anno 2004 sono stati espletati corsi di formazione professionale generale, mirati ad assicurare la conoscenza degli strumenti indispensabili di lavoro quotidiano per la totalità dei dipendenti (lingua, informatica e qualità), e formazione specifica, finalizzati a creare e perfezionare le specifiche professionalità dei singoli dipendenti in relazione all'attività istituzionale che svolgono.

In particolare la formazione generale è stata realizzata mediante il completamento dei corsi di lingua inglese tenuti dalla Oxford Group Roma S.r.l. con esame finale a seguito del quale circa 290 dipendenti ISS hanno conseguito il Trinity grade e varie edizioni di corsi di Qualità intesi a sviluppare un sistema gestionale conforme alla norma ISO/IEC 17025 tenuti dalla Bureau Veritas Italia S.r.l. dove sono state formate 117 unità di personale.

Per quanto concerne, invece, la formazione specifica, effettuata un'apposita ricognizione, sono state soddisfatte le esigenze formative dei singoli Dipartimenti/Centri Nazionali/Servizi/Direzioni Centrali attraverso la partecipazione del personale a circa 305 corsi a contenuto sia tecnico-scientifico che giuridico-amministrativo tenuti dai più noti enti erogatori di formazione e destinati ai dipendenti appartenenti a profili di Ricercatore/Teconologo, Dirigenti amministrativi e Livelli professionali IV-IX.

Ai sensi dell'art. 34, comma 3, lett. c), del vigente CCNL è stata avviata e conclusa in data 7/10/2004 la contrattazione integrativa sulla formazione e aggiornamento del personale, con la quale sono state determinate, tra l'altro, le linee guida per la formazione generale e specifica del personale.

È stato costituito l'Osservatorio per i processi di formazione, commissione con composizione paritetica, con la funzione di approfondire le specifiche problematiche e di monitorare l'attuazione del piano formativo, nonché di avanzare proposte in materia all'Amministrazione.

Si è provveduto a individuare i Referenti per la formazione in ciascun Dipartimento, Centro Nazionale, Servizio tecnico-scientifico, Direzione Centrale, ai quali sono affidati gli specifici

compiti di: raccogliere le proposte di iniziative formative dei dipendenti, verificare l'effettiva partecipazione ai corsi e raccogliere il giudizio del partecipante.

A conclusione della fase di contingentamento delle strutture tecnico-scientifiche dell'Istituto, è stato attivato il processo di programmazione della formazione specifica del personale delle singole unità organizzative effettuata dai rispettivi Dirigenti in conformità dei criteri già individuati nell'accordo integrativo di cui sopra.

È stato individuato il fabbisogno di formazione generale del personale ISS al fine di realizzare un'efficace pianificazione finalizzata a garantire per il futuro una formazione permanente mirata sia all'adeguamento dell'attività istituzionale ai mutamenti tecnologici e normativi, sia all'assicurazione di qualità nei servizi fondati sulle conoscenze e sulle competenze professionali.

Sono stati posti in essere i complessi adempimenti necessari al reclutamento del personale a tempo indeterminato in virtù delle autorizzazioni ad assumere concesse dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri, nonché gli adempimenti connessi alle assunzioni in servizio di personale a tempo determinato, unitamente alle relative assegnazioni di servizio. Sono stati altresì posti in essere gli atti relativi alle borse di studio rinnovate nell'anno precedente.

Nell'anno 2004 è stata svolta anche attività di consulenza in materia di organizzazione e semplificazione, anche con riguardo al compenso da corrispondersi al personale coinvolto nella certificazione per la marcatura CE dei dispositivi medici come previsto all'art. 47, comma 4, della legge 6.2.1996, n. 52, al fine dell'integrazione del tariffario dei servizi resi a pagamento a terzi dall'Istituto.

Per quanto riguarda l'organizzazione del lavoro è stato affrontato il tema del telelavoro, ai fini dell'applicazione dell'art. 21 del vigente CCNL del comparto ricerca.

Per quanto riguarda, nella stessa materia, la programmazione per l'anno 2005, si completerà lo studio sul telelavoro, e si effettuerà un approfondimento in merito al tema "benessere organizzativo", con particolare riguardo alla necessità di un supporto medico di consulenza specialistica per un'azione preventiva a fronte di situazioni di disagio psico-sociale nell'ambito lavorativo.

Per quanto attiene l'attività svolta dalla Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche, nel corso del 2004 è stata proseguito l'adeguamento amministrativo–contabile alla nuova struttura assunta dall'Istituto, quale Ente di diritto pubblico non economico.

In particolare è stata monitorizzata la realizzazione delle linee guida per l'attuazione del decentramento amministrativo, diramate ai Dipartimenti e Centri dell'Istituto. Le stesse prevedevano la gestione centralizzata degli stipendi, degli acquisti di rilevante entità, lavori di manutenzione ordinaria e straordinaria e, comunque, di tutto ciò che è di interesse comune e generale per tutte le strutture. Per effetto dell'assunto in parola, tale gestione centralizzata è stata effettuata, *ratione materiae*, ad opera dei competenti Uffici delle Strutture tecnico-amministrative dell'Istituto, tenute in debito conto l'articolazione e l'organizzazione delle Direzioni Centrali, di cui agli artt. 23 e 24 del Decreto del Presidente dell'Istituto del 24 gennaio 2003.

Una volta, quindi, individuate le materie indivisibili, è stato possibile definire quelle da decentrare secondo gli obiettivi propri di ciascun CRA, nonché quelle di uguale interesse con altri centri ma individualmente finanziabili, quali, ad esempio missioni, acquisti in economia.

In un'ottica basata sulla visione globale della gestione dell'Istituto, intesa come mezzo per il raggiungimento degli obiettivi finali propri dell'Ente, tale autonomia è stata costantemente monitorata al fine sia di consentire il controllo dell'assetto organizzativo nonché lo stato di avanzamento delle attività posta in essere nei diversi CRA.

Per quanto sopra è stato necessario garantire tra i centri le stesse impostazioni di lavoro, sia attraverso un sistema informatico collegato e controllato, sia attraverso la formazione di

personale amministrativo che funzioni da interfaccia con le strutture generali di direzione, in modo da assicurare per ogni centro personale idoneo e preparato, anche mediante la realizzazione di manuali di procedura.

In fase di prima attuazione sono state decentrate (anche per i finanziamenti derivanti dai progetti di ricerca e/o convenzioni) le sole risorse relative ad acquisti e missioni.

Con la definizione della struttura organizzativa hanno trovato definitiva collocazione – ai sensi del regolamento di struttura – i profili dell'attività fiscale dell'Istituto.

Ciò ha comportato il riesame di una serie di attività, al fine di attribuire alle stesse la giusta natura di attività commerciale o istituzionale.

Nel corso del 2004 ha avuto, inoltre, conclusione il processo di analisi dei servizi a pagamento che ha presieduto all'emanazione del nuovo tariffario, impostato secondo i principi di carattere economico generale.

Tutto ciò premesso si ritiene, infine, di evidenziare come uno degli aspetti più qualificanti della già ricordata riforma dell'Istituto investisse la disciplina amministrativo-contabile. La nuova normativa regolamentare mirava – tra l'altro - ad adeguare la stessa alla mutata veste giuridica dell'Istituto stesso, recependo le più recenti previsioni normative sulla contabilità analitica per centri di costo.

Com'è noto, l'adozione della contabilità analitica per centri di costo consente di evidenziare non solo le spese (aspetto finanziario) ma anche i costi (aspetto economico) dell'attività svolta dall'Ente. Essa si rileva, pertanto, uno strumento fondamentale per realizzare una gestione ispirata a criteri di economicità.

Al fine di dare piena ed effettiva attuazione alla nuova normativa, è stata prevista la contestuale creazione di unità operative e di attività procedimentali *ad hoc.*

Nel corso del 2004 è stato predisposto – per la prima volta a seguito della trasformazione dell'Istituto in Ente – il bilancio dell'Istituto redatto conformemente a quanto previsto dal DL.vo n. 97/2003.

Tale dato è estremamente significativo in quanto ha comportato la contestuale elaborazione del Rendiconto finanziario dell'esercizio finanziario 2003, oltre alla predisposizione del primo Bilancio Economico-Patrimoniale.

Il DPR n. 70/2001, infatti, ha riconosciuto all'Istituto autonomo potere regolamentare. Nel corso dell'esercizio 2003, l'Istituto ha provveduto a emanare, tramite il Decreto Presidenziale del 24.01.2003, il "Regolamento concernente la disciplina amministrativa contabile dell'Istituto Superiore di Sanità", che regolamenta, come disposto dall'art. 13 del DPR 70/2001, le modalità per la gestione patrimoniale, economica, finanziaria e contabile dell'Istituto, le modalità per l'acquisto di beni, servizi o forniture, le modalità per la stipula di convenzioni, contratti e accordi di collaborazione con amministrazioni, enti, organismi nazionali, esteri e internazionali.

La disciplina amministrativa e contabile contenuta nel Regolamento di contabilità sopra richiamato sancisce, al capo VI, "Rendiconto generale", che le risultanze della gestione dell'esercizio sono riassunte e dimostrate nel rendiconto generale, costituito dal conto consuntivo del bilancio (contabilità finanziaria) e dallo stato patrimoniale, dal conto economico e dalla nota integrativa (bilancio economico-patrimoniale). L'obbligo della "doppia" rendicontazione, finanziaria ed economico-patrimoniale, è ribadito anche nelle disposizioni contenute nel DPR 97/2003, con cui è stato emanato il "Regolamento concernente l'amministrazione e la contabilità degli enti pubblici di cui alla L. 20.3.1975 n. 70".

Le disposizioni sopra richiamate hanno comportato uno sforzo organizzativo e finanziario al fine di ottemperare contemporaneamente alla tenuta di una contabilità di tipo finanziario e di una contabilità di tipo economico patrimoniale. Per far fronte alla nuova impostazione amministrativo-contabile, l'Istituto da una parte si è dotato di uno strumento capace di gestire il sistema di contabilità integrato, dall'altra ha effettuato un'analisi e rielaborazione dei dati di

natura finanziaria e dei dati contenuti nelle contabilità settoriali (Cespiti e Magazzini), e di tutte le ulteriori informazioni salienti, al fine di addivenire all'elaborazione dello Stato patrimoniale iniziale. Inoltre, l'Istituto ha intrapreso un percorso formativo, rivolto alle risorse dell'area amministrativa, che ha l'obiettivo di trasferire i principi e le tecniche che governano la contabilità di tipo economico-patrimoniale.

PAGINA BIANCA

PARTE 3
Attività di valenza nazionale e internazionale coordinata dall'ISS e progetti speciali

PAGINA BIANCA

ATTIVITÀ DI VALENZA NAZIONALE E INTERNAZIONALE COORDINATA DALL'ISS

Tradurre la ricerca in risultati clinici e sostenere l'attività e gli obiettivi dell'SSN è lo scopo principale del nuovo ISS soprattutto dopo la riforma, che lo ha dotato di autonomia amministrativa e organizzativa. Forte di una lunga tradizione, l'Istituto ha cambiato veste: pur restando l'organo tecnico-scientifico dell'SSN, ha aperto il suo ventaglio di collaborazioni anche all'esterno di questa rete, per esempio nella conduzione delle ricerche con enti e istituzioni private. Diversi, infatti, dei nuovi filoni di studi che fanno parte dell'eccellenza della ricerca che viene condotta in Istituto derivano da co-finanziamenti tra i fondi messi a disposizione dal Ministero della Salute ed enti privati interessati a sviluppare l'applicazione delle ricerche.

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

L'Istituto, infatti, è parte di una rete importante di collaborazioni nazionali e internazionali, di contatti, di scambi di collaborazioni per progetti di eccellenza dei quali non di rado è coordinatore o supervisore, tutti contemporaneamente mirati alla crescita e alla tutela della salute della collettività.

Lotta all'AIDS

Livelli di eccellenza sono stati raggiunti anche nella ricerca sull'AIDS, finanziata e coordinata in Italia dall'Istituto sin dal 1988 attraverso il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS promosso dal Ministero della Salute. In collaborazione con importanti centri clinici italiani l'Istituto conduce la sperimentazione del vaccino basato sulla proteina Tat che i ricercatori dell'ISS hanno dimostrato essere capace, nelle scimmie, di inibire la replicazione del virus. L'Istituto partecipa, inoltre, alle sperimentazioni cliniche più avanzate per l'utilizzazione di nuovi farmaci antiretrovirali e alla definizione della loro migliore combinazione in termini di efficacia e di sicurezza. Sempre nell'ambito della ricerca sui farmaci, importanti risultati si sono ottenuti nella ricerca dei meccanismi della trasmissione materno-infantile dell'HIV.

Ricerca contro il cancro

Attivo nella ricerca contro il cancro, l'Istituto, tra le sue più recenti ricerche, sta conducendo uno studio di sieroproteomica, con lo scopo di ottenere diagnosi sempre più precise e più precoci. La ricerca, coordinata dall'ISS in collaborazione con i principali centri oncologici italiani, è basata sull'analisi dei sieri di pazienti al fine di identificare il pattern sieroproteico specifico delle più importanti neoplasie, che possa consentire di diagnosticare il tumore in fase iniziale. Altri studi sono focalizzati, invece, sull'identificazione di fosfoproteine specifiche delle cellule tumorali, target potenziali di una terapia molecolare. Sempre nell'ambito della

progettazione di nuovi farmaci, altri studi sono centrati invece sui geni di microRNA, soppressori dell'espressione genica e oncosoppressori in talune neoplasie: questi studi potrebbero portare allo sviluppo di una nuova famiglia di farmaci molecolari antitumorali a bassa tossicità. Queste ricerche sul cancro, frutto dell'accordo Italia-USA, siglato nel marzo 2003 dal Ministro della Salute, Girolamo Sirchia, e dal Segretario del Dipartimento della Sanità e dei Servizi umani degli Stati Uniti d'America, Tommy G. Thompson, rappresentano una delle frontiere più promettenti e avanzate della ricerca contro i tumori tra quelle che potrebbero dare, a breve termine, i risultati più significativi.

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

Studio delle cellule staminali

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

Lotta alle malattie infettive

Negli ultimi quarant'anni più di cinquanta nuovi agenti di infezione sono stati scoperti e altri agenti più classici sono stati protagonisti di gravissime emergenze, quali ad esempio l'espansione delle epidemie di AIDS, malaria e tubercolosi.

La ricerca dell'ISS in questo settore si distingue per la generazione di vaccini e terapie antinfettive. Punte di eccellenza sono state raggiunte nell'uso degli inibitori delle proteasi e di anticorpi umani ottenuti con avanzate biotecnologie mediche e capaci di contrastare oggi molto più efficacemente che in passato la cura di patologie opportunistiche nel soggetto HIV positivo come la candidosi o il sarcoma di Kaposi. Attiva e produttiva è anche la ricerca per la lotta agli agenti infettivi recentemente emersi come la SARS e l'influenza aviaria nonché di altri agenti di probabile uso bioterroristico, con particolare riguardo alla diagnostica rapida di questi patogeni. L'ISS ha infatti messo a punto tecniche avanzate di biologia molecolare per la diagnosi di antrace, SARS e vaiolo in due o sei ore. Particolare importanza, al fine di definire strategie di prevenzione ottimali per le più importanti malattie infettive è la ricerca, condotta dall'ISS in collaborazione con il Ministero della Salute, sull'impatto in sanità pubblica della resistenza dei principali patogeni ai comuni antibiotici. Lo scopo ultimo di questa ricerca multicentrica è stata definire la mappa delle principali patologie infettive gravi nel nostro Paese associata all'incidenza degli agenti patogeni e della loro sensibilità e resistenza agli antibiotici.

Malattia di Creutzfeldt-Jakob

La caratterizzazione dei differenti ceppi virali dell'encefalopatia spongiforme bovina, lo stesso ceppo virale che causa la variante umana della malattia di Creutzfeldt-Jakob, è un importante filone di ricerca svolto in Istituto che si riferisce a una delle emergenze sanitarie più recenti. L'Istituto, inoltre, è presente in numerose pubblicazioni internazionali in questo campo grazie agli studi sui meccanismi che regolano le cause e lo sviluppo della malattia di Creutzfeldt-Jakob e della variante umana della stessa malattia, oltre che per le ricerche sui meccanismi di inattivazione dei prioni. Tra i risultati prodotti in questo settore c'è stato anche un brevetto dell'ISS di un test diagnostico capace di inattivare i prioni nei cibi precotti.

Valutazione della qualità in sanità

Per capire il livello della qualità di alcune prestazioni terapeutiche nelle strutture italiane, dal Nord al Sud, il Ministero della Salute ha affidato all'ISS la valutazione degli esiti di alcune prestazioni sanitarie nelle diverse strutture pubbliche che vi avrebbero aderito su base volontaria. L'obiettivo di questa operazione, cosiddetta di benchmarking, è quello di stimolare il miglioramento di tutti i centri attraverso il confronto dei risultati, che devono essere resi pubblici prima di tutto agli operatori del settore e poi alla collettività che usufruisce dei servizi sanitari. Tra le prime strutture a essere monitorate vi sono state novantotto cardiochirurgie sulle quali è stato effettuato uno studio degli esiti di by-pass aorto-coronarico. Sono seguiti gli studi degli esiti dell'artroprotesi d'anca e della radioterapia del carcinoma del seno.

Reti epidemiologiche

L'ISS è sede della più grande e importante rete epidemiologica del Paese. In Istituto quindi, dove vengono studiati e caratterizzati virus e batteri, come l'influenza o la meningite, studiandone anche i meccanismi di inibizione e i relativi test diagnostici, sono anche monitorate tutte le malattie infettive, comprese quelle emergenti e riemergenti, costituendo così un osservatorio privilegiato in grado di orientare la politica sanitaria nelle strategie di prevenzione più efficaci. Si tratta di reti di sorveglianza d'eccellenza, come quella del Centro Operativo AIDS, allestita sin dagli inizi dell'emergenza AIDS e che ogni anno segue l'andamento dell'infezione del Paese disegnando una mappa della diffusione del virus in tutta Italia. Tra le più recenti anche quella del Registro della malattia di Creutzfeldt-Jakob, in cui vengono segnalati tutti i casi della patologia presenti nel Paese e dei relativi decessi, e quello delle malattie rare, uno strumento, quest'ultimo, che, oltre a stimare l'incidenza di patologie a bassa prevalenza, può avere una particolare valenza socio-sanitaria per la valutazione dei bisogni e dell'assistenza di queste patologie non sempre conosciute e quindi così difficili da gestire e affrontare.

Importanti studi epidemiologici sono stati condotti anche in relazione ai fattori di rischio ambientali con l'obiettivo della tutela della sicurezza dei lavoratori, come nel caso dello studio sulla correlazione tra insorgenza di patologie oncologiche ed esposizione all'amianto, oppure sulla correlazione tra insorgenze di queste stesse patologie e l'esposizione della popolazione a sorgenti elettromagnetiche.

Sempre dall'impegno sul fronte epidemiologico dell'Istituto sono nate due importanti Carte del rischio, quella cardiovascolare e quella del rischio polmonare, per calcolare, a seconda degli stili di vita e dei fattori di rischio individuali, la possibilità di contrarre patologie cardiovascolari o respiratorie.

Sul piano socio-sanitario, inoltre, molto importante è l'impegno dell'Istituto nella lotta contro il fumo, la droga e l'alcol, attraverso la consulenza scientifica per la promozione di campagne e di stili di vita corretti e il sostegno e l'orientamento nella lotta all'alcol e al fumo. Su queste problematiche esiste, infatti, sia un osservatorio epidemiologico che un filone di studi sugli effetti di queste sostanze e sul loro abuso.

Sicurezza alimentare e ambientale

La sicurezza alimentare e ambientale è un altro grande capitolo dell'attività di eccellenza dell'Istituto che è impegnato nello studio e nel controllo di ciò che riguarda l'aria, l'acqua e il suolo.

Dalle acque di balneazione alle acque potabili e alle acque minerali, vengono studiati in Istituto i metodi più efficaci e più sensibili per rivelare l'eventuale tossicità di sostanze o agenti batterici o virali presenti nel mare, nei laghi, nei fiumi o ancora di sostanze presenti nelle acque destinate al consumo alimentare per elevare sempre più il livello di sicurezza dei cittadini.

E, sempre nell'ambito della prevenzione dei danni che possono derivare dall'ambiente, diversi filoni di studio riguardano le sostanze presenti anche nell'aria, nel terreno, nell'ambiente domestico, il cosiddetto "inquinamento indoor" per cercare di capire come e se influiscono nell'insorgenza di diverse patologie, in particolare quelle della riproduzione.

Impegno internazionale

La tradizione di collaborazioni con il resto del mondo risale alle origini dell'ISS che sin dalla sua nascita affronta la lotta della malaria a sostegno della Rockefeller Foundation.

Tra le diverse attività svolte a livello internazionale, l'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche, e promuove e realizza progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali – Banca Mondiale, UE, WHO, UNICEF, Banche di Sviluppo Regionali – o dal Governo italiano (MAE) in Paesi prioritari per il Governo italiano. Tra le attività internazionali c'è anche quella della formazione di quadri dirigenti manageriali a livello internazionale, con il finanziamento del MAE e un'importante presenza della WHO, di cui l'Istituto è Centro collaborativo.

Attraverso la rete degli addetti scientifici italiani, a cui l'ISS contribuisce in maniera fattiva con la progettazione e la realizzazione di iniziative scientifiche e divulgative in vari Paesi, viene promossa attivamente l'immagine della competenza e delle potenzialità dell'ente in vari contesti. Si citano, ad esempio, i protocolli con il Regno Unito e altri Stati membri dell'UE, l'Australia, la Cina, il Giappone, Israele, il Sudafrica, l'Argentina, la Russia, il Kazakhstan, l'Albania, la Serbia, con risorse finanziarie assicurate dal MAE e dai Paesi ed enti di controparte.

L'ISS effettua e promuove, attraverso la collaborazione con entità associate dell'SSN, la realizzazione di interventi di assistenza tecnica, ricerca, formazione nei settori della sanità e biomedicina, dello sviluppo di politiche e servizi socio-sanitari, di risanamento e protezione

dell'ambiente, di appoggio al microsviluppo delle comunità e all'autosufficienza dei servizi pubblici di base nell'ambito dei processi di riforma sanitaria e aggiustamento strutturale proposti dalle Nazioni Unite e da altri enti internazionali.

I settori indicati vengono trattati nella loro interdipendenza e generano tecniche, tecnologie, schemi organizzativi, ricerche e attività formative che servono a sostenere i programmi internazionali nei quali la ricerca applicata, lo sviluppo dei sistemi sanitari, la lotta alle patologie fondamentali sono visti in collegamento con i servizi e le strutture di livello intermedio o nazionale necessari per sostenerli e qualificarli.

Accordo NIH-ISS

Una menzione speciale, per la straordinarietà e la peculiarità del rapporto di collaborazione tra i due gemelli NIH americani e ISS, merita l'accordo con gli NIH, che rappresenta un importante traguardo per l'ISS poiché si tratta di un accordo che per la prima volta viene coperto finanziariamente da entrambi i Paesi. Una nuova intesa che promuove progetti di ricerca su numerosi e importanti settori della biomedicina quali: le neoplasie, le malattie cardiovascolari, le malattie respiratorie, la salute della donna, le neuroscienze (che includono le malattie degenerative), la ricerca sulla riabilitazione in campo medico, le malattie infettive (tra cui l'infezione da HIV/AIDS) e il tabagismo. L'accordo riserva, inoltre, una parte delle risorse per la creazione di partnership in Paesi terzi finalizzate a ridurre le disuguaglianze nella salute a livello globale. Attraverso questa azione, poi, oltre a valorizzare le eccellenze, si creano sinergie in modo nuovo con la mobilità dei ricercatori e lo scambio delle competenze, che sono parte essenziale di quest'accordo, formano una nuova importante rete per l'avanzamento della conoscenza e costituiscono un investimento importante e sistematico sui nuovi talenti in base a una visione comune della politica della ricerca.

PROGETTI SPECIALI

Si presenta di seguito il resoconto dell'attività di ricerca svolta dall'ISS nel 2004 nell'ambito dei Progetti speciali (in ordine alfabetico). Per ciascun progetto si riporta anche l'attività programmata per il 2005.

Accordo di collaborazione Italia-USA

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo (Sirchia-Thompson) che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica.

Gli Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti d'America (NIH) e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) della Repubblica Italiana, desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel Memorandum di Intesa firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica Italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali. Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fato scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca. Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- organizzazione e attuazione congiunta di workshop;
- identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i ricercatori provenienti da Paesi in Via di sviluppo e da Economie in Transizione;
- scambio di ricercatori;
- scambio di informazioni;
- scambio di materiali;
- realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e clinica;
- conduzione di progetti di ricerca congiunti in paesi terzi in Via di sviluppo e in Transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai Paesi in Via di Sviluppo e in Transizione.

Successivamente (28 lugliio 2003) è stata siglata una lettera di intenti tra NIH e ISS che ha dato luogo allo sviluppo di attività più oltre descritte (p. 151).

Malattie rare

Resoconto attività 2004

Nell'ambito delle attività Italia-USA sulle Malattie Rare, numerose istituzioni italiane quali l'ISS, i principali IRCCS e altre istituzioni notoriamente coinvolte in questo settore hanno

presentato progetti di ricerca (in totale 74) inerenti specifiche malattie rare proprie sia dell'infanzia che dell'adulto.

Tutti i progetti sono stati inviati a un Gruppo di Referee (esperti nazionali) e dopo valutazione scientifica sono stati finanziati 51 progetti.

In particolare, i progetti riguardano:

- la messa a punto di strategie di prevenzione primaria di alcuni difetti congeniti rari (anencefalia, spina bifida, ecc.) mediante somministrazione di acido folico nel periodo periconcezionale;
- l'eziopatogenesi e quindi lo studio delle basi molecolari di varie malattie rare quali ad esempio: le sindromi di Axenfeld-Rieger, Cornelia de Lange, DiGeorge, Noonan, la malattia di Marfan, il morbo di Whipple, le amiloidosi sistemiche primarie, tumori rari;
- lo sviluppo di nuove strategie diagnostiche (es. la porfiria variegata e la protoporfiaria eritropoietica, distrofia facio-scapolo-omerale, tumori rari). In questo ambito, particolare attenzione è stata riservata alle patologie rare caratterizzate da segni e sintomi a tutt'oggi senza una esatta definizione diagnostica. Dati recenti di letteratura rilevano che a questo gruppo afferiscono circa il 30-35% di tutte le malattie rare; pertanto, esso costituisce non solo un'importante sfida per la ricerca scientifica di base ma anche per la sanità pubblica: infatti, diagnosticare con esattezza una malattia pone le basi per effettuare la corretta terapia (laddove disponibile) e migliore qualità di vita per la persona affetta;
- lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative (es. terapia nell'emoglubinuria parossisitica notturna, ceroidolipofuscinosi, malattia di Niemann-Pick, sindrome di Waldenstrom, malattia di Pompe, malattie da deficit di sulfatasi, malattia di Fabry, distrofia muscolare di Duchenne);
- il miglioramento della gestione clinica del paziente affetto da malattia rara (es. sviluppo di linee guide diagnostico-clinico-terapeutiche per specifiche malattie rare, sviluppo di modelli per realizzare un approccio sanitario integrato).

Attività programmata 2005

I progetti approvati dai Referee e finanziati verranno sviluppati a livello sperimentale, i risultati saranno discussi nell'ambito di Riunioni e Convegni, nazionali e internazionali.

Oncologia

- *La sieroproteomica per la diagnosi precoce delle neoplasie.*
  Lo studio dell'insieme delle proteine e delle loro reciproche interazioni ("proteomica") ha acquistato in questi anni un ruolo fondamentale nella ricerca oncologica. L'analisi proteomica è oggi possibile mediante nuove metodiche di spettrometria di massa, messe a punto dal gruppo statunitense di L. Liotta ed E. Petricoin presso l'NIH e utilizzate con successo per valutare le modifiche del corredo proteico nel siero di pazienti affetti da neoplasie, specificamente nei tumori dell'ovaio. Questo corredo proteico, confrontato con quello di soggetti sani, ha rivelato interessanti differenze che hanno aperto la strada all'identificazione di nuovi marcatori precoci di malignità oncologica ed eventualmente nuovi bersagli terapeutici. Le informazioni derivate dalla sieroproteomica applicata ai tumori umani può consentire di individuare dei pattern predittivi per la diagnosi precoce e il trattamento personalizzato dei tumori. Il programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche ad alcune neoplasie molto diffuse, mettendo in stretta collaborazione il gruppo statunitense di Liotta-Petricoin e i principali IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS.

Il programma prevede la raccolta di circa 11.000 sieri corredati da schede anamnestiche e di informazioni emato-chimiche provenienti da pazienti affetti da tumori della mammella, colon, ovaio, polmone, prostata, fegato, leucemie e da soggetti sani.

– *I microRNA: la nuova frontiera dell'oncologia*

I micro RNA (miR) sono dei piccoli RNA (21-25 nucleotidi) non codificanti capaci di inibire la sintesi di specifiche proteine attraverso una modulazione della stabilità e della efficienza traslazionale di specifici RNA messaggeri. I miR sono prodotti come trascritti-primari (long pri-miR) processati successivamente da complessi enzimatici nucleari (Drosha) e citoplasmatici (Dicer) fino a produrre i maturi miR. È stato dimostrato che l'espressione dei miR è specifica per tessuti e per stadi di sviluppo, sia in modelli animali che nell'uomo, ma i meccanismi di produzione/maturazione dei miR e soprattutto le loro funzioni e specificità di azione su specifici bersagli sono attualmente oggetto di approfondito studio e di grande interesse, soprattutto nel campo oncologico

Resoconto attività 2004

– *La sieroproteomica per la diagnosi precoce delle neoplasie.*

Nel corso dell'anno 2004 sono stati ottenuti i seguenti risultati:

- è stata creata la rete di comunicazione tra i diversi Centri, coordinata dall'ISS, per consentire il flusso dei sieri verso la Biobanca dell'Ospedale Maggiore di Milano e delle schede anamnestiche verso il centro di Coordinamento dell'ISS, dove è stata creata l'interfaccia informatica per consentire il data-entry delle informazioni nel sistema informatico dell'ISS;
- è stata iniziata la raccolta e stoccaggio dei sieri e delle relative schede contenenti le informazioni anamnestiche;
- sono stati raccolti e spediti a Milano circa 1000 sieri ed è stata iniziata l'immissione delle informazioni anamnestiche ed ematochimiche nel database del centro di coordinamento dell'ISS.
- è stato iniziato uno Studio Pilota con sieri raccolti e stoccati in precedenza (dal 1999 al 2004 presso l'Università di Padova) da pazienti affette da tumore della mammella allo Stadio I.

– *I microRNA: la nuova frontiera dell'oncologia*

In base ai dati sperimentali prodotti nel corso del 2004 dall'Istituto Superiore di Sanita e da gruppi USA, appare sempre più evidente che i miR hanno un ruolo fondamentale nella cancerogenesi. È stato infatti evidenziato che i miR risiedono frequentemente nei siti fragili e nelle regioni genomiche alterate che sono coinvolte nei processi oncogenetici di numerosi tumori. La necessità di uno strumento che permettesse un'analisi rapida ed estensiva dell'espressione dei miR in cellule umane ha stimolato la creazione di un "chip" di elevata specificità e affidabilità, mediante il quale è stato possibile definire l'espressione di più di 200 miR in cellule e tessuti tumorali e normali. Questa analisi ha dimostrato l'esistenza di pattern specifici di espressione dei miR durante lo sviluppo e la trasformazione neoplastica. In particolare è stata dimostrata l'espressione di vari miR in linfociti B da *Chronic Lymphocytic Leukemia* (CLL), consentendo di identificare significative differenze di espressione tra campioni di CLL e cellule B di controllo CD5+. Due pattern di espressione di miR sono stati associati alla presenza o assenza di mutazioni in specifici loci genici (13q14), suggerendo che i suddetti pattern di espressione possano avere una notevole rilevanza nelle caratteristiche cliniche e biologiche di questo tipo di leucemia.

Attività programmata 2005

– *La sieroproteomica per la diagnosi precoce delle neoplasie.*
  - Nel corso del 2005 si procederà all'ulteriore raccolta di sieri e di schede da parte dei Centri, con relativo stoccaggio e spedizione dei sieri alla Biobanca dell'Ospedale Maggiore di Milano e immissione delle schede nel database da parte del Coordinamento.
  - Verrà inoltre curata una prima spedizione di campioni in USA, corrispondente a circa 700 sieri e sarà iniziata l'analisi da parte del centro di spettrometria di massa del NCI di Bethesda. Entro la fine dell'anno si prevede di avere i primi risultati delle relative elaborazioni.
  - Nel corso del 2005 saranno anche iniziate le analisi di spettrometria di massa dei sieri del Progetto Pilota, confrontati con i sieri da soggetti sani, per identificare un "pattern" di proteine che differenziano i soggetti neoplastici da quelli sani. Nel corso del 2005 si prevede quindi di iniziare la validazione di questi primi risultati ottenuti nello "Studio Pilota" utilizzando i sieri raccolti nel contesto del Programma Italia-USA ed estendendolo anche ad altri stadi della neoplasia della mammella.
  - Sarà inoltre avviato il Programma Fellowship: alla data attuale uno dei borsisti è già in USA, mentre altri 7 sono in partenza entro il mese di ottobre. Si prevede che entro la fine dell'anno tutti gli 8 borsisti abbiano raggiunto le loro rispettive sedi (4 borsisti al NCI e 4 alla GMU) e che diventino completamente operativi.
  - Entro la fine dell'anno 2005 si prevede inoltre di raccogliere altri circa 3000 sieri, di procedere all'inserimento delle relative schede nel database e di effettuare una seconda spedizione di sieri in USA.

– *I microRNA: la nuova frontiera dell'oncologia*

  Alla luce dell'enorme potenzialità applicativa dei miR, nel corso del 2005 molti studi sono programmati per indagare in dettaglio i meccanismi di regolazione cellulare modulati dai miR. Soprattutto, la potenziale rilevanza dei miR per la diagnosi e terapia delle patologie neoplastiche stimola l'attività dei gruppi di ricerca coinvolti nel Programma Italia-USA *ad hoc*. Tra i vari studi in quest'ambito, quello avviato dal Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare dell'ISS e il laboratorio di Carlo Croce (USA) mirano a identificare i miR-221 e -222 come elementi chiave che inibiscono la proliferazione eritropoietica ed eritroleucemica attraverso la repressione diretta del gene c-kit, la cui attivazione costitutiva è anche responsabile dell'insorgenza dei tumori stromali gastrointestinali. Un altro studio iniziato dagli stessi ricercatori tende a dimostrare che i miR-15 e -16 inducono apoptosi mediante una specifica regolazione del gene di BCL2. Questi studi mirano a dimostrare che i miR possono giocare un ruolo decisivo nella regolazione della proliferazione neoplastica e nell'evoluzione clinica della malattia e si candidano quindi come nuovi strumenti di grandissima potenzialità per la diagnosi e, soprattutto, per la terapia di numerose neoplasie. In effetti, poiché i miR possono essere facilmente prodotti per sintesi, si prevede di utilizzare terapeuticamente i miR dotati di attività oncosoppressiva in modelli sperimentali di neoplasia, con conseguenze del massimo interesse per lo sviluppo della terapia oncologica e dell'industria biotecnologica.

Malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica

Al contrario di pochi anni fa, quando un atto di bioterrorismo era ritenuto piuttosto remoto, gli eventi recenti e la situazione internazionale complessiva, inducono oggi a ritenere che un attacco bioterroristico anche su larga scala sia di fatto possibile. In questo contesto, tutte le istituzioni di ricerca internazionali sono impegnate da un lato nella validazione puntuale degli strumenti di lotta ai vari agenti di classe A ora esistenti, e contemporaneamente alla individuazione delle deficienze e alla programmazione di ricerche atte a colmare queste deficienze il più rapidamente possibile. Strumento da tutti ritenuto comunque essenziale per la riuscita di questa strategia è una forte collaborazione internazionale che integri e sinergizzi le forze in campo, come anche riconosciute da tutte le Istituzioni finanziatrici di grandi progetti internazionali nel settore (NIH, Programmi Quadro Europei, ecc.).

Brillante esempio di questo approccio è stato il successo goduto dai laboratori del network WHO per la lotta alla SARS, certamente non un attacco bioterroristico ma con in più tutte le caratteristiche di un nuovo e inaspettato evento epidemico su scala globale.

Fra tutti i possibili agenti di attacco bioterroristico, Bacillus anthracis e precisamente le sue forme sporali, è unanimemente riconosciuto come uno dei più probabili per un attacco su larga scala in futuro per quasi tutte le caratteristiche che un buon agente bioterroristico "deve" avere e cioè:

- indurre una patologia grave a basso dosaggio per via inalatoria
- avere caratteristiche di elevata resistenza ambientale
- non essere prevenibile da un efficace e sicuro vaccino esistente
- poter essere preparato in grandi quantità
- poter essere conservato e disseminato con facilità
- avere un corto periodo di incubazione (nella forma inalatoria)

Inoltre, è da considerare che un attacco bioterroristico con antrace è già avvenuto con successo (lettere all'antrace negli Stati Uniti) sia pure non nelle forme e negli scenari catastrofici più comunemente immaginati.

Quantunque molte siano le conoscenze già possedute sull'agente della malattia e sulla malattia stessa, esistono molti gap di conoscenze che è necessario affrontare organicamente per poter disporre di strumenti efficaci e sicuri di prevenzione e controllo di un eventuale attacco bioterroristico.

Oltre a nuove ricerche di base, è soprattutto necessario traslare l'ampia mole di ricerche già in corso in utili strumenti di lotta, attraverso progetti di ricerca applicata e operazionale, in particolare mirati a generare:

- test diagnostici sicuri e affidabili sul campo e in laboratorio
- farmaci innovativi
- un vaccino sicuro ed efficace

La sinergia fra i migliori gruppi di ricerca italiana e americana impegnati nel settore o reclutati *ex novo* potrà costituire il valore aggiunto per la rapida generazione di nuovi strumenti. La collaborazione pubblico-privato con meccanismi di cofinanziamento è anche da ritenersi fondamentale, con l'individuazione e la generazione di piattaforme e reti integrate di validazione diagnostica e *high-throughput* screening di nuovi prodotti terapeutici nonché per la generazione di vaccini.

Resoconto attività 2004

Il Progetto Antrace è organizzato in 8 linee di ricerca dirette ognuna da ricercatori italiani che appartengono sia all'ISS e altri Istituti di ricerca sanitaria, sia a varie università italiane.

Le linee di ricerca sono:
- antrace umano: diagnosi e tipizzazione molecolare
- tossine, anticorpi antigenizzati e vaccini
- diagnosi dell'antrace veterinaria in modelli sperimentali
- sorveglianza dell'antrace veterinario
- antrace e ricerca nel campo biomilitare
- anticorpi antitossine e peptidi per immunoterapia dell'antrace
- peptidi mimetici per la terapia dell'antrace
- tossine dell'antrace: meccanismi d'azione.

Nel primo anno di attività, il Progetto ha cominciato con la pianificazione, l'integrazione e ogni specifica attività di ricerca in ognuna delle quali ci sono stati progressi significativi, esemplificati dalle pubblicazioni scientifiche in riviste qualificate, partecipazioni e incontri nazionali e internazionali e attività di formazione.

In particolare è stato messo a punto un complesso sistema di tipizzazione degli isolati italiani di *Bacillus anthracis* confrontato con data base internazionale.

Inoltre sono state validate tecniche qualitative in real time PCR e sono stati fatti notevoli progressi nella conoscenza dell'attività delle tossine di antrace e della possibilità di neutralizzarne l'azione attraverso anticorpi e frammenti anticorpali (alcuni dei quali brevettati).

Attività programmata 2005

La ricerca proseguirà lungo tutte le linee e gli obiettivi del Programma, mirando in particolare all'ottenimento dei seguenti prodotti:
- la generazione di tecnologie per la tipizzazione molecolare di ceppi italiani e internazionali di antrace proveniente da varie regioni europee con la formulazione di un possibile albero genealogico;
- un raffinamento delle ricerche di diagnosi rapida di Bacillus anthracis da campioni biologici;
- la generazione di peptidi e frammenti anticorpali capaci di neutralizzare il complesso tossico dell'antrace.

Questa ricerca proseguirà nel 2006 con l'estensione sull'uso di anticorpi e frammenti neutralizzanti, le tossine dell'antrace in modelli animali.

Progetti tra Istituto Superiore di Sanità e *National Institutes of Health*

L'accordo con gli NIH rappresenta un importante traguardo per l'ISS per la straordinarietà e la peculiarità del rapporto di collaborazione tra i due gemelli NIH americani e ISS poiché si tratta di un accordo che per la prima volta viene coperto finanziariamente da entrambi i Paesi. Sono promossi progetti di ricerca su numerosi e importanti settori della biomedicina quali: le neoplasie, le malattie cardiovascolari, le malattie respiratorie, la salute della donna, le neuroscienze, la ricerca sulla riabilitazione in campo medico, le malattie infettive e il tabagismo. Una parte delle risorse consentirà la creazione di *partnership* in Paesi terzi per ridurre le disuguaglianze nella salute a livello globale.

Nell'ambito di tale collaborazione è stato individuato, valutato e deliberato, da parte del Comitato Scientifico dell'ISS, il finanziamento di circa 70 progetti che verranno portati avanti nelle varie strutture dipartimentali di Ambiente e connessa prevenzione primaria, Biologia cellulare e neuroscienze, Ematologia, oncologia e medicina molecolare, Farmaco, Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate, Sanità alimentare ed animale, Tecnologie e salute e nel Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute insieme agli

Istituti degli NIH di seguito elencati: *National Cancer Institute; National Institute of Allergy and Infectious Diseases; National Institute of Environmental Health Sciences; National Institute for Alcohol abuse and Alcoholism; National Institute of Neurological Disorders and Stroke; National Institute on Drug Abuse; National Institute of Mental Health; National Institute of Child Health and Human Development; Department of Transfusion Medicine; National Heart, Lung and Blood Institute; National Eye Institute; National Human Genoma Research Institute; National Institute of Aging; National Center for Complementary and Alternative Medicine; National Center for Medical Rehabilitation Research.*

Altri progetti sono stati avviati tra l'ISS e istituzioni americane finanziate dagli NIH quali: *John Hopkins University; Public Health Research Institute; Washington University School of Medicine; Rockefeller University; University of Illinois at Chicago; University School of Medicine Boston; Vanderbilt University Medical Center.*

Accordo ISS-Chiron per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV

Stime della WHO indicano che alla fine dell'anno 2004 erano oltre 40 milioni gli individui infettati con dal virus HIV, l'agente causale dell'immunodeficienza acquisita umana (AIDS). Oltre il 75% di questi individui vive nei paesi in via di sviluppo. Il numero delle nuove infezioni nel 2004 si è mantenuto elevato, intorno ai 5 milioni. Lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV AIDS rappresenta l'unico approccio realistico per il controllo della diffusione dell'infezione nel mondo e, in particolare, nei paesi in via di sviluppo. La sua realizzazione richiede un grosso impegno scientifico e, pertanto, per ottimizzare le probabilità di successo sono essenziali da una parte una stretta sinergia tra scienziati altamente qualificati, sia del settore pubblico che di quello privato e, dall'altra, finanziamenti adeguati. Per questo scopo, nell'anno 2003 si è stabilita una collaborazione tra l'ISS e Chiron, con l'obiettivo di sviluppare un vaccino contro l'HIV/AIDS. La collaborazione si basa sui risultati ottenuti indipendentemente dalla Chiron e dall'ISS con i rispettivi vaccini. L'ISS ha sviluppato un vaccino basato sulla proteina Tat di HIV-1, che, negli esperimenti preclinici su piccoli animali e in scimmie, si è dimostrato sicuro, immunogenico e in grado di indurre una risposta immune capace di controllare la replicazione virale e l'evoluzione della malattia nelle scimmie vaccinate e successivamente cimentate con un virus SHIV patogeno. Sulla base di questi risultati, nel 2004 l'ISS ha sponsorizzato un trial clinico di fase I, in individui sia sieronegativi che sieropositivi, per valutare la sicurezza di questo approccio vaccinale nell'uomo. I risultati di questo trial sono previsti entro il 2005. Le fasi successive della sperimentazione saranno realizzate sia in Italia che in Africa per verificare l'immunogenicità (fase II) e l'efficacia (fase III) nell'uomo anche in aree geografiche ad alta prevalenza e incidenza di infezione da HIV. Il completamento di questi studi e l'analisi dei dati da essa prodotti richiederà un periodo di tempo non inferiore ai 7 anni. A questo proposito il Reparto Infezioni da Retrovirus ha stretto forti legami con i Paesi in via di sviluppo in Africa e, in particolare, con Uganda, Sud Africa e Swaziland e sta effettuando studi epidemiologici, immunologici e virologici preliminari alla futura sperimentazione vaccinale. Inoltre, il Reparto effettua attività di training e di trasferimento delle tecnologie necessarie per la sperimentazione vaccinale al personale clinico e di laboratorio dei siti sia italiani che africani che saranno coinvolti nei trial clinici.

Dal suo canto, la Chiron ha dimostrato che la vaccinazione con una proteina ricombinante di env gp120 modificata in modo da esporre il sito di legame al CD4 induce nelle scimmie

anticorpi capaci di neutralizzare anche isolati eterologhi in vitro. Questo approccio è in fase di sperimentazione nell'uomo.

Pertanto, l'accordo ISS/Chiron prevede studi preclinici in scimmie sull'efficacia della combinazione degli antigeni di HIV-l dell'ISS e della Chiron. Per ottimizzare le probabilità di successo, il programma scientifico è organizzato in 6 fasi distinte e consecutive: l) produzione di antigeni e di sistemi di delivery; 2) sfruttamento di Tat come adiuvante per Env e/o Gag e identificazione delle formulazioni appropriate per gli antigeni combinati; 3) studi vaccinali preclinici parenterali e mucosali nel modello murino; 4) trial preclinici di efficacia mucosali e sistemici nei primati non umani; 5) produzione in condizioni GLP dal candidato vaccinale selezionato per i trial clinici di fase I; 6) studi di tollerabilità e immunogenicità del candidato vaccinale prodotto in condizioni GLP per l'approvazione del suo uso nell'uomo.

Nel 2003-2004 l'ISS ha prodotto e validato la proteina Tat di HIV -l (biologicamente attiva). CHIRON ha prodotto e fornito all'ISS la proteina Gag di HIV-l, gag-PLG di HIV-1, la proteina Env modificata di HIV-1 (∆V2-Env), env-PLG di HIV -l, peptidi Env di HIV -1, la proteina Gag di SIV mac239 e gag-PLG di SIV mac239. Sono stati inoltre condotti esperimenti combinando Tat di HIV -1 e Gag di SIV e con Tat e ∆V2-Env, nel topo e nella scimmia.

Resoconto attività 2004

Gli studi sono continuati secondo la schedala indicata nel programma. Sulla base dei risultati ottenuti nel topo nel 2004, sono iniziati due studi nella scimmia per valutare innocuità, immunogenicità ed efficacia dei due candidati vaccinali, uno che combina Tat di HIV a Gag di SIV e l'altro con Tat ed Env di HIV-1.

Attività programmata 2005

Per l'anno 2005 il programma continuerà, secondo gli obiettivi indicati nell'accordo, al fine di raggiungere lo scopo della identificazione di un vaccino combinato contro l'HIV 1 AIDS.

Archivi sostanze e preparati pericolosi

Presso l'attuale Laboratorio di Tossicologia Applicata, Reparto "Inventario e caratterizzazione sostanze chimiche", viene svolta un'intensa attività nel campo delle sostanze e dei preparati chimici pericolosi. Nell'ambito di tali attività sono stati creati, e vengono regolarmente aggiornati, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Reparto, che possono essere resi accessibili o a utenti selezionati (es. i Centri Antiveleni nazionali per l'Archivio Preparati), o a tutti i cittadini, quale contributo a una migliore conoscenza sui prodotti chimici utilizzati sia in ambiente professionale che domestico, e in un'ottica di sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili e non confidenziali.

L'Archivio Preparati Pericolosi è una banca dati informatizzata sui preparati pericolosi in base a quanto stabilito dall'art. 10 del DL.vo n. 285 del luglio 1998 riguardante la classificazione, l'imballaggio e l'etichettatura dei preparati pericolosi; riporta le composizioni chimiche complete dei preparati pericolosi presenti sul mercato nazionale; poiché contiene informazioni confidenziali è accessibile solo ai Centri Antiveleni accreditati dal Ministero della Salute. Le aziende produttrici che immettono sul mercato nazionale preparati classificati come pericolosi devono produrre alcune informazioni rilevanti, compresa la composizioni chimica, all'Archivio Preparati che le registra. Queste informazioni sono molto utili per poter adottare le

varie misure preventive o curative in caso di emergenza. L'art. 9 della Legge del 23 dicembre 1978, n. 833 ha affidato all'ISS il compito di approntare e aggiornare periodicamente l'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC), corredato dalle caratteristiche chimiche, fisiche e tossicologiche necessarie per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nell'ambiente. Questa banca dati relazionale rappresenta per l'Amministrazione pubblica il punto di riferimento nazionale per la raccolta delle informazioni disponibili sulle sostanze chimiche di maggior rilievo.

L'Elenco delle Sostanze Classificate riporta la classificazione aggiornata di cui all'allegato I della Direttiva 67/548/CEE.

Il DL.vo 66/2000 stabilisce le norme per la protezione dei lavoratori da agenti cancerogeni. La norma fa riferimento non solo alle sostanze classificate come cancerogene dall'UE, in applicazione della direttiva 67/548/CEE, ma anche alle sostanze che, pur non essendo classificate ufficialmente, rientrano nei criteri di classificazione. Tale disposizione responsabilizza enormemente il datore di lavoro, affidandogli il compito di individuare se all'interno della propria azienda si realizzino le condizioni per l'applicazione del Titolo VII del DL.vo 626/94. Il database, in corso di lavorazione, realizzato dall'ISS, rappresenta uno strumento utile a supporto di tale fase decisionale, riportando le varie classificazioni di cancerogenesi effettuate da organismi internazionali e nazionali, quali l'UE, l'International Agency for Research on Cancer, l'Annual Report on Carcinogens, l'US Environmental Protection Agency e la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale.

Le sostanze chimiche o le miscele di più sostanze (preparati) devono essere classificate ed etichettate in base alla valutazione del pericolo connesso al loro uso secondo quanto stabilito dall'UE e recepito dalla normativa italiana in continuo aggiornamento. Il risultato è l'etichetta che deve essere apposta sui contenitori e le schede informative di sicurezza che devono essere fornite agli operatori specializzati.

Resoconto attività 2004

Nel corso del 2004 è proseguita l'attività di implementazione dell'Archivio Preparati Pericolosi ed è stata perfezionata l'interfaccia con l'utenza, sia per quanto riguarda i Centri Antiveleno che accedono al Servizio, sia per quanto riguarda le aziende che trasmettono i dati per la prima volta o modificano le voci già contenute nell'Archivio. È proseguita l'attività dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche: per circa 300 sostanze sono state approntate nuove schede tossicologiche o sono state aggiornate schede già precedentemente contenute nel database. È stato aggiornato anche il database contenente l'elenco delle sostanze classificate ai sensi della direttiva 67/548/CEE in linea con il 28° Adeguamento al Progresso Tecnico. È proseguita anche l'attività di definizione di una nuova banca dati sugli agenti cancerogeni.

Attività programmata 2005

Per il 2005 è prevista l'inclusione nell'Archivio Preparati Pericolosi dei preparati che rientrano nel campo di applicazione della Direttiva 98/8/CE sui biocidi e della Direttiva 91/414/CE sui prodotti fitosanitari; il programma client per l'inserimento dati dovrà quindi essere leggermente modificato per tener conto delle peculiarità dei nuovi settori merceologici che entreranno nella banca dati.

Proseguirà la raccolta e selezione critica dei dati tossicologici ed ecotossicologici su sostanze chimiche di interesse nazionale per l'implementazione dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche. La banca dati sulle sostanze classificate a livello comunitario sarà aggiornata per

tener conto del nuovo aggiornamento comunitario, il 29° Adeguamento al Progresso Tecnico. Si prevede infine di completare e mettere in linea la nuova banca dati sugli agenti cancerogeni.

Attività ispettiva a officine farmaceutiche per la verifica delle Buone Pratiche di Fabbricazione delle specialità medicinali, delle materie prime e degli eccipienti a uso farmaceutico

La valutazione dei medicinali si effettua esaminando la qualità, la sicurezza d'uso e l'efficacia, tutti parametri che forniscono una valutazione globale del medicinale stesso. In tale processo di valutazione sono coinvolti l'ISS e una specifica sezione del Ministero della Salute (dal luglio del 2004 divenuta Agenzia Italiana per il Farmaco - AIFA) che, agendo in sinergia, assicurano sempre che i medicinali utilizzati dai cittadini italiani siano sempre di livello elevato. La valutazione avviene attraverso l'esame dettagliato della documentazione, compilata dal proponente o secondo il vecchio schema (da Parte I a Parte IV) ovvero secondo il più moderno formato che prevede 5 moduli distinti (di cui i moduli 3, 4 e 5 a ricalcare le parti II, III e IV del vecchio schema). Tuttavia, non meno importante per una corretta valutazione del medicinale è l'analisi delle condizioni in cui il medicinale stesso è prodotto, condizioni che devono corrispondere a quanto stabilito in una serie di normative che definiscono le Buone Pratiche di Fabbricazione (GMP). Il rispetto di tali condizioni è valutabile esclusivamente attraverso visite ispettive, effettuato da personale adeguatamente addestrato per lo specifico settore. In ambito ispettivo, un aspetto fondamentale è rappresentato dalla armonizzazione delle attività dei vari ispettori nei vari paesi, e per questo motivo all'inizio del 2000 si è concretizzato sempre più nei dettagli un processo di armonizzazione in ambito europeo e tra Europa e Canada, secondo quanto stabilito dalla Procedura di Mutuo Riconoscimento delle Attività Ispettive definita in sede internazionale. Come già detto nei precedenti anni, in questo processo di mutuo riconoscimento è stato ovviamente coinvolto sia una parte del Ministero della Salute (ora AIFA) e una parte dell'Istituto come struttura analitica che fornisce supporto al Ministero stesso ma anche con personale tecnico attivamente coinvolto nella effettuazione delle ispezioni stesse. L'Accordo di Collaborazione instaurato tra Istituto e Ministero è stato focalizzato sin dall'inizio su alcuni aspetti fondamentali, meglio descritti di seguito, quali lo sviluppo di un Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ), in grado di gestire tutte le attività dell'Ispettorato facente capo al Ministero della Salute. Inoltre, scopo dell'Accordo economico era anche quello di reclutare nuovi ispettori già di livello internazionale, formare quelli al momento disponibili e incrementarne contemporaneamente il numero attingendo anche dalle risorse tecniche dell'Istituto. L'area inizialmente coperta dalle maggiori attività relative all'accordo era quella delle ispezioni a officine farmaceutiche produttrici di specialità medicinali, ma successivamente, sebbene non direttamente coinvolte nel processo di mutuo riconoscimento Canada – Europa, sono state incluse nelle attività anche le visite ispettive a officine produttrici di materie prime farmacologicamente attive (API), con ulteriore reclutamento di un certo numero di ispettori da personale interno all'Istituto e loro formazione tecnica mediante corsi di vario livello interni ed esterni all'Istituto.

Resoconto attività 2004

L'attività relativa alla valutazione della qualità, sicurezza d'uso e l'efficacia dei medicinali viene condotta dall'ISS e dal Ministero della Salute che operano integrando competenze e responsabilità. Nell'ambito delle varie possibilità disponibili per valutare i medicinali, di grande importanza è l'analisi delle condizioni di produzione del farmaco stesso, che devono essere rispondenti a quanto prescritto dalle Buone Pratiche di Fabbricazione (GMP). Le visite ispettive sono condotte da ispettori del Ministero e dell'Istituto, opportunamente addestrati e coadiuvati da esperti a seconda delle varie tipologie del farmaco stesso.

Come riportato nella precedente relazione per il 2003, il progetto trae origine dalle attività che si sono rese necessarie nell'ambito del processo definito di "Mutuo riconoscimento delle attività ispettive" tra Unione Europea e Canada, processo in cui è stato coinvolto sia il Ministero della Salute, responsabile delle attività ispettive, che l'ISS. L'impegno dell'Istituto è stato già determinante nel 2002, anno in cui è di fatto avvenuto il riconoscimento formale delle attività ispettive e di supporto analitico. Tale riconoscimento è stato in gran parte legato allo sviluppo per il Ministero, da parte dell'Istituto, di un Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ) che ha consentito di dare valenza formale a tutti quei processi di fatto già soddisfacenti da un punto di vista sostanziale. L'istituzione di una struttura di SAQ per l'Ispettorato nell'ambito dell'Istituto, con Manuale della Qualità e procedure valide, ha consentito di fatto il conseguimento di una completa equivalenza con i requisiti imposti dall'Unione Europea e dal Canada nell'ambito del processo allora in atto.

L'impegno dell'Istituto a supporto delle attività ispettive si è focalizzato nel 2003 sulla messa a regime di tutte le attività, processo che è stato già descritto nella precedente relazione relativa appunto al 2003. Nell'ambito del 2004, il programma prevedeva il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo stesso e avviate/sviluppate con successo nel 2003. In particolare, è stata mantenuta una costante capacità di condurre ispezioni con gli esperti e gli ispettori a tempo parziale dell'Istituto e gli ispettori esperti a contratto a tempo pieno. In totale, per il 2004 sono state effettuate con team interamente dell'Istituto 15 ispezioni a officine che producono specialità medicinali e 49 ispezioni a officine produttrici di API, per un totale di 64 ispezioni, ciascuna di durata da tre a cinque giorni.

È stata inoltre mantenuta nell'ambito di quanto programmato la formazione degli ispettori senior, junior e degli osservatori, sia utilizzando l'esperto coordinatore del CCTI Dr. Steve Farchild, sia utilizzando corsi monotematici ad alta specializzazione offerti da varie strutture esterne qualificate. Tale programma è stato formalizzato come previsto dalle relative procedure del sistema. In particolare la formazione è stata caratterizzata dalla effettuazione di workshop, di giornate di formazione e di momenti di scambio culturale con l'obiettivo finale di armonizzare al massimo livello possibile il comportamento dei vari ispettori nella individuazione delle deviazioni presenti e nella loro classificazione in base alla gravità e al loro impatto sul farmaco o sull'API che vengono prodotti. In tal senso è in programma la continuazione di tutte le attività legate alle cosiddette ispezioni osservate, in cui a turno l'ispettore senior svolge e svolgerà le ispezioni in presenza del coordinatore del CCTI che, senza influenzare minimamente lo sviluppo della ispezione stessa, ha valutato il grado di preparazione e di capacità ispettiva dell'ispettore stesso. Nel 2004 sono state effettuate 3 ispezioni osservate, che con le 7 del 2003 porta a 10 il numero totale degli ispettori team leader valutati direttamente sul campo. Inoltre, il CCTI si è riunito 10 volte, con frequenza all'incirca mensile, per la definizione delle problematiche relative all'attività ispettiva, alla formazione e a eventuali aspetti di tipo tecnico anche su specifica richiesta del Dirigente dell'Ispettorato del Ministero della Salute.

È stato inoltre rispettato per il 2004 il programma di Audit interni, a continuazione di quello definito e svolto nel 2003, anche al fine di continuare a identificare specifici punti che possano

richiedere, a un anno e mezzo dalla messa in vigore, specifica revisione e ottimizzazione, anche alla luce delle trasformazioni in essere al Ministero della Salute e in funzione della istituita Agenzia.

Attività programmata 2005

Nell'ambito del 2005 il programma prevede il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo stesso e avviate/sviluppate con successo nel 2003 e 2004. In particolare, ci si propone di mantenere una costante capacità di condurre ispezioni a officine che producono specialità medicinali o API con gli esperti e gli ispettori a tempo parziale dell'Istituto e gli ispettori esperti a contratto a tempo pieno, anche in considerazione dei mutamenti di organico avvenuti sia in Istituto che al Ministero della Salute in concomitanza con la creazione dell'AIFA.

Verrà continuata la programmazione della formazione degli ispettori senior, junior e degli osservatori, sia continuando a utilizzare l'esperto coordinatore del CCTI, che i corsi monotematici ad alta specializzazione offerti da varie strutture esterne qualificate. In particolare continuerà la formazione attraverso workshop, giornate di formazione e momenti di scambio culturale sempre più con l'obiettivo finale di armonizzare al massimo livello possibile il comportamento dei vari ispettori, aspetto che richiede un continuo e costante lavoro per mantenere i risultati conseguiti e cercare di elevare sempre di più le capacità gestionali dell'ispettore stesso. Secondo procedura, il programma di formazione per il 2005 è già stato predisposto, approvato e avviato sin dai primi di febbraio. Verranno anche continuate le attività legate alle cosiddette ispezioni osservate, che sono state al momento valutate molto positivamente anche se deve ancora essere perfezionato il meccanismo di feed back costruttivo tra chi osserva e chi viene osservato. È inoltre ovviamente previsto anche per il 2005 un programma di Audit interni a continuazione di quello definito e svolto nel 2003 e nel 2004, in base a quanto stabilito dal SAQ in vigore.

Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

La sperimentazione clinica di fase I riguarda il primo impiego di un nuovo farmaco sull'uomo ed è volta a stabilire il profilo di tollerabilità e quello farmacocinetico/metabolico del prodotto e talvolta, nei casi di impiego sui malati, anche alcuni parametri di efficacia. Al fine di eseguire tale sperimentazione in condizioni di sicurezza per i soggetti da arruolare è necessaria una corretta interpretazione dei risultati della sperimentazione preclinica.

La valutazione di questi risultati, ai fini della definizione degli effetti tossici e farmacodinamici sull'uomo, è un'attività di "eccellenza" in campo regolatorio, per la quale è necessario coinvolgere esperti con elevata competenza in particolari settori (qualità, farmacologia e tossicologia previsionale) e consolidata esperienza nella valutazione dei farmaci ai fini regolatori.

Così la normativa italiana, sin dal 1973 (Legge 519/73), ha previsto la formulazione di un parere dell'ISS prima di avviare la sperimentazione clinica di fase I in Italia. I decreti attuativi, emanati nel 1977 (DM 28 luglio 1977 e 25 agosto 1977), hanno definito le procedure e le documentazioni tecniche da allegare alla domanda.

Tale attribuzione all'Istituto è stata reiterata dapprima nel DPR 754/1994 e, successivamente, nel DPR 70/2001, che all'art. 2, comma 3, lettera c), afferma che l'ISS: "provvede

all'accertamento della composizione e innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo".

Recentemente il DPR 21 settembre 2001 n. 439, ha introdotto una serie di misure per la semplificazione delle procedure, al fine di rendere più celere il processo globale di autorizzazione all'avvio della sperimentazione clinica di fase I in Italia. Fra queste, si demanda al Presidente dell'ISS l'identificazione della documentazione tecnica da allegare alla domanda. Ciò al fine di adeguarla tempestivamente alle nuove acquisizioni della scienza e alle linee guida emanate dagli organismi nazionali e comunitari, dove tra l'altro partecipano anche esperti dell'ISS.

Negli ultimi cinque anni si è assistito alla riduzione del numero di domande da parte dell'industria farmaceutica (da una media di 30/anno fino alla prima metà degli anni '90 ai 3-5/anno attuali), mentre si è registrato un crescente interesse di istituzioni di ricerca pubbliche (Università, IRCCS, ecc.) con proposte terapeutiche innovative (6 nei primi 5 mesi del 2002).

Negli ultimi anni, con la selezione di farmaci prodotti con le nuove tecnologie, il processo di valutazione delle domande è divenuto più complesso. Così, per facilitare i potenziali utenti nella preparazione del dossier, l'Istituto ha avviato un programma di audizioni pre-submission con i loro esperti, per una discussione preliminare della qualità e della validità dei risultati ottenuti negli studi preclinici.

Inoltre l'Istituto ha avviato una serie di iniziative, fra le quali vanno citate: i) la pubblicazione di due linee guida per i prodotti di terapia genica e cellulare somatica (*Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, 1996 e 1997) e, a distanza di alcuni anni (2000 e 2001), due workshop internazionali per un riesame dei loro contenuti; ii) la pubblicazione di un rapporto tecnico nel corso dell'anno 2001, per far conoscere le motivazioni scientifiche alla base delle sperimentazioni precliniche richieste; iii) un'indagine ogni tre anni per conoscere il destino dei prodotti approvati dalla Commissione dell'Istituto (la prossima è prevista per la fine dell'anno 2002). Un'altra iniziativa è rappresentata dalle Tavole Rotonde che si svolgono ogni anno per una verifica dell'innovatività di singole categorie di farmaci, sulla base dei dati clinici consolidati, con particolare riguardo per quelli esaminati dalla Commissione dell'Istituto. Quest'ultima iniziativa consente, tra l'altro, un riesame critico dei contenuti del parere formulato a suo tempo dall'Istituto e delle strategie precliniche di selezione dei nuovi farmaci.

Con queste iniziative e altre similari, l'Istituto svolgerà un ruolo che avrà importanti ricadute sullo sviluppo della ricerca clinica in Italia e, più indirettamente, sulla cultura del farmaco nella classe medica.

Resoconto attività 2004

La Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione ha tenuto nel 2004 nove sedute, nel corso delle quali ha esaminato le domande di sperimentazione clinica di fase I, e ha discusso una serie di argomenti di carattere generale riguardanti questo tipo di sperimentazione.

Delle ventidue domande esaminate, quindici delle quali presentate nel corso dell'anno, ne sono state approvate undici, tre sono state respinte, mentre per le altre sono stati richiesti una serie di chairimenti. Le sperimentazioni proposte intendevano verificare ipotesi terapeutiche innovative con l'impiego di prodotti biologici e derivati da biotecnologie per il trattamento di patologie a elevato impatto sociale (oncologia, miocardiopatia ischemica).

Per lo svolgimento dell'istruttoria dei vari prodotti sono stati coinvolti esperti di cinque dipartimenti dell'Istituto: Farmaco (Qualità, 8; Tossicologia, 7; Farmacodinamica, 4), Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare (Tossicologia, 8; Farmacodinamica, 11), Biologia Cellulare e Neuroscienze (Qualità, 10), Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria

(Mutagenesi, 13) e Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (Sicurezza virale, 5; Farmaco-tossicologia, 1).

La Commissione ha soddisfatto tutte le richieste di audizioni "pre-submission", che hanno riguardato preparazioni di terapia cellulare somatica proposte per l'impiego in oncologia (tre casi), nell'ischemia del miocardio (un caso), nell'ischemia degli arti inferiori (un caso) e nell'insufficienza epatica (un caso), nonché un prodotto di sintesi per il trattamento dell'anemia.

L'identificazione delle iniziative da avviare per lo sviluppo della sperimentazione clinica di fase I in Italia, è stato uno degli argomenti di carattere generale maggiormente dibattuti dalla Commissione. La soluzione di un problema così complesso può derivare solamente dall'impegno di tutte le parti coinvolte, in quanto nessuna è in grado di risolverlo autonomamente a causa delle limitate capacità d'intervento. Un aumento del numero di centri clinici italiani (attualmente trascurabile) e la formazione di personale qualificato in grado di condurre studi clinici di fase I, è un passaggio strategicamente importante di cui dovranno farsi carico l'Università e gli IRCCS. L'introduzione di misure premianti e la possibilità di accedere ai fondi statali e regionali destinati alla ricerca possono aumentare l'interesse dei clinici a condurre studi di fase I, che non offrono indicazioni dirette sul piano terapeutico e non sono quasi mai oggetto di pubblicazione. L'introduzione di facilitazioni fiscali potrebbe richiamare l'interesse dell'industria, il cui ruolo è rilevante in quanto sorgente delle proposte e depositaria dell'esperienza, degli strumenti e delle risorse necessarie per la conduzione di questi studi.

All'Autorità sanitaria è richiesto di attivare procedure di autorizzazione semplificate, in grado di soddisfare le dinamiche della ricerca nella fase iniziale di verifica dell'innovazione in campo terapeutico. L'esperienza accumulata ha permesso alla Commissione di mettere a punto una nuova bozza di decreto, per sostituire il DPR 439/2001, che sarà sottoposta nei primi mesi del 2005 all'attenzione del Ministro della Salute. Tale proposta tiene conto dei contenuti del DL.vo 211 del 24 giugno 2003 sulle modalità di autorizzazione della sperimentazione clinica, che recepisce la Direttiva Europea 2001/20/CE.

Numerose sedute sono state dedicate a esaminare i problemi della sicurezza d'impiego e dell'efficacia sull'uomo dei prodotti preparati con le nuove tecnologie, alla luce dei limiti delle conoscenze attualmente disponibili.

La banca dati dei pazienti trattati con terapia genica e cellulare somatica, proposta dalla Commissione e istituita presso l'Istituto con il DM 2 marzo 2004, rappresenta uno strumento utile per monitorare il corretto impiego di tali preparazioni e, attraverso un follow up a lungo termine dei pazienti trattati, per accumulare informazioni utili per: i) identificare le condizioni di sicurezza d'uso di questi trattamenti e per verificarne l'efficacia, e ii) validare le strategie e le metodologie pre-clinche impiegate per la selezione di queste preparazioni. Nel corso dell'anno è stata messa a punto la scheda di raccolta dei dati per via telematica (Decreto dell'Istituto Superiore di Sanità 8 novembre 2004). Il loro esame sarà effettuato da gruppi di esperti, che informeranno periodicamente la Commissione.

L'aggiornamento delle linee guida sui prodotti per terapia genica e cellulare somatica, eseguito da due gruppi di esperti dell'Istituto incaricati dalla Commissione (*Notiziario dell'Istituto Istituto Superiore di Sanità*, volume 7/8 luglio 2004), consentirà una migliore valutazione dei rischi connessi con l'impiego di queste preparazioni per la prima volta sull'uomo. Inoltre, per quanto concerne la terapia cellulare, si è stata fatta chiarezza sulla tipologia di preparazioni da sottoporre alle procedure previste dal DPR 439/2001 (solamente le preparazioni di cellule per uso per uso autologo non omologo, anche se sottoposte a "manipolazione minima", e allogenico), superando così una serie di interpretazioni errate che hanno portato in passato ad avviare sperimentazioni cliniche senza le necessarie verifiche. Per quanto concerne la terapia genica, le nuove indicazioni consentiranno di superare la fase di riflessione sull'impiego dei vettori retrovirali, iniziata con la segnalazione dei casi di

mutagenesi inserzionale fra la fine del 2002 e l'inizio del 2003, e regolamentata delle ordinanze ministeriali cautelative emanate nel corso del 2003.

La Commissione ha esaminato più volte il problema del trattamento con cellule staminali per migliorare la prognosi della cardiopatia ischemica. Il loro uso è supportato dalle recenti osservazioni di una possibile ripresa, anche se parziale, della funzionalità cardiaca globale e dell'area infartuata in pazienti trattati con queste cellule. Tuttavia, l'eterogeneità delle condizioni sperimentali nei vari studi e la mancata verifica di alcuni risultati non hanno ancora consentito di rispondere a una serie di interrogativi, quali, ad esempio, la sorgente più appropriata di cellule staminali da utilizzare, la disomogeneità della caratteristiche fenotipiche delle preparazioni impiegate, la dimostrazione della localizzazione della cellule nell'area specifica della lesione, i rischi di "over-expression" di queste cellule nel tessuto cardiaco. A questo fine, indicazioni utili potranno derivare dall'esame dei dati immessi nella banca dei pazienti trattati con terapia genica e cellulare somatica.

Il problema dei saggi di sicurezza virale da eseguire per autorizzare la sperimentazione clinica di fase I dei preparati biologici e di quelli ottenuti con biotecnologie, è stato esaminato alla presenza dell'esperto dell'Istituto, Dr. M.Rapicetta. La Commissione, in considerazione dell'assenza di linee guida *ad hoc* per gli studi di fase I, ha ritenuto sufficiente acquisire all'atto della domanda i protocolli degli studi di sicurezza virale. La presentazione dei loro risultati può avvenire nel corso dello sviluppo del medicinale, dopo aver stabilito caso per caso quali dati sono indispensabili per autorizzare la sperimentazione clinica di fase I e quali possono essere presentati nel corso dello sviluppo clinico successivo.

Attività programmata 2005

Nel corso del 2005, la Commissione nominata con il DM 26 marzo 2002, arriverà alla naturale scadenza e quindi sarà sostituita da una nuova che opererà nei tre anni successivi.

Oltre alla normale routine di valutazione delle domande di sperimentazione clinica di fase I in Italia, e al programma di approfondimento di temi specifici di natura tecnica (es. la sicurezza virale nella terapia cellulare autologa, la mutagenesi nelle preparazioni biologiche, alcuni aspetti della tosicità cardiaca, quale torsione di punta), la Commissione dovrà monitorare attraverso la nuova Banca dati l'andamento delle sperimentazioni con i prodotti per terapia genica e cellulare somatica.

Inoltre, la nuova Commissione avrà il compito di completare l'approfondimento sulle motivazioni profonde del ritardato sviluppo della sperimentazione di fase I in Italia, e di approntare al più presto un progetto strategico condiviso con il mondo della ricerca e quelle industriale per il rilancio di questi studi nel nostro Paese.

Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia

La descrizione nel 1996 della variante della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), causata dallo stesso ceppo di agente responsabile della Bovine Spongiform Encephatolopathy (BSE), ha reso fondamentale, sia nell'ambito dell'attività di ricerca che di sorveglianza delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) umane e animali, la conduzione di appropriati studi di caratterizzazione dei ceppi di EST circolanti nei Paesi dell'UE. I dati disponibili sull'argomento sono infatti scarsi, come pure le conoscenze scientifiche sulle basi molecolari della "diversità di ceppo" di questi agenti e della differente patogenicità per l'uomo e per le diverse specie animali.

La necessità di condurre tali studi è rafforzata dal timore che la BSE possa essersi diffusa, attraverso mangimi contaminati, anche alla popolazione ovi-caprina che potrebbe perciò rappresentare un'ulteriore fonte di rischio per l'uomo (Opinion on "Pre-emptive risk assessment should BSE in small ruminants be found under domestic conditions", SSC, 8-9 febbraio 2001). L'UE ha sottolineato la necessità di condurre studi di caratterizzazione dei ceppi di EST in numerosi documenti ufficiali (Opinion on "The criteria for diagnosis of clinical and pre-clinical TSE disease in sheep and for differential biochemical diagnosis of TSE agent strains", Scientific Steering Committee (Regolamento CE n. 999/2001; SSC), 13-14 aprile 2000; Opinion on "The use of non-human primate models for human TSEs", SSC, 6-7 settembre 2001).

Considerando il ruolo di primo piano svolto dall'ISS nell'ambito della sorveglianza e della ricerca sulle EST, si ritiene opportuno che presso l'ISS venga attivato un idoneo programma di caratterizzazione dei ceppi di EST umane e animali circolanti sul territorio nazionale. Tale programma, che si avvarrà della collaborazione delle strutture dell'SSN (IZS, Centro di Referenza per le Encefalopatie Animali dell'IZS di Torino) coinvolte nella sorveglianza su questo gruppo di malattie, prevede una cospicua attività sperimentale su roditori da laboratorio. Infatti, a causa della natura non ancora perfettamente definita di questi agenti, i protocolli di tipizzazione dei ceppi sinora impiegati sono per lo più indiretti, basandosi sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto, su particolari linee murine, in seguito all'inoculazione di omogenato cerebrale ottenuto da casi di EST. Il protocollo di caratterizzazione su topo, per quanto lungo e laborioso, è l'unico che abbia un riconoscimento da parte della comunità scientifica. Accanto a questo metodo, si prevede di utilizzare un secondo sistema di tipizzazione molto più rapido, ma non ancora validato, basato sulla caratterizzazione del pattern di mobilità elettroforetica della proteina prionica patologica e dallo studio del rapporto quantitativo tra le tre isoforme della proteina dopo migrazione.

Nel campo delle EST animali, l'acquisizione di adeguate conoscenze sui ceppi circolanti nel patrimonio zootecnico nazionale consentirà di verificare se l'agente della BSE circoli nel patrimonio ovi-caprino italiano e di acquisire elementi indispensabili per porre le basi di future strategie di controllo ed eradicazione. Tale attività avrà inoltre importanti implicazioni di ordine economico, considerando che dalla qualifica sanitaria di ogni Paese dell'UE (ma anche di molti Paesi terzi), rispetto alle EST animali, dipenderà il futuro degli scambi commerciali dei prodotti di origine animale (Regolamento CE 999/2001). Nel campo delle EST umane, l'attività di caratterizzazione dei ceppi risulta indispensabile nei casi di malattia insorti in soggetti giovani (età < 50 anni), in quelli caratterizzati da un fenotipo di malattia "atipico", soprattutto alla luce della segnalazione nel nostro Paese di un caso sospetto di vMCJ. Questa attività consentirà pertanto di valutare l'eventuale circolazione di ceppi potenzialmente dotati di maggiore rischio di trasmissibilità inter-umana, di aggiungere importanti elementi conoscitivi alla comprensione dell'eziopatogenesi di queste malattie e infine di migliorarne la classificazione. L'integrazione dei dati ottenuti dalla caratterizzazione dei ceppi di EST in ambito umano e veterinario garantirà un importante valore aggiunto all'attività svolta dall'ISS in questo campo.

Resoconto attività 2004

Il lavoro svolto in questo anno ha permesso di confermare mediante Western blotting, la trasmissione ai roditori (topi C57Bl) di alcuni forme di EST umane quali: CJD sporadica 129 M/M-1, 129M/V-1, 129M/M-2, casi familiari di CJD associati alla mutazione V210I e E200K, un caso di sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker associato alla mutazione P102L. Per alcuni di questi (CJD sporadica 129 M/M-1, CJD familiare V210I e E200K) è stato anche effettuato con successo il secondo passaggio di trasmissione nel topo. Per quanto riguarda la trasmissione ai topi di casi italiani di BSE e scrapie abbiamo dimostrato la trasmissione della

BSE ai topi, che si sono ammalati con tempi di incubazione compresi tra 435 e 587 giorni, analoghi a quelli descritti in letteratura per i casi britannici. 14 dei 17 degli animali analizzati sono risultati positivi al Western blot. Altri 2 animali devono ancora essere analizzati mediante immunoistochimica. Un animale è risultato negativo. Il profilo delle lesioni deve essere ancora completato, ma non sembra differire dai dati di letteratura.

Per quanto riguarda i casi di scrapie analizzati sinora (n=23) nessuno è risultato positivo. I cervelli dei 40 animali restanti sono ancora in fase di analisi.

Attività programmata 2005

L'attività del 2005 è rappresentata dalle analisi istologiche e immunoistochimiche dei cervelli dei topi raccolti. Per lo studio del profilo istolesivo e immunoistochimiche sull'emiencefalo fissato in formalina verranno seguite procedure standard di preparazione del campione. Gli emiencefali saranno tagliati trasversalmente in modo da ottenere nove regioni encefaliche corrispondenti al midollo allungato, cervelletto, collicoli superiori, ipotalamo, talamo, ippocampo, setto, corteccia frontale e corteccia parietale. Dopo la colorazione, a ciascuna delle 9 aree verrà attribuito un punteggio da 0 a 3, a seconda della gravità della spongiosi osservata e dell'intensità dei depositi di PrP patologica a carico della sostanza grigia. Verranno eseguiti i grafici dei profili istolesivi che consentiranno di caratterizzare il ceppo in esame. I profili ottenuti per le trasmissioni umane e animale saranno messi a confronto tra loro e paragonate ai dati ottenuti in letteratura allo scopo di determinare tutte le eventuali correlazioni tra i ceppi nell'ambito del territorio nazionale e extranazionale.

Controllo dei dispositivi medici

I dispositivi medici, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono a una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita di un'attenta attività di controllo sia per valutarne preventivamente la sicurezza e l'efficacia, sia per evitare o valutare possibili effetti avversi durante l'utilizzo.

Per questo motivo l'Istituto è notificato presso l'UE quale organismo di certificazione di dispositivi medici ai fini della loro commercializzazione in tutti Paesi della Comunità.

Nel futuro l'Istituto, che nel corso dell'anno 2000 ha iniziato la formazione di ispettori presso la Food and Druf Administration (FDA) negli Stati Uniti, potrà proporsi come Istituto di certificazione anche nell'ambito di un accordo di mutuo riconoscimento. Sempre nel settore dei dispositivi medici, nell'ambito di un accordo di collaborazione con il Ministero della Salute, l'Istituto svolgerà un'impegnativa attività di sorveglianza e vigilanza del mercato che comporta la preparazione e la gestione di esperti per la valutazione sia dei siti di produzione ai fini della garanzia di qualità sia dei prodotti ai fini della rispondenza ai "requisiti essenziali".

Resoconto attività 2004

L'attività svolta, che ha come oggetto i dispositivi medici e in particolare i dispostivi medici impiantabili critici ha riguardato:

– *Prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di dispositivi medici.*

Nel corso del 2004 sono stati emessi 44 certificati di tipo e 48 certificati dei sistemi di assicurazione di qualità che attestano la rispondenza dei prodotti ai requisiti essenziali previsti dall'allegato I delle direttive Europee 90/385/CEE e 93/42/CEE

- *Valutazione dei rischi connessi con l'uso dei dispositivi medici.*
  Tale attività è stata essenzialmente di consulenza (pareri, risposte a interrogazioni parlamentari, etc) verso il Ministro della Sanità, il Ministero della Salute, il CSS, le regioni e in generale tutti gli organismi del Sistema Sanitario Nazionale. Nel corso del 2004 sono stati emessi oltre 20 pareri.
- *Controllo sui dispositivi medici prelevati dal NAS sul territorio Nazionale*
  Attività di verifica, su richiesta del Ministero della Salute, della rispondenza alle norme e/o ai requisiti essenziali di dispositivi medici prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi *ad hoc*.
- *Attività di supporto al rilascio del marchio CE sui dispositivi medici in termini di ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte produttrici di Medical Devices e attività di elaborazione normative in ambito comunitario.*
- *Attività di supporto alla CUD (Commissione Unica Dispositivi Medici) nell'ambito delle due sottocommissioni relative alla Vigilanza dei Dispositivi Medici e alle Autorizzazioni di Sperimentazione Clinica.*
- *Attività si supporto al Ministero della Salute, nell'ambito dell'Accordo di Collaborazione SO.VI.DI.ME. tra il Ministero della Salute e l'ISS per la sorveglianza e vigilanza del mercato dei Dispositivi Medici secondo le Direttive Europee 90/385 e 93/42.*
  In tale ambito è stata svolta attività di formazione del personale dell'ISS (di ruolo e collaboratore) e del Ministero della Salute, ai fini di ispezioni a fabbricanti e distributori di dispositivi medici. Inoltre sono state eseguite 263 ispezioni ed è stato tenuto un workshop per illustrare i risultati ottenuti.

Attività programmata 2005

Nel corso del 2005 continuerà l'attività di certificazione dei dispositivi medici che al solito prevede sia prove tecniche di laboratorio sui prodotti, che ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalla ditte costruttrici. Inoltre verrà incrementata la valutazione dei rischi connessi con l'utilizzo dei dispositivi medici. Tale valutazione riguarderà: l'esame di protocolli di sperimentazione clinica di Dispositivi medici innovativi che verrà condotto nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS alla sottocommisione CUD "Sperimentazione clinica e valutazione costo/beneficio dei dispositivi medici"; l'esame di report di incidenti o quasi incidenti sui dispositivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS alla sottocommissione CUD "Vigilanza e gestione del rischio dei dispositivi medici"; l'esame di pratiche riguardanti problematiche sui dispostivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS alla commissione CUD e al CSS, e infine la consulenza in termini di pareri alle regioni e in generale a tutti gli organi dell'SSN.

Per quanto riguarda l'attività svolta nell'ambito dell'Accordo con il Ministero della Salute (SO.VI.DI.ME) verrà svolta attività di supporto al Ministero della Salute per la valutazione delle domande di sperimentazione clinica dei dispositivi medici ai fini della certificazione CE (secondo le Direttive Europee 90/385 e 93/42), degli studi di follow-up e di ricerca.

Verranno organizzati corsi per i referenti regionali e delle aziende ospedaliere per la gestione della Vigilanza sui Dispositivi Medici. Verrà proseguita l'attività ispettiva presso i fabbricanti e i distributori dei dispositivi medici.

Coordinamento e controllo sangue ed emovigilanza

L'attività di coordinamento del servizio trasfusionale si esplica attraverso i Centri di Coordinamento e Compensazione regionali (CRCC). Le attività principali che vengono monitorate sono l'emoscambio, il Registro nazionale del sangue e del plasma, l'emovigilanza. In particolare, il Sistema di sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione comprende la notifica dei casi di donazioni positive per i virus dell'HIV 1-2, dell'epatite B e C e per la sifilide. Il sistema di sorveglianza permette di effettuare indagini nazionali sulla diffusione dell'HCV, HBV, HIV e Lue, fornisce informazioni che risultano indispensabili per una valutazione del rischio residuo per le infezioni trasmissibili con la trasfusione e permette inoltre di monitorare l'andamento delle infezioni nella popolazione attraverso la popolazione dei nuovi donatori.

Recentemente è emersa la necessità di introdurre un sistema di emovigilanza che raccolga i dati sugli eventi avversi trasfusionali di natura non infettiva, sugli errori trasfusionali e su quegli errori di processo che, pur non terminando con un evento avverso, hanno costituito un serio rischio al suo verificarsi (near-miss events). L'implementazione di un sistema di monitoraggio degli eventi e degli effetti avversi consente di graduare le priorità della sicurezza trasfusionale mediante un sistema basato sulle evidenze.

Resoconto attività 2004

L'attività di emoscambio nell'anno 2004 ha riguardato:

- la diffusione giornaliera, attraverso i CRCC, delle urgenze e delle disponibilità di emocomponenti;
- il soddisfacimento delle necessità di sangue ed emocomponenti previste a inizio anno dalle regioni non autosufficienti.

Nell'ambito del Sistema di sorveglianza, è stato predisposto un software (SMITT - Sorveglianza delle Malattie Infettive Trasmissibili con la Trasfusione) per la segnalazione, da parte delle strutture trasfusionali, della positività dei donatori ai marcatori delle malattie infettive testati per legge. I dati relativi agli anni 2001 e 2002 sono stati analizzati e pubblicati (*Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2005;18(1).

Per quanto riguarda l'implementazione del sistema di emovigilanza, sono stati definiti gli eventi da segnalare: le reazioni indesiderate gravi (emolisi, TRALI, contaminazione batterica, shock anafilattico, GvHD acuta, porpora post-trasfusionale), le trasfusioni non corrette di emocomponenti e i near-miss events ovvero gli errori che sono stati evitati perché riconosciuti prima della trasfusione come nel caso di una non corretta conservazione dell'emocomponente o di un suo utilizzo non appropriato. Per facilitare l'inserimento e la trasmissione di tali dati, si è messo a punto un software (PETRA: Programma su Errori Trasfusionali e Reazioni Avverse). Le segnalazioni trasmesse al CRCC verranno immediatamente notificate all'ISS, con frequenza continua del flusso dei dati. Studi relativi ad altri Paesi dove è attivo un sistema di emovigilanza ha evidenziato che gli errori sono la causa principale del rischio trasfusionale.

Attività programmata 2005

Nell'anno 2005 continuerà l'attività di emoscambio, emovigilanza e di sorveglianza sui donatori. Verranno valutati i nuovi software SMITT e PETRA e apportate le eventuali modifiche a un loro ottimale funzionamento. I dati raccolti saranno elaborati e oggetto di pubblicazione. La disponibilità di un finanziamento è condizione indispensabile al

proseguimento e all'ampliamento dell'attività di sorveglianza del sistema trasfusionale richiesta anche dalla Direttiva 2002/98/CE.

Costruzione e sperimentazione di un set di indicatori per la valutazione dei determinanti di salute, per la misura degli output socio-sanitari e per la quantificazione del raggiungimento dell'outcome di piano

L'attenzione nazionale e internazionale ai temi inerenti la salute della popolazione continua a crescere e viene richiesta con sempre maggiore frequenza la disponibilità di adeguati strumenti conoscitivi che permettano di valutare lo stato di salute, la diffusione delle malattie, la distribuzione dei determinanti di salute, il grado di efficienza, di efficacia e di qualità dei servizi sanitari.

Il Progetto nasce dalla duplice esigenza di sopperire alle attuali carenze informative e di riorganizzare, implementare, sistematizzare i flussi correnti. L'attuale sistema informativo sanitario non risulta ancora adeguato a una valutazione "esaustiva" della salute intesa come benessere globale.

È necessario pertanto progettare un Set Italiano Di Indicatori di Salute (SINDIS) al fine di:

- misurare lo stato di salute, i suoi determinanti e gli andamenti in Italia e nelle sue articolazioni;
- facilitare la pianificazione, la sorveglianza e la valutazione dei programmi e delle azioni;
- fornire alle regioni informazioni appropriate per sostenere le loro politiche;
- permettere di comparare lo stato di salute di aree geografiche diverse.

Il progetto, seguendo le indicazioni del Comitato Scientifico, è stato articolato secondo due filoni principali che permettano il primo di verificare la qualità e la completezza dei dati raccolti, il secondo di individuare set di indicatori specifici per ciascuna tipologia di lettori e per ciascuna chiave di lettura. I due filoni sono:

- Repertorio di indicatori e dati nazionali
- Modelli concettuali e indicatori di salute.

Resoconto attività 2004

Nel corso dell'anno 2004 si è provveduto a scrivere il rapporto finale comprensivo delle relazioni scritte sull'attività svolta dai consulenti esterni.

Si è provveduto a inviare questo rapporto alla Direzione generale della Prevenzione del Ministero della Salute che ha finanziato il progetto e alla Direzione dell'ISS.

È stato organizzato un Convegno a Roma presso l'ISS nei giorni 14 e 15 giugno, durante il quale sono stati comunicati i risultati dell'attività svolta e discusse le conclusioni.

Attività programmata 2005

Progetto scaduto il 22/04/2004.

Formazione dei referenti aziendali della qualità

Il progetto si proponeva due obiettivi:
- la costituzione di una banca dati degli uffici qualità delle aziende sanitarie con indicazione dei referenti, della collocazione istituzionale e delle principali attività svolte;
- la messa a punto di materiale didattico per il personale degli uffici qualità incentrato sui percorsi assistenziali e la sua validazione nell'ambito di corsi e seminari con il personale in questione.

Il progetto è stato condotto in collaborazione con l'Agenzia Sanitaria della Regione Marche e con Sanità e *Consulting Management*.

Resoconto attività 2004

È stato saggiato il manuale in 3 seminari tenuti rispettivamente a Jesi per l'Italia centrale, a Stresa per l'Italia settentrionale e a Napoli per l'Italia meridionale, ciascuno con una ventina di partecipanti e si è riscontrato un alto gradimento da parte degli stessi.

È stato predisposto un sito, www.ars.marche.it/qualita (cliccare su formazione e poi su corsi), che contiene il database e la versione definitiva dei 5 manuali e gli esercizi.

Gli aspetti formativi sono stati illustrati al convegno dell'Associazione Italiana Formatori "Formazione per l'individuo o formazione per l'azienda?", che si è tenuto presso l'ISS il giorno 8 ottobre 2004.

Attività programmata 2005

Progetto scaduto il 5/04/2004.

Incidenti in ambienti di civile abitazione

L'incidente in ambienti di civile abitazione è definito come un evento accidentale avvenuto in casa o nelle sue pertinenze (cortili, garage, giardini, scale, ecc.) che porta la vittima al Pronto Soccorso. Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 ogni 100.000 residenti l'anno).

La Legge 3 dicembre 1999, n. 493, relativa alle "Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici" istituisce (e finanzia) un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).

L'art. 4 della stessa Legge attiva "presso l'ISS un sistema informativo per la raccolta… (omissis) dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali... (omissis)".

A tal proposito, l'ISS ha attivato il SINIACA, nominando un responsabile, fornendo stime affidabili su molti aspetti del fenomeno e individuando strategie praticabili per la prevenzione dello stesso.

Negli incontri con i rappresentanti regionali, avvenuti presso l'ISS nel corso del 2001, sono stati definiti i contenuti del Sistema: mortalità, accessi al Pronto Soccorso, Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge 493/1999, resisi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCOST e proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT, come indicato nel paragrafo dedicato alla sicurezza stradale.

Resoconto attività 2004

Nel corso dell'anno è stata individuata la rete di centri ospedalieri che parteciperanno alla rilevazione (circa 90 sul territorio nazionale), sono state inoltre definite e distribuite ai centri e agli osservatori epidemiologici regionali le specifiche tecniche delle rilevazioni di pronto soccorso e quelle di ricovero ospedaliero (tracciati record rilevazionidi Pronto Soccorso e SDO, formato registrazione dati, modalità di trasmissione). Si è svolta la fase pilota del sistema nella quale sono stati testati presso i centri di Pronto Soccorso delle ASL di Aosta, Forlì, Senigallia, Siena, Bari, Palermo, Catania, Agrigento e di quelle della Basilicata la scheda di rilevazione dati di pronto soccorso e i relativi sistemi di trasmissione degli stessi. Sulla base delle sperimentazioni effettuate sono state apportate le opportune modifiche al sistema di rilevazione (schede di rilevazione, codifiche, tracciati record, software, ed è stata prodotta una documentazione sui criteri di codifica delle casistiche da distribuire agli operatori della rilevazione quale ausilio per la loro attività. Sono stati infine acquisiti dalle Regioni Piemonte, Lombardia, Marche, Abruzzo, Puglia e dalle Province di Bolzano, Rovigo e Forlì i dati traumatologici e accidentologici riportati nelle Schede di dimissione Ospedaliera arrivando, per i ricoveri ospedalieri, a una rappresentatività del 36 per cento della popolazione italiana.

Attività programmata 2005

La data ufficiale di inizio delle rilevazioni del SINIACA è stata fissata al 1 gennaio 2005 a partire dal quale tutti i centri di rilevazione e le Regioni già pronte dovranno provvedere a inviare al sistema i dati di Pronto Soccorso con cadenza bimestrale e quelli SDO con cadenza bimestrale e quelli SDO con cadenza semestrale. Entro il 2005 tutti i centri di Pronto Soccorso previsti nel campione SINIACA di Pronto Soccorso Ospedaliero e le Regioni cui essi afferiscono, dovranno entrare a regime nella attività di rilevazione dati di PS e delle SDO. Nel primo semestre saranno elaborati e analizzati i dati sinora giunti al sistema nella fase-pilota. A questo scopo saranno acquisiti dall'ISTAT anche i dati di mortalità relativi agli anni precedenti e dall'INAIL i dati della gestione dell'assicurazione per gli infortuni da lavoro domestico. Entro la fine dell'anno saranno analizzati tutti i dati pervenuti al sistema ai fini della valutazione dei risultati della fase di attivazione del SINIACA e della produzione di documentazione tecnico-scientifica per la stesura di una relazione annuale sul numero degli infortuni e le loro cause.

Laboratorio Nazionale di Riferimento

Nell'ambito delle azioni per la sicurezza alimentare riveste fondamentale importanza l'attività di ricerca e di controllo estesa all'intera filiera produttiva, finalizzata alla valutazione del rischio da residui di sostanze ad azione farmacologica, di loro prodotti di trasformazione, e

di agenti contaminanti che si trasmettono agli alimenti di origine animale e possono costituire un rischio per la salute umana (Direttiva 96/23/CEE, recepita con DL.vo 336/1999).

Allo scopo di assicurare la qualità dei dati rilevanti ai fini della sicurezza degli alimenti di origine animale, l'UE ha ritenuto indispensabile la strutturazione di una rete di laboratori qualificati, con strutture centrali di consulenza tecnico-scientifica, i Laboratori Comunitari di Riferimento (LCR), strutture intermedie di coordinamento a livello nazionali e di consulenza su aspetti tecnico-scientifici, i Laboratori Nazionali di riferimento (LNR) e strutture operative, i Laboratori nazionali (IZS), a cui è affidato il controllo sul territorio.

Con la Decisione della Commissione 89/610/CEE, l'Istituto è stato designato LNR per tutti i residui delle sostanze ad azione farmacologica e degli agenti contaminanti nelle produzioni alimentari di origine animale, funzione questa recepita nel DL.vo 118/92, ribadita nella Decisione della Commissione 93/257/CEE e riconfermata con la Decisione della Commissione 98/536/CE.

Le attività di ricerca e di controllo svolte dal LNR si integrano con le azioni comunitarie in materia di produzione e distribuzione dei medicinali veterinari, compresi gli studi per l'autorizzazione al commercio e l'attività di farmacovigilanza, recentemente ridefinite dalla Direttiva 2001/82/CE, e le

ricerche finalizzate all'analisi del rischio per la sicurezza alimentare, richiamate dal Reg. 178/2002/CE.

Per l'attività del LNR è prevista, in base all'art. 5, punto e) del DL.vo 432/1998, l'erogazione di contributi finanziari specifici.

Con la Direttiva 96/23/CE, recepita con DL.vo 336/99, sono stati ridefiniti i compiti dell'LNR, individuato quale struttura centrale a livello nazionale di collegamento fra i quattro LCR e i laboratori di controllo nazionali. All'LNR è affidato il coordinamento dell'attività degli IZS; l'assistenza al Ministero della Salute per l'elaborazione del piano annuale di sorveglianza; il coordinamento delle norme tecniche e dei metodi di analisi per ciascun residuo o gruppo di residui; la valutazione dell'applicabilità dei metodi forniti dai LCR; l'intervento con metodi di riferimento in caso di contestazioni di risultati delle analisi effettuate dai Laboratori nazionali; lo sviluppo di metodi, in attesa che in sede comunitaria vengano stabiliti i metodi per la ricerca dei residui; l'organizzazione di prove comparative per la verifica delle competenze dei laboratori nazionali; la diffusione delle informazioni fornite dai LCR; l'implementazione dei sistemi qualità dell'LNR e dei laboratori nazionali. In conformità alle numerose disposizioni in materia di controllo dei residui e dei prodotti alimentari, tra le quali la Dec. 98/179/CE e il DL.vo 156/1997, carattere di urgenza riveste la strutturazione del sistema qualità dell'LNR e l'accreditamento dello stesso.

Resoconto attività 2004

L'attività dell'LNR si è svolta nei seguenti ambiti:

– *Assistenza tecnico-scientifica al Ministero della Salute*
  Nell'ambito dell'attività di consulenza e di assistenza tecnica al Ministero della Salute sono state definite i criteri da seguire per la raccolta dei dati del Piano Nazionale Residui mediante programma informatico nel corso di riunioni tenutasi presso il Ministero della Salute - Direzione Generale della Sanità Veterinaria e degli alimenti – Ufficio IX (13 gennaio 2004, 21 settembre 2004). Su richiesta della Commissione Europea sono state fornite le indicazioni tecnico-scientifiche per le modifiche da apportare al Piano Nazionale Residui 2004. È stato creato un data base di tutti i metodi analitici di screening e di conferma nel campo dei residui di anabolizzanti, farmaci veterinari e contaminanti

sviluppati e utilizzati dagli Istituti Zooprofilattici Sperimentali sulla base delle informazioni fornite dagli esperti degli Istituti stessi. Tale data base, verificato nella prima stesura dagli ispettori del FVO della CE, sarà inviato alla Commissione Europea per opportuna informazione e utilizzo. Predisposizione del Piano Nazionale Residui 2005 Consulenza per il Ministero della Salute per la predisposizione del Piano Nazionale dei residui. A tal fine sono state periodicamente organizzate riunioni con gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali per formulare le proposte al Ministero della Salute in merito agli aspetti tecnici: 30 settembre 2004 riunione presso l'ISS, 23 novembre 2004 riunione presso il Ministero della Salute – Direzione Generale della Sanità Veterinaria e degli alimenti – Ufficio IX.

– *Attività di formazione e coordinamento degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali.*
Nell'ambito delle funzioni del Laboratorio Nazionale di Riferimento è stata svolta attività di formazione e di coordinamento delle attività tecniche dei laboratori degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali (IZS) con l'organizzazione presso l'ISS di un workshop rivolto agli esperti nel campo delle metodiche analitiche di conferma su "Applicazione del metodo LC-MS-MS per l'analisi del medrossiprogesterone e del medrossiprogesterone acetato nel grasso" (6-7 luglio 2004). Partecipazione a workshop organizzati dai Laboratori Comunitari di Riferimento per la formazione del personale del Laboratorio Nazionale di Riferimento. 1. Analisi di coccidiostatici e di b-agonisti BGVV 3-4/05/2004 2. Evaluation Results Proficiency Tests and Technical Training RIVM 11-13/10/2004 3. Analisi di conferma mediante LC-MS-MS di residui di verde malachite nei pesci AFSSA 21-22/10/2004 Nel corso del workshop organizzato dal RIVM il Laboratorio Nazionale di riferimento ha partecipato ai lavori per la definizione dei limiti massimi di prestazione analitica per i residui di sostanze vietate (MRPL) e per la revisione della Decisione 657/2002 in materia di criteri per la ricerca dei residui. Partecipazione a Proficiency test organizzato dal Laboratorio Comunitario di Riferimento italiano per la ricerca di PCB e Diossine (ottobre 2004). Implementazione del Sistema Qualità ai fini dell'accreditamento.

Attività programmata 2005

L'attività programmata per l'anno 2005 prevede:

– *Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di sostanze a effetto anabolizzante, di medicinali veterinari e di contaminanti negli animali vivi e nei loro prodotti.*
È in corso l'implementazione del Sistema di Gestione per la Qualità (SGQ) per le attività del Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale (DSAA), in particolare per le attività di competenza del Reparto "Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo". Nell'ambito della riorganizzazione dell'ISS, ridefinita con Decreto del 24 gennaio 2003, Regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'ISS, è stata definita la missione dei diversi Dipartimenti dell'ISS. Il DSAA ha il compito di svolgere attività di ricerca mirante a garantire la sicurezza degli alimenti, sia in termini chimici che biologici; garantire la salute degli animali e la qualità dei mangimi e dei farmaci d'uso veterinario. Successivamente sono state definite le strutture interne ai Dipartimenti, i "Reparti" e fra i 5 Reparti del DSAA, al Reparto "Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo" sono state assegnati i compiti che precedentemente vedevano coinvolte tre diversi reparti. In particolare sono state concentrate nel Reparto "Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo" le competenze riguardanti i residui di sostanze vietate e di

medicinali veterinari e i contaminanti (direttiva 96/23/CE), gli alimenti per animali e i medicinali veterinari in commercio (Accordo siglato fra Ministero della Salute e ISS - Piano di Controllo Annuale). Le sostanze vietate sono quelle indicate alla voce categoria A dell'allegato I della Direttiva 96/23/CE, recepita con D.Lvo. 336/1999, in particolare risultano compresi i promotori di crescita (ormoni anabolizzanti, beta-agonisti) e i medicinali vietati in base al Regolamento 2377/1990, all.IV (cloramfenicolo, nitrofurani, nitroimidazoli). Obiettivo prioritario è la conformità del LNR alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 e alle disposizioni in materia di requisiti dei laboratori incaricati del controllo ufficiale dei residui di medicinali negli animali vivi e loro prodotti, il controllo ufficiale dei prodotti alimentari e dei mangimi, in particolare a: Decisione 98/179/CE del 23 febbraio 1998, accreditamento richiesto entro il 1 gennaio 2002; · Regolamento 882/2004 accreditamento richiesto entro il 1 gennaio 2006; · Regolamento 378/2005 del 5 marzo 2005.

– *Accordo Ministero della Salute – ISS nell'ambito dell'accordo di mutuo riconoscimento fra UE e Canada per l'attuazione del Piano di Controllo Annuale dei medicinali veterinari in commercio.*
Al fine di garantire la conformità alle disposizioni sopra riportate gli obiettivi da raggiungere sono: 1) ridefinizione dell'organigramma funzionale per tutte le componenti coinvolte nelle attività di controllo di cui sopra, alla luce della riorganizzazione del DSAA; 2) attuazione di tutte le azioni correttive proposte alla DG SANCO per la risoluzione delle non conformità rilevate dagli ispettori del *Food and Veterinary Office* (FVO) della Commissione Europea a seguito dell'ispezione effettuata presso il LNR il 7-15 settembre 2004; 3) conformità al Regolamento 378/2005 del 4 marzo 2005 che ha individuato un Consorzio europeo dei LNR, tra cui il DSAA dell'ISS per le attività riguardanti la valutazione dei metodi di analisi per la ricerca degli additivi nei mangimi (coccidiostatici, antiossidanti); 4) Revisione generale della documentazione del SGQ alla luce delle competenze e della riorganizzazione del DSAA di cui al punto 1; 5) revisione dei metodi di prova interni per la ricerca dei residui delle sostanze vietate (sost. Cat. A3, A4, A5,e A6) di cui al Piano Nazionale Residui 2005, secondo quanto previsto dalla Decisione 2002/657/CE e dal Piano di validazione trasmesso alla Commissione Europea il 9 dicembre 2004; 6) revisione e validazione dei metodi per il controllo dei medicinali veterinari e di additivi (coccidiostatici) nei mangimi; 7) verifica delle prestazioni dei metodi dei Laboratori Comunitari di Riferimento adottati dal Reparto per la ricerca dei residui delle sostanze vietate (categorie A1. DES e derivati e A2, tireostatici). Il Piano di validazione prevede la verifica delle prestazioni di questi ultimi metodi, tuttavia, eventuali interventi straordinari da parte del Reparto o emergenze potranno determinare modifiche dei tempi di attuazione indicati nel Piano di validazione trasmesso alla Commissione Europea. Quanto sopra viene definito in considerazione dell'assenza di positività per le sostanze A1 e A2 negli ultimi anni e dell'assenza di richieste al LNR. 8. Partecipazione a circuiti interlaboratorio organizzanti da enti esterni, in considerazione delle osservazioni del Food and Veterinary Office (FVO) della Commissione Europea a seguito dell'ispezione effettuata presso il LNR il giorno 14 settembre 2004, in particolare, per la ricerca di verde malachite nel muscolo di pesce, delle tetracicline e del sulfatiazolo nel miele, di alcuni anabolizzanti quali il dietilstilbestrolo in urina bovina. 9. Pianificazione e attuazione di verifiche ispettive interne annuali secondo il programma per la valutazione dell'efficacia del SGQ. 10. Individuare le prove per le quali richiedere l'accreditamento a seguito dei risultati delle validazioni in corso nel 2005, e sulla base del numero e della tipologia delle richieste di revisioni d'analisi e delle positività del Piano Nazionale Residui riscontrate negli ultimi anni. 11. Individuare un organismo europeo

conforme alla norma europea 45003, oggi sostituita dalla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17011: 2005, a cui chiedere l'accreditamento delle prove. L'attuazione del SGQ per le attività di controllo di sopra elencate deve essere completata entro la fine del 2005. Entro tale data dovrà essere richiesto l'accreditamento a un Ente EN 45003. A tale scopo dovrà essere data priorità per l'anno 2005, e pertanto tutte le risorse disponibili dovranno essere indirizzate alle attività riguardanti le sostanze vietate della cat. A, sia in materia di validazione dei metodi, partecipazione/organizzazione a iniziative di formazione e organizzazione di circuiti da parte del LNR, convegni e quant'altro la Direzione riterrà necessario per ottimizzare le risorse. Formazione del personale Al fine di garantire la competenza del personale coinvolto nelle attività di controllo la Direzione del Dipartimento dovrà fornire le risorse per: 1) pianificare e attuare eventi di formazione e di addestramento interni; 2) assicurare la possibilità di partecipare ai corsi di perfezionamento organizzati dall'Istituto, dalla Commissione Europea, dai Laboratori Comunitari di Riferimento o da altri enti esterni.

– *Risorse per l'attuazione del piano 2005*
  La Direzione del Dipartimento per il raggiungimento degli obiettivi dovrà impegnarsi a fornire al Reparto coinvolto nelle attività di cui sopra le risorse umane, strutturali e finanziarie indispensabili al perseguimento degli obiettivi sopraindicati riportati nel Piano nella Politica della Qualità del Dipartimento.

Lotta al *doping* sportivo

La Legge sulla "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il *doping*" prevede che la tutela sanitaria delle attività sportive spetti al Ministero della Salute e che il *doping* diventi reato penale.

La Legge attribuisce al Ministero della Salute i seguenti compiti:

– stabilire e aggiornare per decreto, d'intesa con il Ministero per i Beni e le Attività Culturali, le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite;
– stabilire, per decreto, i requisiti organizzativi e di funzionamento dei laboratori non accreditati dal CIO;
– istituire la commissione per la vigilanza e il controllo sul *doping* e per la tutela della salute nelle attività sportive, presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento.

Con Decreto del 13 aprile 2001 (GU 8 maggio 2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l'esercizio della vigilanza da parte dell'ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell'attività sportiva.

L'Istituto dovrà organizzare programmi di valutazione esterna di qualità, procedere alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia.

Resoconto attività 2004

In base all'accordo di collaborazione tra l'ISS e la Commissione per la vigilanza e il controllo sul *doping* per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD), si elencano le attività riguardo al *doping*:

– La convenzione per effettuare il programma di vigilanza per l'attuazione dei controlli di cui all'art. 1 del DM 13 aprile 2001 stipulata il 20.12.2002 ha avuto scadenza il

31.03.2004. Nel periodo che va dal 01/01/2004 al 31/03/2004 sono state effettuate 30 missioni sul territorio nazionale, da parte degli ispettori dell'ISS incaricati di verificare le modalità di esecuzione dei prelievi anti*doping*.

– La convenzione della durata di 12 mesi per attivare campagne formative/informative e organizzare convegni per prevenire il *doping*, stipulata il 20.11.2002 ha ottenuto una proroga al 31.12.2004. Nel corso del 2004 sono stati portati a termine tutti i programmi in corso.
– È stato organizzato in ISS il I convegno nazionale 'La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il *doping*' in collaborazione con il Ministero della Salute.
– Sono stati organizzati due 'Corsi di formazione per Ufficiali/agenti/funzionari di polizia giudiziaria '*Doping*-anti*doping*', in collaborazione con l'Unità Operativa di Tossicologia Forense e Anti*doping* dell'Università di Padova con l'obiettivo di aggiornare il personale di polizia giudiziaria sugli aspetti diagnostici, farmacologici e penalistici derivanti dall'applicazione della legge n. 376 del 14/12/2000 'Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il *doping*'. I corsi sono stati destinati a: Polizia di Stato, Carabinieri/NAS, Guardia di Finanza, Polizia Penitenziara, Corpo Forestale, Dogana, ULSS.
– È stata stipulata per il 2004 una convenzione con la CVD per la realizzazione di un prototipo di EVENT-Reporting *Doping*-Anti*doping* (E-RSDA), finalizzato all'archiviazione dei seguenti avvenimenti connessi al *doping*:
  - "Diagnosi cliniche (semeiologiche e laboratoristiche)", ex art. 1, comma 1, punto 4 della Convenzione;
  - Reazioni avverse *doping*-correlate ", art. 1, comma 1, punto 5 della Convenzione;
  - "Morti *doping*-correlate", art. 1, comma 1, punto 6 della Convenzione.

Attività programmata 2005

– La convenzione con la Commissione per la vigilanza e il controllo sul *doping* per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD) per la realizzazione di un prototipo di EVENT-Reporting *Doping*-Anti*doping* (E-RSDA), finalizzato all'archiviazione di avvenimenti connessi al *doping*, proseguirà fino al 31 luglio 2005.
– Si prevede di stipulare una nuova convenzione per attivare campagne formative/informative sul *doping*;
– Si prevede di continuare le visite ispettive per effettuare il programma di vigilanza sul *doping*.

Modelli gestionali innovativi di controllo igienico-sanitario delle reti acquedottistiche, con riferimento alla captazione, al trattamento, all'adduzione, alla raccolta, alla distribuzione dell'acqua destinata al consumo umano e al controllo della sua qualità

Il progetto di ricerca si prefigge di ottenere indicazioni a livello nazionale sull'entità della problematica sanitaria derivante dalle potenziali modifiche delle caratteristiche di qualità

dell'acqua potabile addotta e distribuita all'utenza in relazione alle tipologie dei materiali metallici utilizzati per il suo trasporto.

L'approvvigionamento d'acqua potabile riveste particolare importanza ai fini della tutela della salute umana. In particolare, oltre alla qualità all'origine della risorsa idrica sfruttata e degli eventuali trattamenti successivi, è di particolare rilevanza il mantenimento delle caratteristiche di qualità durante il suo trasporto nella rete acquedottistica.

Sostanzialmente, il progetto si prefigge di realizzare un'indagine significativa a livello nazionale sulle eventuali modifiche dell'acqua condottata in relazione alla tipologia di materiali impiegati per il suo trasporto, anche in relazione alle norme di settore più restrittive rispetto al presente, che entreranno fra breve in vigore.

I dati acquisiti verranno utilizzati per migliorare la conoscenza da parte degli operatori di settore dell'impatto delle infrastrutture di trasporto sulla qualità dell'acqua.

Resoconto attività 2004

Sono state valutate le cessioni di elementi da reti idriche interne ed esterne per la distribuzione delle acque potabili. I risultati ottenuti hanno mostrato incrementi di concentrazione per il nichel e il piombo, che però raramente superavano il limite imposto dalle norme vigenti. L'attività del progetto suddetto si è conclusa nel 2004.

Attività programmata 2005

Chiuso.

Monitoraggio e valutazione delle principali malattie diffusive nelle fasce deboli della popolazione

Il concetto di disuguaglianza rinvia a disparità oggettive e sistematiche nelle possibilità di scegliere i propri destini e nelle capacità di raggiungere condizioni materiali e immateriali di vita alle quali si attribuisce valore. Nella disuguaglianza sociale nella salute e nella sanità esistono conseguenze più gravi sugli strati sociali più svantaggiati, con riflessi sfavorevoli sulla salute. Il monitoraggio e la documentazione degli effetti delle disuguaglianze sulla salute è utile e necessario, per diffondere le informazioni nella comunità scientifica e nella società civile e stimolare politiche orientate a ridurle con politiche di contrasto. Altrettanto rilevante è approfondire i meccanismi bio-psico-sociali che generano le diseguaglianze e le sottendono.

I determinanti della salute sono rappresentati da un complesso insieme di fattori economici, ambientali, sociali, biologici e genetici e l'effetto della povertà sullo stato di salute è ben documentato sia internazionalmente che all'interno di singoli paesi. L'attenzione della ricerca e della politica sanitaria verso l'associazione tra differenze socioeconomiche e stato di salute è andata progressivamente crescendo negli ultimi anni. Le disuguaglianze nella salute sono costanti, ubiquitarie e storicamente documentate: in letteratura sono riportate evidenze di differenziali socioeconomici nella mortalità sin da quando sono stati istituiti sistemi per le statistiche sanitarie.

La presente ricerca ha approfondito alcuni aspetti specifici della salute e malattie diffusive in alcune fasce deboli della popolazione e, in particolare, di immigrati in Italia. Nella presente relazione si riportano dettagliatamente i vari studi in cui la ricerca si è articolata.

Resoconto attività 2004

Le attività preliminari sono consistite in un esame dei lavori recentemente eseguiti dall'unità operativa, con l'obiettivo di definire le conoscenze acquisite di recente e poter collegare la presente ricerca a quanto già l'UO sta facendo. Inoltre, è stata fatta una ricognizione della letteratura nazionale e internazionale su tali argomenti. Sono infine state avviate tutte le attività preparatorie e iniziali relative ai vari obiettivi intermedi previsti dal Piano Operativo.

Si presentano di seguito i 4 obiettvi intermedi:

- *Obiettivo intermedio 1.* "Realizzazione di un archivio informatizzato che raccolga i dati sanitari e socio-economici da sottoporre ad analisi"
  Il contributo dell'ISS si è soffermato sull'analisi dei dati epidemiologici esistenti, utilizzando diverse fonti informative in vista di un loro utilizzo per il raggiungimento dell'obiettivo.
- *Obiettivo intermedio 2.* "Individuazione dei fattori critici di disuguaglianza nell'accesso ai servizi per i soggetti deboli. Sperimentazione di équipe multidisciplinare per la facilitazione dell'accesso e del trattamento sanitario, per migliorare la *compliance* dei pazienti"
  Si è sviluppata presso il Servizio di Medicina Preventiva delle Migrazioni dell'Istituto S. Gallicano l'attività dell'ambulatorio medico-antropologico, formato da un'equipe di medici dermatologi, tropicalisti, infettivologi, ginecologi, internisti, antropologi e psicologi per le visite rivolte alla prevenzione, diagnosi e cura delle principali malattie infettive e da importazione della popolazione di riferimento. È stata così sperimentata una prassi multiculturale specifica, in grado di affrontare la complessità delle situazioni cliniche rilevate, verificando la sua efficacia nel rimuovere molti ostacoli di natura culturale e comunicativa per l'accesso alle strutture dell'SSN.
- *Obiettivo intermedio 3.* "Determinazione delle conoscenze teorico-pratiche indispensabili per il programma di formazione interdisciplinare e interculturale rivolto agli operatori sanitari e socio-sanitari e alle altre figure professionali"
  Riguardo a tale obiettivo la Struttura Complessa di Medicina Preventiva delle Migrazioni dell'Istituto S. Gallicano nel febbraio del 2004 ha organizzato e curato il coordinamento scientifico del IX Corso Internazionale di Medicina Transculturale ("Creare Legami")
  Il corso di formazione ha avuto come obiettivo generale lo studio delle istanze socio-culturali e delle sfide emergenti dalle nuove relazioni fra tanti popoli diversi, dagli spostamenti e dagli scambi sempre più frequenti e rapidi, e dall'insorgenza di problematiche serie riguardanti il disagio personale e familiare di persone di ogni ceto e condizione, uomini, donne, bambini, immigrati, lavoratori, emarginati. In un'ottica interdisciplinare sono stati affrontati i temi dell'impatto che l'incontro tra differenti culture ha sulle condizioni della salute.
  I partecipanti al IX Corso Internazionale di Medicina Transculturale sono stati oltre 400 persone appartenenti a diverse categorie professionali
- *Obiettivo intermedio 4.* "Collegamento in una rete funzionale di offerta attiva dei servizi sanitari e socio-sanitari, del privato sociale e pubblici, rivolti ai soggetti deboli"
  Riguardo a tale obiettivo la Struttura Complessa di Medicina Preventiva delle Migrazioni dell'Istituto S. Gallicano ha attivato lo scambio di informazioni e collegamenti con molte strutture socio-sanitarie pubbliche e del privato sociale sull'intero territorio nazionale e significativamente attive nel campo della medicina delle migrazioni.
  È stata avviata la collaborazione con l'Istituto Italiano di Medicina Sociale nell'ambito del progetto di ricerca condotto dall'Istituto "Rilevamento dei fattori di esclusione sociale degli immigrati e identificazione di interventi mirati all'integrazione socio-culturale e sanitaria degli immigrati" che ha una durata triennale.

Attività programmata 2005

Chiuso.

Monitoraggio epidemiologico degli eventi acuti e degli obiettivi di salute del PSN, con aggregazione centrale dei dati e sostegno alle Regioni tramite informazione e formazione

Il progetto si pone come obiettivi lo sviluppo delle competenze specifiche in ambito regionale (Aziende Sanitarie e Osservatori Epidemiologici) per la raccolta, l'analisi di informazioni epidemiologiche, la programmazione e la valutazione di interventi adeguati. I risultati attesi del progetto sono oltre all'acquisizione del *know-how* epidemiologico a livello regionale anche lo scambio di esperienze e la coordinazione di attività trasversali (fra le varie regioni) e verticali (con le strutture centrali nazionali).

Resoconto attività 2004

– *Master in Epidemiologia Applicata*
A seguito della Convenzione firmata con l'Università degli studi di Roma "Tor Vergata", il PROFEA (Programma di Formazione in Epidemiologia Applicata) è diventato un corso di perfezionamento universitario di secondo livello della durata di due anni, per un totale di 1500 ore di studio (di cui 600 di corsi formali e 900 di tirocinio). È stato definito il curriculum biennale di formazione, ampiamente inquadrato nella strategia di formazione istituzionale dell'ISS (vedi Allegato 1). È stata completata la formazione della prima coorte di professionisti (8 corsisti), iscritti nel 2001, per i quali il 2 aprile si è svolta la cerimonia di chiusura del PROFEA. Il 20 luglio si è svolta, sotto l'egida dell'Istituto e del Centro, la prima conferenza internazionale del PROFEA, durante la quale è stato consegnato il diploma alla seconda coorte, iscritta nel 2002, per un totale di 16 diplomati. È proseguito l'iter formativo della terza coorte, iniziato nel maggio 2003. Nel marzo 2004 si sono svolte le selezioni per la quarta coorte, che a maggio ha iniziato il programma di formazione con il corso introduttivo, "Epidemiologia in azione".
Le attività formative più importanti nel 2004 sono state le seguenti:
  - Formazione sull'economia per la gestione dei Servizi Sanitari (5 giorni, Roma, gennaio 2004).
  - Formazione sull'epidemiologia dei Servizi Sanitari (5 giorni, Roma, marzo 2004).
  - Formazione sull'utilizzo dei dati delle SDO per le indagini epidemiologiche (5 giorni, Roma, marzo 2004).
  - 4 workshop (per un totale di 5 giorni) sullo studio multiregionale "Argento" (cfr. infra), ICONA per la misura della copertura vaccinale nazionale e di altre situazioni d'interesse per i bambini di 12-23 mesi, studio sull'applicazione del sistema HACCP da parte dei veterinari e dei titolari di stabilimenti che producono insaccati a base di carni suine.

Il progetto ha promosso la formazione di una rete interregionale e fra queste e le strutture centrali nazionali. Per questo, accanto all'attività di formazione, indispensabile per l'acquisizione del *know-how*, i partecipanti al Master hanno svolto nelle loro Regioni di

appartenenza (13 diverse regioni), le seguenti attività proposte e sviluppate da e all'interno delle aziende e regioni di provenienza:

- Analisi delle priorità di salute regionali utilizzando un metodo validato internazionalmente (svolto dalle coorti del 2001, 2002 e 2003).
- Proposta/valutazione di un sistema di sorveglianza in funzione nell'azienda regione di appartenenza (svolto dalle coorti del 2001, 2002 e 2003).
- Elaborazione/valutazione di un progetto di salute pubblica (coorti del 2001 e 2002).
- Attività di insegnamento in corsi di formazione per personale dell'SSN (coorti del 2001 e 2002).
- Realizzazione dell'indagine di epidemie (coorti del 2001, 2002 e 2003).
- Realizzazione e pubblicazione di una decina di manoscritti sulla letteratura nazionale e internazionale (coorti del 2001 e 2002).
- Realizzazione di indagini nazionali ("Argento" sullo stato di salute degli anziani, coorte 2001; "ICONA" sulla copertura vaccinale e altre situazioni di interesse per i bambini, coorte 2002; "QUADRI" sulla qualità dell'assistenza alle persone diabetiche nelle Regioni italiane, in via di svolgimento, coorte 2003).

Attraverso le attività di formazione e di tirocinio, il Master PROFEA ha offerto alle Regioni (non solo a quelle degli iscritti al Master, ma a tutte le Regioni italiane attraverso i partecipanti cui sono aperti i corsi brevi) la possibilità di usufruire di conoscenze pratiche e teoriche da applicare nel territorio per la costruzione di un ponte necessario fra ricerca e servizi e per l'elaborazione di modelli di sorveglianza, di sistemi di allerta e di risposta, di indagini di campo, disponendo localmente di personale con competenze epidemiologiche capaci di condurre localmente ricerche e valutazioni nel campo della salute pubblica.

– *Sito web Epicentro*

Il decollo del CNESPS avviene da una buona base di partenza nel settore dell'epidemiologia e della promozione della salute.

Grazie anche ai Progetti "Osservatorio Epidemiologico Nazionale" e "Monitoraggio epidemiologico degli eventi acuti e degli obiettivi di salute del PSN, con aggregazione centrale dei dati, con sostegno alle Regioni tramite informazione e formazione" il gruppo di lavoro LEB ha costruito e fatto crescere il sito Epicentro, oggi star internazionale dell'epidemiologia. Ne sia prova evidente l'esperienza che entrando nel motore web Internet "Google" e digitando la ricerca per "epidemiologia" il sito Epicentro appare al secondo posto su 205.000 siti riferiti a questa ricerca!

Gli oltre mille operatori sanitari italiani che, ogni giorno, visitano Epicentro sono ulteriore grande testimonianza di un successo di un sito scientifico assolutamente straordinario. Epicentro offre a più di mille operatori, ogni giorno, informazioni validate scientificamente in modo persuasivo e gradevole. La chiave del suo successo sta nella combinazione di alto livello scientifico con elevata professionalità giornalistica. Consiste in una lavagna, aggiornata settimanalmente contenente informazioni su argomenti di salute pubblica, di una selezione di argomenti sanitari. La disponibilità di strumenti epidemiologici e la facilità di reperimento di informazioni e link utili per la pratica in epidemiologia e salute pubblica delle Regioni e aziende sanitarie possono in parte spiegarne l'utilizzazione crescente.

– *Appoggio all'emergenza terremoto in Molise.*

In seguito al terremoto di fine ottobre e in coordinazione con la regione, le 2 ASL molisane e la Protezione Civile, una serie di studi è stata preparata e avviata con l'obiettivo di migliorare la comprensione delle difficoltà psicologiche e dei fattori di

rischio dei traumi subiti dalle persone colpite da tale calamità. Tre comunità (San Giuliano, Petrella, e Castropignano) sono state oggetto di questi studi. È in corso la pubblicazione dei dati raccolti.

– *Coordinazione dello studio QUADRI*
Quadri è uno studio epidemiologico realizzato da tutte le regioni italiane per evidenziare non solo la qualità dell'assistenza alle persone con diabete percepita dal punto di vista del malato, ma anche la qualità e regolarità del follow-up clinico e biologico di queste persone e, infine, l'adeguatezza delle informazioni che vengono date loro per migliorare la qualità di vita ed evitare le complicazioni più frequenti. Lo studio metterà a disposizione del Ministero della Salute, delle Regioni e delle ASL, dei centri anti-diabetici, dei professionisti e delle persone con diabete, informazioni utili per migliorare la qualità e la coordinazione dei servizi. Preparato e presentato negli ultimi mesi del 2003, lo studio si realizza nei primi mesi del 2004 e i risultati saranno diffusi nel prossimo ottobre. Lo studio ha una pagina web per informare il grande pubblico sui contenuti e sull'avanzamento nella sua realizzazione e una pagina riservata agli operatori regionali (http://www.epicentro.iss.it/quadri/default.htm).

– *Collaborazione con il Formez nel quadro del progetto PON-ATAS*
La collaborazione per l'appoggio allo sviluppo delle 6 Regioni dell'obiettivo 1 del Progetto PON ATAS, si è concretato nella collaborazione con il FORMEZ, con il quale sono state studiate 4 formazioni di 40 ore ciascuna, realizzate da aprile a settembre 2003 a favore di responsabili di settore regionali. A ogni formazione è seguito un lavoro pratico sull'argomento svolto della durata di due mesi, in fase di supervisione e valutazione. È allo studio lo sviluppo di una strategia per la creazione di una rete fra le strutture (Regioni, agenzie, osservatori epidemiologici, aziende) operanti a livello delle 6 Regioni obiettivo 1 e di un metodo per l'individuazione e l'analisi delle *best practice* di singole Regioni in vista di una possibile riproduzione di queste esperienze in contesti analoghi delle altre Regioni.

Attività programmata 2005

Progetto scaduto il 10/04/04.

Organismo responsabile del Riconoscimento dei Laboratori (ORL) preposti al controllo dei prodotti alimentari

Ai fini del successo dell'intera politica sulla sicurezza alimentare la disponibilità di un approccio analitico affidabile ed efficiente assume un'importanza strategica e una valenza trasversale, estendendosi dalla qualifica delle informazioni scientifiche, decisive per la valutazione del rischio, fino a garantire l'efficacia delle attività di autocontrollo e di controllo ufficiale nell'intera filiera. L'individuazione di efficienti strategie di controllo ufficiale dei prodotti alimentari e di procedure di sicurezza adeguate per l'autocontrollo deve quindi confrontarsi con l'esigenza di garantire l'affidabilità e l'efficacia della fase analitica.

In attuazione al DL.vo n. 156/97 e al Regolamento n.882/2004 sul "controllo ufficiali dei mangimi e dei prodotti alimentari" i laboratori preposti al controllo ufficiale dei prodotti

alimentari devono operare in conformità ai criteri generali per il funzionamento dei laboratori di prova stabiliti dalla norma europea UNI CEI EN ISO/IEC 17025.

Per la valutazione e il riconoscimento della conformità dei laboratori alle norme europee, l'ISS è stato designato Organismo responsabile della valutazione e del Riconoscimento dei Laboratori (ORL), con DM 12/5/1999. Il riconoscimento diventa uno strumento di garanzia di qualità dei controlli sia per i laboratori incaricati del controllo ufficiale, sia per i laboratori privati che operano ai fini dell'autocontrollo delle produzioni alimentari, che devono conformarsi agli stessi criteri previsti per il controllo ufficiale. Questi ultimi laboratori, in base all'accordo recentemente approvato dalla Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, devono essere verificati e accreditati da un Ente che opera conformemente alla norma europea EN 45003.La struttura e le attività dell'ISS quale ORL sono attualmente disciplinate dalle "Disposizioni attuative", approvate con deliberazione del Consiglio di Amministrazione in data 3/10/2001, in conformità alle disposizioni del DPR 20/1/2001, n. 70.

Resoconto attività 2004

- *Attività tecnico-scientifica*
  È stata realizzata una banca dati delle non conformità rilevate durante gli audit dei laboratori e delle azioni correttive adottate dai laboratori ufficiali per una valutazione tecnico scientifica dei risultati degli audit e degli atti successivi nel quadro dei controlli ufficiale degli alimenti (metodi di prova, procedure di validazione dei metodi, procedure per la stima dell'incertezza di misura). La valutazione dei risultati ha portato alla redazione di linee guida interne per omogeneizzare i comportamenti dei team ispettivi. È stata organizzato un evento formativo come supporto per il miglioramento degli aspetti scientifici delle strutture che svolgono controlli ufficiali sugli alimenti. Sono state privilegiate gli aggiornamenti scientifici su gestione del processo analitico (titolo e caratteristiche delle prove, limite rilevabilità, incertezza di misura) e interpretazione, in chiave di prevenzione della salute, dei risultati delle analisi. È stata realizzata la banca dati dei metodi di prova per valutare i punti critici del sistema analitico nazionale e proporre, attraverso gli audit, ai laboratori il miglioramento e/o la revisione dei metodi di prova. Sono state sviluppate le applicazioni per la gestione di banche dati dei laboratori ufficiali riconosciuti relative ai laboratori delle varie Regioni e Province autonome, e dei metodi di prova adottati a livello nazionale oggetto di audit da parte di ORL o già sottoposte ad audit da parte di altri Enti. Gli applicativi per la gestione della banca sono stati trasmessi per renderli disponibili tramite sito www.iss.it aree scientifiche Sanità alimentare e animale-ORL per la loro consultazione nel 2005 da parte delle autorità nazionali ed europee e di altri utenti interessati. Audit laboratori ufficiali L'attività di riconoscimento finora svolta ha portato al riconoscimento di n. 51 laboratori ufficiali. Nel 2004, sono stati effettuati n. 19 audit per la sorveglianza di laboratori ufficiali. Entrate accertate (richieste e verifiche nel 2004): € 69897,92. Entrate accertate relative a richieste di valutazione da parte di laboratori ufficiali (verifiche nel 2005): € 63.029,13. Costo annuale di gestione 2004 ORL divisi in: Investimenti: € 7120,00; spese per la valutazione dei laboratori con ispettori esterni e interni ISS: € 45464,15. Saldo valutazione laboratori € 24433.
- *Formazione*
  Le attività a oggi condotte dall'ORL, in attuazione del programma di formazione per la selezione degli ispettori dell'ORL, ha previsto l'organizzazione di un corso di formazione in data 16 dicembre 2004 per i valutatori dell'ORL (40 esperti).

Attività programmata 2005

Il Programma di attività intende garantire il rispetto delle disposizioni in materia di sicurezza alimentare (Regolamento 882/2004, DM 12 maggio 1999 e Accordo Ministero della Salute, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano) attraverso la valorizzazione degli audit istituzionali ai laboratori che effettuano il controllo ufficiale e l'autocontrollo degli alimenti. La competitività di ORL è collegata alla capacità di migliorare la qualità dei servizi erogati: analisi orientate alla determinazione di quello che è necessario cercare in base alle disposizioni e con attenzione agli sviluppi dell'industria agroalimentare. Contemporaneamente, attraverso l'assistenza tecnica e la formazione, sarà dedicato particolare impegno all'innovazione di prodotto (metodo di prova, validazione dei metodi di prova, limiti di rilevabilità, incertezza di misure) e di processo (tecniche analitiche, analisi a monte, autocontrollo in base all'HACCP, etc.). Per garantire la qualità dei dati, ORL si avvarrà di fornitori di servizio (circuiti di interconfronto) operanti in conformità alle indicazioni UE per la qualità.

Allo scopo di razionalizzare gli interventi, nell'attività dell'ORL che è specifico per le prove sui controlli alimentari, sarà favorita la collaborazione con l'ente nazionale di accreditamento dei laboratori che opera nel settore volontario per tutti i tipi di prove. Obiettivo: Miglioramento del Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) dell'Organismo di Riconoscimento dei Laboratori (conformità alla ISO 9001:2000).

Miglioramento del Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) dell'ORL

Uno degli obiettivi principali riguarda iniziative tecnico-scientifiche per ottenere la piena conformità dell'ORL alla nuova norma UNI CEI EN ISO DIS 17011:2005, per conseguire il mutuo riconoscimento a livello Europeo dell'ORL. Per raggiungere questo obiettivo saranno attivati rapporti di collaborazione con Organismi analoghi operanti nell'ambito UE. Saranno promossi incontri nazionali e internazionali per attivare il miglioramento continuo e per la redazione omogenea di check list per il mutuo riconoscimento con altri Enti EN 45003.

Attività ORL

Durante lo svolgimento del Progetto continueranno le attività di valutazione e riconoscimento da parte dell'ORL: progressi nella redazione della documentazione per il SGQ, audit in laboratori che effettuano controlli di prodotti alimentari, formazione degli Ispettori. È inoltre previsto il riesame della check list utilizzata per gli audit. In questa iniziativa sarà posta attenzione al confronto in UE (benchmarking) per omogeneizzare a livello europeo i comportamenti di chi esegue controlli istituzionali sui prodotti alimentari. In questi confronti sarà possibile valutare lo stato di avanzamento degli altri Paesi mettendo così a punto una check list omogenea per gli audit ORL coerente con l'obiettivo della conformità alla norma europea EN 45003.

Stato dell'arte e sviluppi

Nel periodo del Progetto saranno sviluppate e continuamente aggiornate le applicazioni per la gestione di banche dati relative ai laboratori delle varie Regioni e Province autonome, alle relative prove oggetto di audit da parte dell'ORL ed eventualmente già sottoposte ad audit da parte di altri Enti. Gli applicativi per la gestione della banca dati saranno resi disponibili tramite sito www.iss.it aree scientifiche Sanità alimentare e animale-ORL per la loro consultazione da parte delle autorità nazionali ed europee e di altri utenti interessati. Sarà quindi l'occasione per valutare, in una visione di insieme, lo stato dell'arte e le evoluzioni in corso del sistema per il controllo dei prodotti alimentari, verificando la corrispondenza ai requisiti del Libro Bianco dell'Unione Europea e alle vigenti disposizioni. Il Progetto quindi non si pone l'obiettivo di

creare un Organismo, pur se specifico per le prove sui controlli alimentari, bensì di dare valore aggiunto agli audit istituzionali ai laboratori che effettuano il controllo e l'autocontrollo dei prodotti alimentari. Sarà cura del Progetto proporre protocolli per una miglior gestione del sistema di allerta. Questi aspetti rendono l'obiettivo principale del Progetto in linea con gli aspetti economici-sociali del Sistema pubblico dei controlli.

Attività tecnico-scientifica

Lo sviluppo del Progetto prevede un'intensa attività tecnico-scientifica per omogeneizzare i comportamenti in base ai risultati degli audit e agli atti successivi nel quadro dei controlli ufficiale degli alimenti. Sono quindi previste iniziative di formazione come supporto per il miglioramento degli aspetti scientifici delle strutture che svolgono controlli ufficiali sugli alimenti. Saranno privilegiate le iniziative di informazione-formazione (utilizzando anche Internet ed *e-learning*) per favorire un aggiornamento scientifico su gestione del processo analitico (titolo e caratteristiche delle prove, limite rilevabilità, incertezza di misura) e interpretazione, in chiave di prevenzione della salute, dei risultati delle analisi. Un rilievo specifico sarà riservato alla progettazione di circuiti di interconfronto per monitorare e migliorare la qualità dei dati. In questo senso sarà utilizzata l'esperienza maturata da alcune Agenzie Regionali, in particolare l'ARPA Veneto coinvolgendo nello sviluppo del Progetto il Centro Qualità Dati. Riesame del progetto A circa metà del periodo di svolgimento è previsto il Riesame del Progetto.

Nell'occasione saranno esaminati, secondo apposita Procedura che sarà redatta da ORL, in modo critico tutti gli aspetti documentali e tecnici, dall'acquisizione dei risultati previsti fino alle risorse impegnate per raggiungerli. L'analisi delle Non Conformità rilevate negli audit durante lo svolgimento del Progetto serviranno per attivare Azioni Correttive e Azioni Preventive e per garantire Innovazioni di Prodotto e di Processo.

Promozione

Gli incontri di formazione saranno un'occasione per promuovere le iniziative ORL a livello istituzionale e per diffondere le informazioni e promuovere il miglioramento della Qualità dei dati analitici.

Attività di formazione dei team ispettivi e valutazione e riconoscimento da parte dell'ORL (2005)

Lo sforzo è di ridurre razionalmente i costi per la gestione di ORL. Un particolare impegno sarà dedicato a incrementare il numero dei laboratori ufficiali che devono conformarsi alle disposizioni in materia di SGQ e a iniziare l'attività di verifica e accreditamento dei laboratori privati che operano sempre ai fini della sicurezza alimentare. Gli audit e la formazione Gli audit ORL dovranno essere momenti per portare valore aggiunto ai laboratori: alcuni si sottopongono perché devono, altri perché scelgono. Gli investimenti dovranno quindi concentrarsi per migliorare le capacità dei team ispettivi che oltre a svolgere un compito istituzionale, non dovranno comprimere la creatività, con la cultura dell'adempimento e/o delle non conformità, ma dovranno svolgere il loro importante compito orientandosi al miglioramento. Cioè ogni audit deve essere un'occasione per crescere e individuare nuove idee per migliorare da parte dei laboratori pubblici e privati. Impegno nella selezione degli auditor, cura della loro preparazione, anche con conoscenze di management, con corsi di formazione anche a full immersion. Rapporti di collaborazione con Sinal per mettere in comune i migliori Ispettori e formazione di altri Ispettori in grado di soddisfare queste esigenze: 1. conoscenza dei requisiti normativi; 2. profonda conoscenza dei processi che sono coinvolti nelle analisi che si auditano, con esperienza specifica nel settore alimentare; 3. abilità e professionalità nel condurre audit. Il miglioramento nelle capacità di svolgere gli audit sarà il valore aggiunto per orientare gli utenti.

Osservatorio Fumo, Alcol e Droga

L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN 2002-2004 e raccomandate dalla WHO e dall'UE. Con il progetto 9 sulla promozione degli stili di vita salutari, il PSN si è proposto di favorire l'adozione di comportamenti e stili di vita in grado di promuovere la salute e di sostenere la diffusione di attività di controllo e di riduzione dei fattori di rischio attraverso azioni concernenti, fra l'altro, il fumo e l'alcol.

L'Osservatorio in questi anni ha:

- attivato un Telefono Verde su Fumo e Alcol e un sito web;
- prodotto le "Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo";
- attuato una rete di centri per la disassuefazione;
- effettuato il monitoraggio della comunicazione su fumo, alcol e droga;
- costituito un network nazionale per la rilevazione delle attività regionali e locali dedicate al monitoraggio e alla valutazione nel settore dell'alcol;
- effettuato una campagna di educazione/informazione/sensibilizzazione sulla popolazione generale e su target specifici considerati "sensibili" (giovani al di sotto dei 15 anni di età, donne in gravidanza).

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

Le finalità sono ancora attuali e le azioni in corso non possono essere interrotte.

In aggiunta si ritiene importante attuare un progetto di prevenzione tra i giovani in collaborazione con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e con il Ministero della Salute, nei tre settori di interesse - fumo, alcol, droga - e in quello del *doping*.

Le attività dell'Osservatorio sono inoltre comprese in due dei quattro specifici progetti del PSN 2002-2004 che il Ministro della Salute intende avviare d'intesa con le Regioni.

Il primo progetto riguarda il piano di comunicazioni istituzionali sugli stili di vita, la prevenzione e l'approntatezza delle cure e il quarto riguarda la verifica della qualità dell'informazione pubblica sulla salute e la sanità in Italia (siti Internet, carta stampata, TV, radio).

Resoconto attività 2004

L'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga ha proseguito e incrementato le attività iniziate negli anni precedenti, in particolare:

- Come ogni anno, anche nel 2004, l'OssFAD ha organizzato nella giornata mondiale contro il tabacco promossa dalla WHO il VI Convegno Nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale". Il tema del 2004 è stato *Tobacco and poverty*.
- Il Telefono Verde ha continuato le sue attività: dare informazioni scientifiche sugli effetti prodotti dal tabacco, sulle terapie possibili e sugli aspetti legislativi; orientare l'utente a riconoscere le risorse personali, familiari e territoriali; realizzare campagne di sensibilizzazione; sostenere e facilitare un lavoro di rete tra i servizi; svolgere attività di formazione e di ricerca.
- Aggiornamento della ricerca-intervento che ha realizzato la banca dati delle strutture sanitarie nazionali che hanno attivato un ambulatorio per la cessazione dal fumo di tabacco.

- Campagne di prevenzione sugli stili di vita: sono stati screenati, riorganizzati e prodotti materiali didattici e informativi su fumo e alcol. I target primari sono stati giovani, insegnanti, genitori, lavoratori.
- Ampio spazio è stato dato all'implementazione del sito web dell'OssFAD. www.iss.it/ofad: l'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga ha un proprio sito web che mette a disposizione degli utenti una grande quantità di materiale sul tema delle dipendenze. La gestione diretta del sito da parte della segreteria dell'OssFAD permette di intervenire sui contenuti in tempo reale e fornire ai visitatori delle informazioni costantemente aggiornate. Il sito è diviso in tre grandi aree tematiche, Fumo, Alcol e Droga accessibili direttamente dalla home page, nelle quali è illustrata tutta l'attività e le iniziative dell'Ossfad, sono presentate le pubblicazioni più recenti, i dati epidemiologici più aggiornati, le relazioni illustrate in occasione dei convegni e informazioni di altro genere che vanno da aspetti legislativi ad aspetti scientifici. Nella pagina dei servizi vengono messe a disposizione degli utenti tutte le informazioni relative al Telefono Verde contro il Fumo e del Telefono Verde Alcol inerenti all'attività, ai destinatari e agli orari dei servizi. Inoltre vengono resi disponibili gli elenchi periodicamente aggiornati di tutti i centri per la disassuefazione dal fumo presenti sul territorio nazionale e l'elenco dei Servizi pubblici per le Tossicodipendenze (SerT). Oltre a queste tre aree sono presenti due pagine nelle quali sono raccolti tutti i documenti e tutte le pubblicazioni prodotte dall'OssFAD, mentre nella sezione appuntamenti sono presentati al pubblico tutti i convegni organizzati dall'OssFAD e tutti i convegni nazionali e internazionali sul tema nelle dipendenze. Vengono fornite le informazioni utili per l'iscrizione e i programmi dei convegni. Sono state inoltre pubblicate numerose ricerche.
- Osservatorio Nazionale Alcol
  L'Osservatorio Nazionale Alcol ha rappresentato anche per gli anni 2003-2005 l'Italia nel network delle National Counterparts del Piano di Azione Europeo sull'Alcol del WHO e ha svolto il ruolo di rappresentante formale italiano, su nomina governativa, nel Gruppo di Lavoro "Alcohol and Health" della DGSANCO insediato presso la Commissione Europea. Tutte le attività specifiche svolte nel corso delle riunioni formali per gli ultimi due anni sono documentate dalla Commissione Europea alla pagina web http://europa.eu.int/comm/health/ ph_determinants/ life_style/alcohol. Il contributo e il ruolo formale dell'Osservatorio Nazionale Alcol in qualità di Focal Point Italiano su alcol e alcolismo è riconosciuto a livello internazionale e nazionale e si concretizza attraverso progettualità di elevato impatto in termini di incremento delle conoscenze e di programmazione delle attività di prevenzione e di monitoraggio epidemiologico. Alcuni esempi sono forniti dalla partecipazione dell'Osservatorio alla gestione e all'aggiornamento periodico e continuo dello *European Information System on Alcohol* del WHO e dell'*Alcohol Control Database* (http://data.euro.who.int/alcohol/) di cui l'Osservatorio Alcol è, oltre che provider e manager su incarico dell'Ufficio Regionale di Copenaghen, consulente e membro del Board di coordinamento. Nel corso del 2004 è stata attivata la Consulta Nazionale Alcol istituita in applicazione della legge quadro 125/2001, insediata presso il Ministero delle Politiche Sociali e del Lavoro e a cui l'Osservatorio partecipa come membro permanente in rappresentanza dell'ISS su delega del Presidente.
  Le attività nazionali dell'Osservatorio Nazionale Alcol sono state accreditate a livello internazionale dalla coincidenza della responsabilità delle attività svolte dal Centro Collaboratore della WHO per la Ricerca e la Promozione della Salute sull'Alcol e sui Problemi di Salute Alcolcorrelati (www.iss.it/goal/omsc/0005.html) con quelle del piano di attività concordato per il 2003 tra l'ISS e la WHO di Ginevra e che identificano l'ISS

come Focal Point e National Counterpart per l'attuazione del Piano d'Azione Europeo sull'Alcol e quale organo di consulenza internazionale.

Le attività dell'Osservatorio Nazionale Alcol dell'OssFAD sono state prevalentemente orientate alla produzione di dati epidemiologici, evidenze scientifiche e di strumenti utili alla identificazione precoce dell'alcoldipendenza e alla realizzazione di progetti e interventi di prevenzione dei problemi alcolcorrelati. I risultati delle attività e l'attiva rete di collaborazioni hanno assicurato l'expertise richiesto dagli impegni istituzionali nell'ambito dei gruppi formali e informali di lavoro definiti a livello internazionale, europeo e nazionale. Tra questi sono da evidenziare a livello nazionale il contributo dell'Osservatorio Nazionale Alcol - OssFAD alla "Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della Legge quadro in materia di alcol e problemi alcolcorrelati" per gli anni 2003 e 2004 (in ottemperanza alla L. 30.03.2001 n. 125), il *Country Report* italiano sull'alcol pubblicato dalla WHO nel *Global Status Report on Alcohol* 2004 (http://www.who.int/substance_abuse/ publications/en/italy.pdf), il contributo specifico trasmesso alla WHO di Ginevra e pubblicato nel *Global Status Report: Alcohol Policy* (http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/ policy_italy.pdf), il contributo richiesto dal Parlamento Australiano e pubblicato dal *Drugs and Crime Prevention Committee* nel Rapporto al Parlamento 2004 (http://www.parliament.vic.gov.au/ dcpc/ Reports/DCPC-Report_OS_2004-09.pdf).

A livello internazionale le attività dell'Osservatorio Nazionale Alcol, attraverso il Progetto PRISMA (Progetto per l'Identificazione delle Strategie di Management dei problemi Alcol-correlati) rappresenta l'Italia nel Progetto in fase IV del WHO per la identificazione precoce dell'abuso alcolico e l'intervento breve nei setting sociosanitari di *Primary Health Care*, progetto EIBI, *Early Detection and Brief Intervention* (www.who-alcohol-phaseiv.net/italy.htm). Tutte le attività di ricerca svolte hanno trovato piena implementazione attraverso la collaborazione della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) che ha condiviso gli strumenti e le procedure sviluppate nel corso del trascorso decennio implementandole attraverso attività pilota in tutta Italia.

A livello europeo tutti i progetti del *Public Health Programme* che hanno come oggetto l'alcol vedono la partecipazione dell'ISS come leader partner; tra questi il progetto PHEPA - *Primary Health Care European Project on Alcohol* (http://www.phepa.net), il progetto "Bridging the Gap: Alcohol Policy Network in the context of a lager Europe" (http://www.eurocare.org/btg/apn/members/apnadd.html), il Progetto ELSA - *Enforcement of national Laws and Self-regulation on Advertising and marketing of alcohol* (htttp://www.europa.eu.int/comm/health/ph_projects/ 2004/action), il Progetto MEGAPOLE: *Young People and Alcohol* (www.megapoles.com/reports/), il progetto JUDESA - per citare i più rilevanti. Il *Collaborative Study on Implementing Country-wide early identification and brief intervention strategies in Primary Health Care – Phase IV* della WHO ha acquisito le attività svolte dall'ISS attraverso il progetto PRISMA (*Italian project on Prevention, Identification and Strategies Management for Alcol-related problems*) nell'ambito della prosecuzione del progetto internazionale (http://www.who-alcohol-phaseiv.net/italy.htm) affidandone all'ISS il coordinamento nazionale su nomina del Ministro della Salute. Nell'ambito delle azioni e dei progetti comunitari è stata di rilevante impatto la partecipazione e collaborazione istituzionale alla definizione degli orientamenti europei relativi alla integrazione delle attività di rilevazione precoce del consumo dannoso di alcol nei *setting* di *Primary Health Care* che continueranno nel triennio 2005-2008.

L'Osservatorio Nazionale Alcol ha fornito nel corso del triennio 2003-2005 il contributo alla definizione degli indicatori da implementare nel sistema di monitoraggio della salute

della popolazione europea (Progetto ECHI 2: *European Community Health Indicator*) con particolare riguardo a quelli alcol-correlati (http://europa.eu.int/comm/health/ph_information/implement/wp/indicators/docs/ev_20040219_co08_en.pdf) che hanno peraltro costituito parte integrante delle attività presentate dall'Osservatorio e riconosciute dalla Commissione Europea (Progetto SINDIS) (http://europa.eu.int/comm/health/ph_information/implement/wp/indicators/ev_20040219_en.htm).

Tutte le attività specifiche sugli indicatori condotte dall'Osservatorio Nazionale Alcol sono state oggetto di pubblicazione e di workshop in ISS (www.epicentro.iss.it/problemi/indicatori/scafato.htm).

Le progettualità nazionali collegate a quelle europee riguardanti l'alcol sono state finanziate dal Fondo Nazionale Lotta alla Droga del Ministero del Lavoro e Politiche Sociali, Presidenza del Consiglio e dal Ministero della Salute e hanno prodotto materiali resi di pubblico dominio nelle pagine web dell'OssFAD.

Nel corso del 2004 l'Osservatorio Nazionale Alcol è stato trasferito presso la nuova sede del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute – CNESPS, insieme al Centro Collaborativo del WHO per la Ricerca e la Promozione della Salute su alcol e Problemi Alcol-correlati (www.iss.it/goal/omsc/0005.html).

Presso l'ISS è attivo dal 2000 il Telefono Verde Alcol (800 63 2000), servizio pubblico svolto dal 2004 in collaborazione e su mandato del Ministero della Salute a sostegno della Campagna Alcol e Giovani.

Il sito dell'OssfAD, Osservatorio interdipartimentale (Dipartimento del Farmaco e CNESPS), ha fornito nel corso del 2004 una significativa numerosità di documentazione fonte di informazione costantemente aggiornata alla luce dei risultati conseguiti attraverso la ricerca scientifica e dei prodotti realizzati e resi di pubblico dominio nell'ottica della condivisione e della disseminazione di strategie e iniziative preventive disponibili a tutti i possibili destinatari e utilizzatori, dai programmatori sanitari e sociali ai cittadini con un particolare riguardo ai target più vulnerabili di popolazioni rappresentati attualmente dai giovani e dalle donne (http://progetti.iss.it/ofad/ffff/). Gran parte del materiale, presentato in occasione degli appuntamenti annuali dell'*Alcohol Prevention Day* promossi dall'Osservatorio Nazionale Alcol in ISS, è stato oggetto di acquisizione formale da parte del Ministero della Salute (http://www.ministerosalute.it/dettaglio/pdPrimoPiano.jsp?id=227&sub=1) ed è stato pubblicato sulle pagine web del Governo Italiano (http://www.governo.it/GovernoInforma/Dossier/alcol_prevenzione/ e http://www.governo.it/GovernoInforma/Dossier/alcol_prevenzione/ teenager.html).

È stata di rilievo nel corso del 2003 e 2004 la collaborazione attuata con l'ISTAT per la modifica e l'integrazione dello standard di rilevazione del consumo di bevande alcoliche nell'ambito delle Indagini Multiscopo sulle famiglie riguardante gli "Aspetti di vita quotidiana" (Informazione statistica e politica per la promozione della salute. ISTAT. 2004) e che hanno condotto al raddoppio delle domande del questionario Multiscopo utilizzato nell'indagine annuale riferite all'alcol. Il nuovo standard è stato utilizzato per la prima volta nel 2003. Un contributo specifico è stato fornito dall'Osservatorio nazionale Alcol al Rapporto annuale Osservasalute 2004 (Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni Italiane) prodotto dall'Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane (http://www.vitaepensiero.it/pagine/pagcompl/rxaut.asp).

Nel settore della formazione sono stati prodotti lo standard formativo e il set informativo di base per l'identificazione precoce dell'abuso alcolico nei setting di medicina generale in collaborazione con la SIMG e la Società Italiana di Alcologia (SIA); tutti i prodotti realizzati, oggetto di progettualità specifiche finanziate dalla Presidenza del Consiglio e dal Ministero della Salute, sono stati stampati e distribuiti in 20.000 copie. La "Guida

utile per l'identificazione dei problemi alcolcorrelati" è stata resa di pubblico dominio per l'uso sul sito web OssFAD e successivamente su quello del Ministero della Salute. È stato realizzato nel 2004 presso il Centro di Epidemiologia dell'ISS un corso pilota di formazione dei formatori di medicina generale per la creazione di un network nazionale dedicato alla valutazione dell'efficacia di pratiche di intervento breve su bevitori problematici afferenti agli studi di medicina generale.
È stata promossa la Campagna di sensibilizzazione "Alcol e Giovani: Io c'ero fino a un bicchiere fa" presentata attraverso il convegno di "Alcol e prevenzione ascoltando i giovani" e lanciata in occasione dell'*Alcol Prevention Day* 2003; in tutte le occasioni congressuali sono state approntate statistiche originali e aggiornate riguardanti il consumo delle bevande alcoliche da parte di giovani al di sotto dell'età legale Tutte le attività sono state oggetto di inserimento periodico sul sito web dell'OssFAD e di Epicentro (http://www.epicentro.iss.it/focus/ alcol).

Attività programmata 2005

Il 31 dicembre 2004 sono scaduti i fondi assegnati all'Osservatorio. Le attività programmate nel 2005 saranno realizzate compatibilmente con le possibilità finanziarie del Reparto Farmacodipendenza, Tossicodipendenza e *Doping*.

Le attività previste sono:

- organizzazione nella giornata mondiale contro il tabacco promossa dalla WHO il VII Convegno Nazionale 'Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale';
- proseguimento delle attività del Telefono Verde;
- aggiornamento della ricerca-intervento che ha realizzato la banca dati delle strutture sanitarie;
- proseguimento delle campagne di prevenzione sugli stili di vita: saranno distribuiti i materiali didattici e informativi su fumo e alcol e saranno prodotti nuovi materiali su droga e *doping*. I supporti saranno sia cartacei che informatici e i materiali verranno divulgati sia attraverso il sito Internet che distribuendo direttamente i materiali a chi ne farà richiesta;
- aggiornamento continuo sito web;
- Osservatorio Nazionale Alcol
  Riguardo la programmazione del prossimo anno è stata già pianificata la prosecuzione delle attività menzionate e l'avvio di nuove iniziative rivolte ai giovani, alle scuole, al mondo del lavoro. Tra queste il lancio dell'iniziativa "Alcol: Se sai navigare sai come bere" (http://progetti.iss.it/pres/prim/prim.php) e del relativo kit multimediale per i ragazzi in età compresa tra i 15 e i 19 anni. Sono già in fase avanzata di progettazione kit per le età scolari più giovani (dalla terza media sino al secondo anno delle superiori) e iniziative di prevenzione nei luoghi di lavoro e nei setting di ritrovo giovanile (es. il gioco interattivo "Il pilota") da attuare in collaborazione con la Società Italiana di Alcologia, la Società Italiana di Medici di Medicina Generale e il possibile coinvolgimento della Società Italiana di Pediatria.

Osservatorio sugli indicatori di qualità nei servizi di assistenza per l'anziano "fragile"

Il progetto comprende tre unità operative che saranno coordinate da un Comitato Scientifico:

- *Unità Operativa 1*
  Ha il compito di acquisire dati sulla qualità dell'assistenza degli anziani ricoverati in unità ospedaliere di medicina interna o geriatria.
- *Unità Operativa 2*
  È strutturata per l'acquisizione di una banca dati sulla qualità dell'assistenza degli anziani ospiti in RSA.
- *Unità Operativa 3*
  È strutturata per l'acquisizione di una banca dati sulla qualità dell'assistenza rivolta agli anziani seguiti dai servizi di Assistenza Domiciliare Integrata (ADI).

La realizzazione delle tre banche dati verrà a colmare la lacuna, sinora esistente nel nostro Paese, riguardante le analisi della qualità dei servizi di assistenza all'anziano.

Resoconto attività 2004

A partire dal novembre 2003 sono state attivate le procedure di competenza dei differenti setting assistenziali afferenti alla rete nazionale di rilevazione e impegnati nelle attività protocollari.

- Nel 2004 sono state acquisite alla rete nazionale 21 centri ADI, 33 RSA e 31 Divisioni Ospedaliere (per un totale di 85 setting complessivi) il cui personale è stato oggetto di ulteriore formazione specifica per ciascun setting (100 operatori formati).
- Per ciascuna delle sedi di screening è stata richiesta e ottenuta la autorizzazione formale di adesione al progetto.
- Sono state sottoposte a tutte le strutture sede di screening le previste autorizzazioni da parte dei Comitati Etici; è da segnalare a tale riguardo che tale procedura ha richiesto un notevole impiego di risorse e di tempo in funzione della numerosità delle strutture impegnate (78 in tutto).
- Sono state predisposte le liste di randomizzazione dei pazienti per l'identificazione del campione da esaminare e, come già dettagliato nella precedente relazione, sono state realizzate le tre differenti cartelle cliniche relative ai tre setting: ospedale, RSA, ADI.
- Sono state predisposte le procedure di acquisizione e relativa dotazione degli scanner indispensabili per l'acquisizione dei dati trasferiti dalle UO periferiche ai centri di coordinamento ADI e RSA.
- È stata realizzata, completata e testata la procedura di trasferimento e acquisizione dei dati rilevati sul sito Internet dedicato alla centralizzazione delle informazioni acquisite dai centri periferici nel corso delle operazioni sul campo.
- A fronte della dotazione alle UO periferiche dei materiali previsti per la rilevazione sono state avviate le procedure di screening come previsto dal piano esecutivo. La partecipazione registrata nel corso dello screening (tuttora in corso) è stata soddisfacente per tutti i setting esaminati e consentirà di raggiungere le finalità previste dal Progetto.

Attività programmata 2005

- Le operazioni di acquisizione dei dati sono in fase di completamento e saranno oggetto di centralizzazione presso l'ISS entro l'anno 2005; nel corso dell'anno verranno inoltre attivate le procedure per la creazione della banca dati nazionale relativa alla valutazione della qualità dell'assistenza erogata al target specifico di popolazione.
- Lo stato di avanzamento del progetto è stato oggetto del workshop nazionale "L'anziano fragile e la fragilità della rete dei servizi geriatrici in Italia: Il progetto Ulisse" svolto a Firenze il 5 novembre 2004 nell'ambito del 49° Congresso annuale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria su invito del Direttivo Nazionale della Società Scientifica.

Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta

Il progetto di ricerca "Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta" costituisce la prima risposta istituzionale per la protezione dei cittadini italiani esposti alla radiazione ultravioletta (RUV) solare e/o artificiale. Gli elementi di valutazione che sono alla base del progetto sono sostanzialmente di ordine scientifico e di ordine socio-economico, e sono tali da far risaltare ampiamente la sua valenza sanitaria.

In sintesi essi sono:

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

Resoconto attività 2004

Nel corso del 2004 è stata completata la sezione del sito tematico "Buon senso al sole" riguardante l'impiego della radiazione ultravioletta per finalità estetiche (abbronzatura artificiale della pelle). Ciò ha comportato tra l'altro a) la raccolta e l'analisi delle norme italiane nazionali e regionali pertinenti il settore, b) la richiesta, e il permesso ottenuto dalla Commissione Internazionale di Protezione dalle Radiazioni Non Ionizzanti, di inserire nella sezione la traduzione in lingua italiana del documento "Problemi sanitari connessi con l'uso di apparecchiature abbronzanti per scopi cosmetici" (ICNIRP 2003, "Health Issues of Ultraviolet Tanning Appliances used for Cosmetic Purposes". Poiché la possibilità di attingere alle risorse del Progetto è terminata alla fine di aprile del 2004, altre iniziative in itinere, in particolare la pubblicazione, in collaborazione con l'Associazione Italiana dei Medici di Famiglia, di un volumetto sulla prevenzione e la diagnosi precoce dei tumori cutanei non si è potuta realizzare nell'ambito del progetto.

Attività programmata 2005

L'Associazione Italiana Medici di Famiglia che era stata coinvolta nello svolgimento del progetto e che aveva collaborato entusiasticamente alla realizzazione di un volume per i propri associati, in cui vengono illustrati i criteri di protezione dai danni da esposizione alla RUV e di prevenzione dei tumori della pelle, constatata l'impossibilità di impiegare le risorse non

utilizzate del progetto successivamente alla data di scadenza dello stesso, valutato molto positivamente il lavoro svolto in collaborazione con l'Istituto, ha deciso, con la collaborazione dell'Editore Passoni, di pubblicare il volume in questione (agosto 2005) che attualmente è in distribuzione in Italia.

Prodotti fitosanitari

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

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

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

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

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

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

Resoconto attività 2004

In attesa della piena attuazione del DPR n. 290/2001 e della Convenzione mediante la quale verranno trasferite all'Istituto le competenze della Commissione Consultiva di cui all'art. 20 del DL.vo 17.3.95 n. 194, l'Istituto ha continuato a svolgere il proprio ruolo nell'ambito delle attività della suddetta Commissione.

In particolare:

- partecipazione ai lavori del Gruppo 1 (sostanze nuove), Gruppo 2 (sostanze note e variazioni tecniche), Gruppo 3 (sostanze in revisione), Gruppo microorganismi (prodotti biologici);
- partecipazione ai lavori della Commissione plenaria.

Inoltre, nell'anno 2004, sono iniziati i lavori per la revisione della classificazione di tutti i preparati fitosanitari esistenti sul mercato (D.Lvo n. 65 del 14.3.03).

Attività programmata 2005

- Prosecuzione delle attività già svolte nel 2004 e avvio dell'attività di valutazione ai sensi della emananda Convenzione che dovrà trasferire all'Istituto le competenze della Commissione Fitofarmaci.
- Prosecuzione e conclusione delle attività di riclassificazione dei preparati esistenti.
- Partecipazione ai gruppi di lavoro e alla Commissione plenaria.

Progetto Nazionale Linee Guida

Nel settembre 2000 l'ISS ha dato inizio, in collaborazione con l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, le Società Scientifiche e con organizzazioni di utenti, un programma di produzione di linee guida.

Il Progetto Nazionale Linee Guida (PNLG) ha come scopo la preparazione, divulgazione, aggiornamento e implementazione delle linee guida intese come ausili razionali, etici ed

efficienti a decisori e utenti dei servizi sanitari. I prodotti del PNLG sono molteplici, quali linee guida vere e proprie, documenti di indirizzo, rapporti di technology assessment e revisioni sistematiche rapide su argomenti precisi, che vanno dagli interventi preventivi o terapeutici a quelli di diagnosi e riabilitazione.

La metodologia usata dal PNLG è quella già riconosciuta come valida dalla comunità scientifica internazionale e si basa essenzialmente sulla revisione sistematica della letteratura e là dove non ci sono aree di certezze sul consenso degli esperti. Le revisioni sistematiche hanno come presupposto la necessità di valutare efficacia, sicurezza e aspetti economici di interventi sanitari nel contesto di ciò che si sa sull'argomento e su possibili comparatori.

Al fine di compiere valutazioni rapide per scopi decisionali che talvolta non permettono uso pieno delle tecniche di revisione sistematica si farà ricorso anche a revisioni rapide. Queste ultime si distinguono dalle revisioni sistematiche tradizionali per il quesito ristretto e comunque monotematico; le ricerche vengono effettuate su numero ristretto di banche dati, per il periodo di ricerca limitato di solito a 5-6 anni.

Le attività svolte finora dal PNLG sono:

- sintesi di linee guida prodotte da agenzie internazionali accreditate sugli argomenti individuati come prioritari (banche dati comparative);
- produzione di documenti ex novo:
- manuale metodologico;
- *consensus conference* su gestione intraospedaliera del personale HBsAg o anti-HCV positivo;
- linea guida su gestione della sindrome influenzale;
- documento di indirizzo sull'uso della vaccinazione anti-epatite A in Italia;
- documento di indirizzo sull'uso delle carte di rischio per identificare gli individui a rischio coronarico aumentato. Filosofia, vantaggi, limiti e applicabilità.

Attività in corso di svolgimento

Nell'ambito del PNLG già in corso, il Ministero della Salute ha commissionato al PNLG la produzione di linee guida sul trattamento del carcinoma ovarico e la riabilitazione del paziente cardiologico, un programma di confronto di linee guida esistenti sulla gestione dell'ictus cerebrale, trattamento del carcinoma della mammella, prevenzione e trattamento delle ulcere da decubito, esami diagnostici della tiroide, nonché documenti di indirizzo e revisioni rapide sulla tonsillectomia in età pediatrica, e valutazione del dispositivo protesico (Accordo Ministero della Salute/ISS in data 21 dicembre 2001).

Attività programmate

- Produzione di revisione rapida su:
  - terapia sostitutiva in menopausa;
  - storia naturale, epidemiologia e gestione del paziente con ipertransaminasemia non alcol non virus correlate;
  - futuri vaccini anti-infettivi;
  - futuri vaccini oncologici.
- Produzione linea guida su:
  - antibiotico profilassi in chirurgia (adulti);
  - antibiotico profilassi in chirurgia (bambini).
- Organizzazione e gestione di:
  - *consensus conference* sulla gestione della ipertransaminasemia non alcol non virus correlate;
  - *consensus conference* sulle regole decisionali per la scelta dei futuri vaccini;

- corsi di formazione per collaboratori del PNLG, per operatori sanitari, utenti;
- identificazione e classificazione di linee guida regionali o aziendali;
- attività di supporto metodologico allo sviluppo di linee guida regionali o aziendali.

Resoconto attività 2004

- Sito Internet
- Newsletter
- Corsi di formazione per medici di base, direttori sanitari e utenti
- Metodi di coinvolgimento dei consumatori
- Polmoniti di comunità
- Schizofrenia
- Diagnosi e trattamento dell'ernia del disco
- Diagnosi e management dell'ipertransaminasemia idiomatica
- Revisione sistematica sugli studi osservazionali per la valutazione del dispositivo protesico dell'anca

Attività programmata 2005

Progetto scaduto il 5/04/04

Programma di ricerca sulla Terapia dei Tumori

Il Programma Terapia dei Tumori, iniziato nel 1987-1991 e proseguito nel 1995-97, 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 2004

Il programma della attività svolta nel 2004 ha previsto una serie di studi traslazionali e preclinici che hanno fornito le informazioni necessarie a migliorare e ottimizzare le terapie antitumorali sviluppate nel 2003, con l'intento di sfruttare in direzione terapeutica le nuove conoscenze di oncologia cellulare e molecolare. 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. Inoltre sono stati effettuati una serie di studi sperimentali sui recettori tirosino-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 2005

Nel corso del 2005 proponiamo di sviluppare ricerche focalizzate sullo sviluppo di nuove terapie anti-tumorali, basate sul continuo avanzamento della ricerca oncologica di base. In particolare, viene perseguito l'obiettivo di sviluppare farmaci capaci di interferire con processi molecolari oncogenetici, senza effetti secondari di rilievo sulle cellule normali. In parallelo, studi di biologia cellulare mirano a ottimizzare le terapie anti-tumorali innovative su base immunologica (es. "trials" clinici di vaccini anti-tumorali).

Programma nazionale di intervento sull'AIDS

Le iniziative di intervento e di ricerca sull'AIDS hanno portato il nostro Paese a inserirsi con prestigio e dignità – secondo quanto riconosciuto a livello internazionale – fra i migliori Paesi europei per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività scientifica. Fine ultimo di queste iniziative è stato quello di promuovere la crescita culturale e scientifica, nonché di avere come ricaduta l'ottimizzazione delle risorse nel campo dell'assistenza e del controllo dell'epidemia.

Progetti di ricerca

Dal 1988 l'Istituto finanzia e coordina la ricerca sull'AIDS in Italia da svolgersi sia in sede, sia in altre strutture di ricerca nazionali (dell'Università e dell'SSN). L'attività di ricerca viene attuata mediante l'organizzazione e la gestione di Progetti annuali che hanno subito nel corso degli anni alcune modifiche nell'impostazione e articolazione per consentire quel rinnovamento indispensabile ad affrontare le mutate situazioni dell'epidemia dell'AIDS. Negli ultimi anni si è proceduto nel modo seguente:

- suddivisione dei finanziamenti fra fondi intramurali, destinati a unità interne dell'ISS, e fondi extramurali, per unità esterne, banditi sia con modalità di bando per proposte di ricerca che azioni concordate su argomenti ritenuti prioritari e assegnati a gruppi di consolidata esperienza;
- articolazione delle aree prioritarie di ricerca nei seguenti quattro Progetti di ricerca sull'AIDS:
  - epidemiologia e modelli di ricerca assistenziali;
  - patologia, clinica e terapia dell'AIDS;
  - patogenesi, immunità e vaccino per l'HIV 1 AIDS;
  - infezioni opportunistiche e TBC derivanti dall'AIDS.

Per ciascuno dei quattro Progetti dei fondi extramurali sono previste sia delle risorse pre-allocate, sia una gestione autonoma da parte di Comitati scientifici indipendenti. Tale suddivisione si avvia a una revisione secondo le indicazioni della Commissione Nazionale AIDS.

I fondi intramurali sono destinati a finanziare le seguenti iniziative:

- i progetti di ricerca proposti dai gruppi interni all'ISS, i quali sono suddivisi nelle stesse aree tematiche identificate per il succitato Programma nazionale, con l'aggiunta, dato il particolare impegno dell'ISS in questo settore, di uno specifico progetto finalizzato allo

sviluppo di un vaccino per l'HIV 1 AIDS. I progetti dei gruppi interni all'ISS saranno selezionati tramite gli stessi meccanismi adottati per i progetti extramurali;
- il coordinamento e l'organizzazione dei Progetti di ricerca sull'AIDS per la copertura da parte dell'ISS delle spese relative sia alle risorse umane che ai costi di gestione di tale impegno.

Attività di intervento e sorveglianza

Sono state attivate le seguenti aree che includono progetti di intervento e sorveglianza svolti in stretto coordinamento con istituzioni nazionali e con la collaborazione, se del caso, di Centri esterni:
- Centro Operativo AIDS;
- progetti di ricerca e lotta all'AIDS in Africa, ivi compresi gli studi preparatori per la sperimentazione vaccinale;
- progetti di ricerca coordinati nell'ambito degli accordi di collaborazione Italia/USA;
- programma di valutazione esterna di qualità per i saggi anti-HIV e per i virus dell'epatite presso i Centri trasfusionali e i Laboratori diagnostici.

L'intero piano di ricerca e intervento è in fase di valutazione e verrà riorganizzato in conformità anche con le indicazioni della Commissione Nazionale AIDS del Ministero della Salute, garantendo la continuazione dei Progetti che hanno sinora permesso di raggiungere risultati scientifici di grande rilevanza.

Resoconto attività 2004

Le attività sostenute, con i finanziamenti dell'ISS nell'anno 2004, nel campo della prevenzione e della lotta contro l'AIDS possono essere raggruppate essenzialmente in due grandi filoni:
- Attività di ricerca attuata sia mediante l) l'organizzazione, il coordinamento e la gestione di Progetti annuali di ricerca finanziati dall'ISS tramite il Programma Nazionale AIDS, che mediante 2) finanziamenti da parte dell'ISS o di altri enti o Istituzioni, nazionali e internazionali, di progetti di ricerca presentati e condotti dai ricercatori dell'ISS. In particolare, tramite il primo meccanismo, l'ISS finanzia progetti svolti sia dai propri ricercatori che quelli svolti dalle altre strutture di ricerca nazionali (dell'Università e dell'SSN) impegnate in attività identificate come prioritarie per potenziali ricadute applicative per il controllo e il trattamento dell'AIDS.
- Attività di sorveglianza e di servizio in stretto coordinamento con istituzioni Regionali, dell'SSN o internazionali, gestite e realizzate direttamente dall'ISS con la collaborazione, ove richiesta, di Centri esterni;

Attività di ricerca

Dal 1997 il Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS (2003-2005)è entrato nel suo secondo ciclo di vita dopo un primo ciclo di nove Progetti. Nel corso dell'anno 2003 si è provveduto a presentare il Quinto Programma Nazionale di ricerca. La riorganizzazione scientifica e gestionale operata nel 1997 ha consentito una più ampia articolazione e una maggiore definizione delle aree di ricerca accoppiate a un più forte coinvolgimento di qualificati membri della comunità scientifica nazionale nella gestione dei programmi e nella responsabilità del giudizio. Essa ha anche portato a una più specifica selezione dei gruppi di ricerca, un tumover delle idee e degli approcci metodologici, con ingresso nel settore di nuovi gruppi e un maggiore coordinamento da parte dei gruppi più consolidati ed esperti.

Le seguenti aree tematiche sono state approvate nel 2003 dalla Commissione Nazionale per la Lotta Contro l'AIDS del Ministero della Salute e prevedono l'articolazione in "Call for Proposals" e in "Azione Concertata", entrambi riservati sia a unità interne che esterne all'ISS:

– Call for proposal - Ricerca sull'AIDS
  1) Progetto: Epidemiologia dell'HIV/AIDS
  2) Progetto: Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AlDS
  3a) Progetto: Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV
  3b) Progetto: Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS
– Azione concertata italiana per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS (ICA Y)
  1) Progetto: Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS
– Call for proposal -AIDS sociale
  1) Progetto: Aspetti psicosociali

  Nel 2004 sono stati finanziati progetti tramite call for proposal e tramite il meccanismo dell'azione concertata. Sono state finanziate in tutto 328 linee di ricerca. Sono stati inoltre richiesti i progress report dei progetti finanziati per la valutazione della progressione di ogni singolo progetto da discutere per la in un appropriato congresso.

Attività di sorveglianza e di servizio

A. Attività di sorveglianza

1. Registro AIDS

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 sottonotifica 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.

1.1 Sorveglianza dell'infezione da HIV e indagini sierologiche

L'avvento delle nuove terapie antiretrovirali e un'assistenza medica avanzata hanno modificato, in modo particolare negli ultimi anni, le caratteristiche principali dell'epidemia di AIDS in Italia. Rispetto agli anni ottanta, infatti, i pazienti sieropositivi sperimentano oggi un periodo asintomatico e di benessere molto più prolungato e una migliore qualità della vita. Questo spiega perché non sia più sufficiente la sola sorveglianza dei casi di AIDS ma sia necessaria anche un'analisi dei nuovi infetti per stimare la diffusione dell'HIV nel nostro Paese. Quest'analisi viene effettuata grazie ai dati provenienti dai sistemi di sorveglianza

delle nuove infezioni da HIV attivi in 6 regioni/provincie italiane, che vengono accorpati e analizzati presso il COA. L'obiettivo futuro è quello di estendere i sistemi di sorveglianza delle nuove infezioni da HIV a tutte le regioni italiane. Finora, l'analisi dei dati dei sistemi di sorveglianza esistenti ha mostrato come in Italia stiamo assistendo a una transizione da un'epidemia da HIV concentrata in un gruppo ad alto rischio (i tossicodipendenti), verso un'epidemia più estesa che interessa fasce di popolazione a basso rischio, con la presenza di individui infetti spesso ignari della loro HIV-positività.

È stato messo a punto dal nostro gruppo un test sierologico per l'identificazione delle infezioni recenti ("avidity test") che verrà applicato di routine in alcune delle regioni ove è attivo un sistema di sorveglianza HIV. Attraverso questo test sarà possibile effettuare delle stime di incidenza dell'infezione da HIV in Italia e quindi di pianificare interventi mirati di prevenzione primaria e secondaria.

Il COA conduce anche studi di prevalenza dell'infezione da HIV in popolazioni ad alto rischio, quali i tossicodipendenti e i pazienti affetti da malattie sessualmente trasmesse (MST). Nell'ultimo anno, sono stati analizzati gli andamenti della sieroprevalenza HIV provenienti dai SerT italiani tra il 1990 e il 2000, e si è osservata una forte diminuzione di sieropositivi nel tempo, seguita da una sostanziale stabilizzazione nell'ultimo periodo. Si rileva invece una tendenza all'aumento della prevalenza di infezione da HIV nei pazienti affetti da MST.

2. Studi sulla storia naturale dell'infezione da HIV

   È tuttora in corso uno studio di coorte su persone di cui si conosce la data della sieroconversione (Italian Seroconversion Study) (finanziato nell'ambito del Progetto AIDS), con i seguenti obiettivi:
   - stimare la distribuzione dei tempi di incubazione dell'AIDS e della sopravvivenza delle persone con infezione da HIV;
   - identificare determinanti di progressione clinica;
   - valutare eventuali indicatori clinici o marcatori di laboratorio in grado di predire l'evoluzione della malattia da HIV;
   - valutare l'effetto di popolazione delle nuove terapie antiretrovirali. Tale studio è attualmente inserito in un progetto multicentrico europeo.

B. Attività di servizio

Nell'ambito delle strategie di prevenzione e di educazione sanitaria sull'infezione da HIV/AIDS, il Servizio Telefono Verde AIDS (TVA – 800 861061) del Reparto Epidemiologia del Dipartimento di Malattie Infettive Parassitarie e Immunomediate, istituito nel giugno 1987 dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS (CNLA), rappresenta da circa diciotto anni una delle attività significative dell'ISS.

Il TVA, Servizio nazionale anonimo e gratuito per l'utente, svolge attività di prevenzione primaria e secondaria rivolta al cittadino, attraverso un'informazione scientifica e personalizzata erogata con il metodo del counselling telefonico.

L'équipe multidisciplinare, costituita da ricercatori psicologi e da un collaboratore tecnico, è stata impegnata in attività di:
- counselling telefonico sull'infezione da HIV e sull'AIDS;
- ricerca psico-socio-comportamentale in ambito nazionale e internazionale;
- formazione teorico-pratica sul counselling vis a vis e telefonico;
- di educazione sanitaria rivolta a studenti delle Scuole Medie Inferiori e Superiori;
- consulenza intra ed extramuraria.

Dal novembre 2003 il Servizio, è coinvolto nelle procedure di arruolamento per la sperimentazione del vaccino anti-HIV basato sulla proteina TAT.

1. Attività di counselling telefonico svolta nel periodo giugno 1987 – dicembre 2004
   Il TVA, disponendo di sei linee telefoniche attive dal lunedì al venerdì dalle ore 13.00 alle ore 18.00, offre agli utenti, attraverso un colloquio specialistico mirato, la possibilità di usufruire di un'informazione individualizzata utile per facilitare la messa in atto di modifiche comportamentali e decisionali necessarie per diminuire il disagio e per permettere l'attuazione di lifeskills finalizzate a evitare comportamenti a rischio.
   Dati relativi alla popolazione generale
   Il TVA dal giugno 1987 al dicembre 2004 ha ricevuto un totale di 536.925 telefonate; di queste 380.808 (70,9%) da utenti di sesso maschile, 155.726 (29,0%) da utenti di sesso femminile, per 391 (0,1%) tale informazione è mancante.
   La distribuzione per classi di età, evidenzia che il 77,8% delle telefonate proviene da utenti di età compresa tra i 20 e i 39 anni.
   Per quanto riguarda le aree geografiche di provenienza delle telefonate si rileva che dal Nord ne sono giunte 251.604 (46,9%); dal Centro 151.405 (28,2%); dal Sud 94.599 (17,6%); dalle Isole 34.095 (6,3%); per 5.222 (1,0%) l'informazione non è indicata.
   I gruppi di utenti più rappresentati risultano essere gli Eterosessuali non tossicodipendenti 279.988 (52,2%) e i "Non fattori di rischio" cioè persone che non hanno corso alcun rischio - NFDR 156.303 (29,1%).
   Gli esperti del TVA hanno risposto negli anni a 1.410.387 quesiti che riguardano i seguenti argomenti: informazioni sul test 26,2%, modalità di trasmissione 24,8%, aspetti psico-sociali 14,5%, disinformazione 12,3%, prevenzione 7,7%, virus 6,3%, sintomi 3,5%, terapia e ricerca 1,8%, altro 2,9%.
   Considerazioni
   Il Telefono Verde AIDS rappresenta un osservatorio privilegiato per valutare nel tempo i cambiamenti nei bisogni informativi della popolazione generale, nonché uno strumento rapido e efficace di educazione sanitaria sull'infezione da HIV/AIDS, che grazie alla specificità delle competenze professionali dell'equipe ha consentito di trasformare i risultati di studi e ricerche in messaggi efficaci di prevenzione. Il Servizio costituisce, inoltre, un riferimento significativo per promuovere e divulgare conoscenze e competenze attraverso programmi formativi rivolti a operatori dell'SSN, di Organizzazioni Non Governative e di Associazioni di volontariato che agiscono nel campo psico-socio-sanitario. Infine, l'esperienza maturata dall'equipe nell'attività di ricerca ha permesso di integrare l'approccio psico-sociale con quello bio-medico al fine di cogliere i bisogni di salute della popolazione e fornire risposte adeguate in merito all'infezione da HIV/AIDS.

Attività programmata 2005

Per il prossimo anno è prevista la continuazione delle attività relative alla sorveglianza dell'AIDS, con la pubblicazione, a scadenza semestrale, del rapporto sulla situazione epidemiologica. L'impegno prioritario sarà però rappresentato dall'implementazione, a livello nazionale, del sistema di sorveglianza dell'infezione HIV, per ora limitato ad alcune regioni e province. A tal fine, è già stato predisposto un protocollo, comprensivo di scheda raccolta dati e istruzioni per la compilazione, ed è allo studio un codice e un sistema di criptazione che permetta la raccolta dei dati in maniera anonima.

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 ogni progetto.

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 tecnico-sanitario 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). 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 percentuale di allattamento al seno al terzo mese, al sesto mese, nel dodicesimo mese.

Saranno previsti vari messagi 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, purerpere, 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 delle 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 favorenti l'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 sottonotifica 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 Superore 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, sì 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 farmacologo 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 posT-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 diffusive 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/GazzettaUfficialen28Febbraio05.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/GazzettaUfficialen29Febbraio2005.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 sopracitati 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 EUROCJD.

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 sang ue 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 stato 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 cogemello, 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

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.

Ipotiroidismo Congenito

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 a un deficit congenito ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di IC dovute a 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.

Lo screening neonatale

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 2004

Nell'anno 2004 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.

Relativamente all'attività di sorveglianza, è stata eseguita l'elaborazione dei dati sia aggregati a livello nazionale che disaggregati a livello regionale. È stata stimata l'incidenza media nazionale dell'ipotiroidismo congenito (IC), che si è confermata intorno a 1 caso ogni

3000 nati vivi seppure con ampia variabilità tra regione e regione. È stata inoltre calcolata la frequenza delle diverse diagnosi di IC sulla base dei dati raccolti nel Registro e relativi alle indagini strumentali eseguite prima dell'inizio della terapia sostitutiva nei neonati con diagnosi di ipotiroidismo. La frequenza di agenesia tiroidea è risultata del 26%, con il 39% di ectopia e il 35% di ghiandola in sede. Per ciò che riguarda la verifica dell'efficienza delle procedure di screening attuate nel nostro Paese, è stato appurato che, grazie alla rapidità di tali procedure, negli ultimi anni l'età di inizio della terapia sostitutiva risulta mediamente intorno alla ventesima giornata di vita ovvero ampiamente al di sotto del primo mese di vita, limite oltre il quale un trattamento sostitutivo istituito tardivamente più difficilmente può prevenire le sequele neuropsichiche dovute alla condizione di ipotiroidismo neonatale.

Per ciò che riguarda l'attività relativa alla Banca del DNA associata al Registro, alla fine del 2004 sono stati raccolti 220 campioni di DNA di bambini con IC e circa 400 campioni relativi ai loro genitori.

Infine, per ciò che riguarda l'attività di ricerca connessa al Registro, è stato condotto uno studio sui gemelli con IC reclutati nel Registro al fine di verificare il ruolo della componente genetica nella eziologia della patologia. I risultati preliminari di questo studio hanno messo in evidenza che dei 2159 bambini con IC diagnosticati allo screening e arruolati nel Registro tra il 1989 ed il 2000, 80 erano gemelli (3,7%). Il tasso di concordanza per la patologia è risultato molto basso e dovuto solo a 3 coppie (M-M) e una tripletta (F-F-M) suggerendo, quindi, un minimo ruolo della componente genetica nell'eziologia di tale patologia. Inoltre, sulla base dei dati raccolti nel RNIC e di dati ISTAT, è stato possibile stimare l'incidenza di IC nelle gravidanze singole e multiple nel nostro Paese. Questa è risultata di 3.2 casi per 10.000 gravidanze singole e di 10.1 casi per 10.000 gravidanze multiple, con un rischio relativo di IC nelle gravidanze multiple di 3.1 (IC 95%: 2,5-3,9).

Sempre nel 2004 è stato condotto lo screening di mutazioni per il gene Nkx2.5 che viene espresso nelle prime fasi dello sviluppo embrionale sia a livello cardiaco che tiroideo. L'analisi molecolare condotta su 241 soggetti con IC e in 351 soggetti di controllo, ha messo in evidenza la presenza di mutazioni missenso in eterozigosi in 4 soggetti con disgenesia tiroidea (1 dei quali con una minima insufficienza mitralica) e in nessuno dei soggetti di controllo suggerendo, quindi, il coinvolgimento del fattore di trascrizione Nkx2.5 nella patogenesi della disgenesia tiroidea.

I risultati dell'attività di sorveglianza e di ricerca connessa al Registro sono stati presentati in occasione del workshop annuale sull'IC organizzato dall'ISS. È stato inoltre aggiornato il sito web del Registro.

Attività programmata 2005

Verrà continuata l'attività di sorveglianza sul territorio dell'ipotiroidismo congenito mentre, per ciò che riguarda l'attività di ricerca verrà continuato lo studio sui gemelli con IC rivolgendo l'attenzione anche ai co-gemelli (dei casi già arruolati nel Registro) risultati negativi allo screening neonatale, al fine di verificare eventuali alterazioni della funzione tiroidea durante le fasi di accrescimento. Inoltre, per ciò che riguarda l'attività relativa alla banca del DNA associata al Registro, verrà realizzato lo screening di mutazioni nei geni Hex, Nkx2.3 e Nkx2.6.

Registro nazionale malattie rare

Il Progetto di ricerca 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 GU 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. A oggi, sono pervenute circa 500 Schede di arruolamento provenienti da strutture (IRCCS, Università, ospedali, ecc.) distribuite su tutto il territorio nazionale. Inoltre, grazie a 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 a 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 "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). A oggi, è stato rilevato un numero di visite superiore a 10.000. È in fase di realizzazione la versione in lingua inglese del sito;
- sviluppare 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. In particolare, il Corso "Interazioni geni e ambiente: folati e malformazioni congenite" (ISS, Roma, 15 novembre 2001) è stato particolarmente importante sia come momento formativo e di aggiornamento dei partecipanti sia in quanto da questo è scaturito l'impulso per l'organizzazione di un meeting congiunto fra l'ISS e la WHO/Europe, che si terrà nel prossimo novembre. L'iniziativa avrà un carattere interdisciplinare coinvolgendo esperti nazionali e stranieri e avrà lo scopo di fare una valutazione critica circa l'efficacia della supplementazione dell'acido folico nella prevenzione dei difetti del tubo neurale e in altre anomalie congenite (es. labiopalatoschisi, malformazioni cardiache, ecc.);
- infine tra le attività condotte sono da citare quelle relative ai farmaci orfani che hanno portato alla realizzazione di una specifica sezione sul sito web (http://www.cnmr.iss.it/FO1500000.htm), e caratterizzate dalla presenza del Responsabile di Progetto nel Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). La collaborazione con il Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare "Mario Negri" (Ranica, Bergamo) ha permesso di realizzare un database dei farmaci orfani, approvati dalla FDA, disponibili sul

territorio americano; il lavoro è tutt'ora in corso di realizzazione e porterà a un censimento completo dei farmaci disponibili anche sul territorio nazionale. Al fine di poter continuare tale attività è necessario che il Progetto venga finanziato a partire dal 2002.

Resoconto attività 2004

Il Progetto di ricerca ha avuto come obiettivi primari:

- il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) è stato istituito mediante il DM 18 maggio 2001, n. 279, pubblicato in GU 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. A oggi, sono pervenute circa 1800 Schede di arruolamento provenienti dai Presidi e Centri identificate dalle varie Regioni, mediante deliberazioni regionali quali nodi regionali per la prevenzione, sorveglianza, diagnosi e terapia della rete nazionale (IRCCS, Università, ospedali, ecc.) e da altre strutture sanitarie attive sul territorio. Una specifica attività collaborativi è stata sviluppata con il Registro Regionale delle Malattie Rare della Regione Marche che, attraverso locale appositamente realizzato, invia dati al RNMR, dopo averli raccolti sul territorio regionale.
  Inoltre, continua la collaborazione fra il RNMR e l'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano e i dati relativi ai tumori rari giungono al Registro Nazionale attraverso l'accesso controllato a un set di informazioni condivise presenti su web. Inoltre, continua la collaborazione con tutti i Registri regionali delle malformazioni congenite e sono molto attive le collaborazioni con i principali IRCCS pediatrici attivi sul territorio nazionale, al fine di facilitare il flusso informativo al Registro. Tali collaborazioni, includono 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.
- mantenimento e aggiornamento costante 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.). In particolare, nella sezione Rete nazionale viene fornito una base di dati completa su tutte le informazioni disponibili circa la Rete nazionale: vengono forniti i nomi di tutti i Centri e Presidi identificate della Regioni per singole malattie rare o gruppi di queste, come da delibere regionali che sono pure sono disponibili sul sito.

Attività programmata 2005

Attività future del Registro:

- ottimizzare il flusso epidemiologico, raccogliendo i dati epidemiologici dai Centri e Presidi regionali;
- realizzare il Registro Nazionale dei Farmaci Orfani, funzionalmente collegato con il RNMR, idoneo a raccogliere protocolli diagnostici e follow-up di pazienti affetti da malattie rare e trattati con farmaci orfani;

- sviluppare iniziative per la prevenzione di specifiche patologie quali ad es. prevenzione dei difetti del tubo neurale mediante acido folico;
- sviluppare 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 mediante la partecipazione attiva a incontri a carattere scientifico e divulgativo organizzate all'esterno dell'ISS.
- elaborare linee guida per specifiche malattie rare (o gruppi di malattie rare).

Ricerca sugli esiti

La garanzia per il cittadino su una qualità standard della prestazione sanitaria ha finora fatto perno sull'accreditamento ove, finora si è inteso, la capacità strutturale e operativa del singolo centro sanitario sia in grado di erogare una prestazione non inferiore a uno standard di riferimento. In alcune parti del mondo è tuttavia sorto il giustificato dubbio che indicatori di struttura e di processo potrebbero non essere completamente predittivi della qualità del risultato, unico evento che realmente interessa il paziente-cliente; è quindi nata all'interno delle associazioni professionali l'esigenza di andare a vedere e confrontare i risultati (l'outcome). Sono nati quindi gli studi sugli esiti, che per alcune categorie, hanno portato alla sistematica esposizione al pubblico di risultati di una procedura sanitaria per ciascun centro e per ciascun operatore, confrontato con uno standard di riferimento (benchmark). Apparirebbe quindi logico che, sia processi di accreditamento, che processi di valutazione di performance, tengano conto dei risultati reali delle procedure; purtroppo un sistema apparentemente molto semplice trova importanti ostacoli tecnici quando, necessariamente, si deve procedere al confronto tra istituzioni, tra operatori o a confronti con standard di riferimento. Sostanzialmente due "gli elementi difficili": il rischio individuale del paziente e quindi gli algoritmi che tali rischi equalizzano, per pesare da solo il rischio legato alla struttura, alla procedura e alla definizione di outcome non sempre facilmente standardizzabile.

Il Ministero della Salute alla fine del 2001 ha lanciato alcuni progetti sugli studi degli esiti affidandone l'esecuzione e il coordinamento nazionale all'ISS:

I progetti sono concordati con gli Assessorati Regionali e con le specifiche Associazioni Professionali. Diversi modelli operativi sono stati inclusi nella fase sperimentale per poter facilitare il trasferimento dei metodi e risultati dalla ricerca alla routine gestionale, fornendo quindi ad Aziende, Regioni, Ministero uno strumento potente di valutazione, ma anche offrendo al singolo cittadino una chiave di lettura che potenzi la sua autonomia decisionale. Per ciascuno studio sono stati definiti protocolli specifici che includono valutazioni di indicatori di esito anche indipendenti dal centro che ha effettuato l'intervento; è inoltre già avviato un primo intervento di clinical monitoring a garanzia di completezza e qualità dei dati raccolti.

S presentano di seguito le attività svolte nel 2004 nell'ambito di ciascunn progetto e l'attività programmata nel 2005:

- ***Valutazione degli esiti in relazione ad artroprotesi d'anca***
  Su richiesta del Ministro della Salute, l'ISS ha avviato il Progetto EIPA (Esiti di Interventi di artroProtesi di Anca), uno studio nazionale prospettico osservazionale per la valutazione dell'esito di interventi di artroprotesi di anca su base volontaria che prevede la raccolta sistematica di informazioni standardizzate sugli esiti a breve termine (follow up a 6 mesi) di interventi di artroprotesi di anca nelle unità operative complesse di ortopedia italiane. Il progetto EIPA potrà offrire alle Regioni, alle ASL, ai Centri clinici e ai chirurghi ortopedici, strumenti utili a migliorare la qualità dell'assistenza ai cittadini. Il

progetto EIPA è stato inserito tra le organizzazioni partecipanti e promotrici della Bone and Joint Decade, un'iniziativa della WHO e dell'ONU nel decennio 2000-2010.

Resoconto attività 2004

Anche se la convenzione con il Ministero della Salute è scaduta in data 11 aprile 2004, si è continuato a lavorare fino al mese di dicembre 2004 al Progetto EIPA utilizzando risorse interne del Dipartimento di Tecnologie e Salute dell'ISS.

È stata chiesta la cooperazione di 689 direzioni sanitarie e al 06/05/2004 122 unità operative complesse di ortopedia e traumatologia hanno collaborato allo studio. I dati, raccolti attraverso un sito web dedicato, sono relativi a 4753 interventi, 2055 dei quali completi di follow-up a 6 mesi.

I risultati ottenuti sono soddisfacenti. Il risultato principale è costituito dalla elaborazione e messa a punto di una metodologia statistica atta ad analizzare i dati raccolti.

Gli esiti dell'intervento sono stati valutati prendendo in esame 4 variabili: la mortalità a 30 giorni, le complicanze, l'insoddisfazione del paziente e la disabilità motoria a 6 mesi. Sulla base di una valutazione a priori del rischio per ogni paziente di sperimentare la modalità più sfavorevole di ciascuna di queste variabili è stato possibile definire una procedura per una valutazione di esito con riferimento ai singoli centri clinici. La valutazione di esito degli interventi di artroprotesi di anca a breve termine appare pertanto possibile.

Il rapporto tecnico, consegnato al Ministero per rendicontare l'attività svolta e per dare indicazioni circa la possibilità di costituire un'attività stabile di valutazione di esito nell'artroprotesi di anca, sarà pubblicato in un Rapporto ISTISAN.

– ***Valutazione degli esiti in relazione a carcinoma mammario***

Il progetto si propone di studiare, in ambito di popolazione generale, gli esiti del trattamento radioterapico (RT) delle pazienti con tumore della mammella, disaggregando per età, stadio, area geografica, tipo di trattamento e periodo di diagnosi. In particolare:

- studiare gli effetti a lungo termine della radioterapia per tumore della mammella
- verificare la possibilità di raccogliere dati affidabili sulla tossicità acuta e tardiva
- integrare lo studio EUROCARE Alta Risoluzione con dati dettagliati sulla radioterapia.

Resoconto attività 2004

Nel corso del 2004 è stata completata la raccolta di dati sulle modalità della radioterapia e sugli effetti tossici acuti (entro 90 giorni) e tardivi, per le pazienti con prescrizione di radioterapia nell'ambito dei campioni di casi dello studio EUROCARE 1990 e 1997, in 4 aree coperte da registri tumori (Varese, Firenze, Modena, Ragusa). L'analisi di questi dati ha mostrato differenze nei piani di trattamento per area e per età, nonché differenze di modalità del trattamento radioterapico. Gli effetti tossici più frequenti sia precoci che tardivi, hanno riguardato prevalentemente cute e sottocute. Effetti importanti su altri organi e apparati, pur meno frequenti, tendono però a essere di grado più grave.

Attività programmata 2005

Nel corso del 2005 i RT coinvolti hanno proseguito e completato la raccolta dei dati di follow-up per stato in vita e clinico per ricorrenze e sviluppo di metastasi fino al 2003, Si prevede di studiare l'effetto a lungo termine sulla sopravvivenza e sul rischio di recidive in relazione al piano di trattamento e le modalità di esecuzione della radioterapia.

– ***Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiochirurgia***

Il Progetto BPAC (Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiochirurgie Italiane) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a

breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiochirurgie Italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale, e un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono: 1) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiochirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; 2) confrontare diversi modelli di risk-adjustment.

Resoconto attività 2004

In questo ultimo anno di attività del progetto è stato completato l'arruolamento dei Centri di Cardiochirurgia: 82, su 88 censiti, hanno aderito allo studio. È stata completata l'attività di Monitoraggio Clinico che ha coperto l'83% delle strutture partecipanti e sono state messe in atto alcune azioni strategiche per il recupero di informazioni sullo stato in vita di pazienti sottoposti a intervento di BPAC e definiti "irrintracciabili". In totale, sono stati raccolti dati relativi a oltre 48.000 interventi di BPAC. I risultati prodotti, che hanno riguardato esclusivamente 34.310 interventi di BPAC "isolato" effettuati tra gennaio 2002 e settembre 2004 in 64 Centri conformi a tutti i criteri di inclusione previsti dal protocollo, sono stati presentati nel corso del Convegno "Verso una nuova Sanità" (ISS, 16 dicembre 2004) e sono tuttora disponibili on line sul sito www.iss.it e http://bpac.iss.it/risultatistudio/mdno/. Risultati preliminari e finali sono stati presentati nel corso di convegni nazionali e internazionali e sono stati oggetto di pubblicazioni scientifiche.

Attività programmata 2005

Il "Progetto BPAC", concluso ad aprile 2004, prosegue la sua attività nel programma "Mattoni dell'SSN", voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS. Nel progetto "Mattone-Outcome", coordinato dall'ISS, la valutazione degli esiti assume caratteristiche sistematiche e si basa principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, sarà la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome.

– ***Valutazione degli esiti in relazione a trapianti***

Lo studio per la valutazione degli esiti degli interventi di trapianto di organi effettuati nei centri trapianto italiani si propone di affiancare alla semplice valutazione della sopravvivenza dell'organo e del paziente il peso del case-mix e di altri indicatori dell'efficienza del centro di trapianto. Ovviamente queste valutazioni devono essere effettuate per ogni tipologia di organo trapiantato e per ogni centro di trapianto. Ciò è stato reso possibile attraverso la creazione di un apposita applicazione sviluppata sul web (modello a tre livelli - client, application server, data server - tecnologia e linguaggio ASP/JAVASCRIPT/HTML) per arrivare a ogni centro trapianti all'interno del Sistema Informativo Trapianti (SIT). I dati raccolti, infatti, si vanno a integrare confluendo in tabelle nel database Oracle del SIT, così da contenere l'intero flusso dei dati disponibili, dalla donazione al trapianto fino al follow-up del paziente sia standard che pediatrico. Tali dati sono stati oggetto di analisi da parte dei nove gruppi di lavoro istituiti per differente tipologia di organo o problematica e formati dai rappresentanti dei chirurghi dei centri trapianto italiani. L'attività dei nove gruppi di lavoro ha condotto alla elaborazione di indicatori per l'interpretazione dei dati di follow-up con particolare rilievo di case-mix. I dati finora raccolti dimostrato come il sistema qualità nei trapianti abbia raggiunto livelli qualitativi e quantitativi insperabili negli anni passati. La metodologia attuata, anche se passibile di ulteriori miglioramenti, si è rivelata comunque estremamente efficace nel valutare le performance dei singoli centri e l'obiettivo è quello di garantire una sempre maggiore trasparenza del sistema e il mantenimento dei livelli fin qui raggiunti.

Resoconto attività 2004

Nel 2004 sono stati pubblicati sul sito web del Ministero della Salute i dati relativi ai follow-up dei trapianti 2000-2003. Sono stati raccolti i dati relativi ai trapianti effettuati nel 2003 e integrati nel SIT. In particolare è stata implementata la raccolta dati specifici per i trapianti pediatrici ed è stato messo a punto un sistema di monitoraggio delle scadenze dei follow-up.

Inoltre, all'interno del sito dedicato alla qualità, è stata resa disponibile una applicazione che permette a ogni centro trapianti, centro regionale o interregionale di fare analisi statistiche online.

Si è poi eseguita una raccolta sistematica dei dati delle strutture di trapianto al fine di creare una anagrafica consolidata dei centri trapianto. Sono stati portati a termine gli audit dei centri trapianto di rene.

Attività programmata 2005

Verranno pubblicati sul sito del Ministero della Salute le elaborazioni dei dati aggiornati per il periodo 2000-2004 relativi alle sopravvivenze di organo e paziente per fegato, rene, cuore, polmone, intestino e midollo.

Sono in corso gli audit per i centri di coordinamento e le banche dei tessuti.

Sarà implementata, all'interno del SIT, la raccolta dati relativa ai donatori a rischio, e all'interno del sito dedicato alla qualità, sarà sviluppata la raccolta dei dati di followup dei trapianti da donatori a rischio.

Sarà inoltre analizzato lo sviluppo di un sistema di raccolta dati per i trapianti di tessuti, al fine di assicurare la tracciabilità del flusso, come già avviene per i trapianti di organo.

SARS

Il progetto di ricerca "Lotta alla SARS", finanziato dal Ministero della Salute attraverso fondi assegnati dalla Commissione per la Ricerca Sanitaria per l'anno 2003-2004, è stato proposto dall'ISS in riconoscimento non solo della necessità di prepararsi a un'eventuale riemergenza di questa grave sindrome ma anche e soprattutto per la consapevolezza dell'importanza di studiare in maniera approfondita un gruppo di virus francamente trascurato nel nostro paese (e anche altrove) nonché per avviare studi più generali sulle infezioni virali respiratorie, in particolare per una loro rapida ed efficiente diagnosi, premessa quanto mai fondamentale per contrastare dette malattie. Sulla base di questi ragionamenti, sono state scelte ricerche proposte da Unità Operative che collettivamente e in maniera il più possibile integrata potessero affrontare la tematica in oggetto.

Le proposte di ricerca includevano sia aspetti prettamente virologici e di patogenesi virale che finalità epidemiologiche, diagnostiche e terapeutiche, con condivisione di obiettivi di ricerca nei settori umani e veterinari, cosa di ovvia importanza per una malattia come la SARS, e più in generale per molte virosi respiratorie.

Resoconto attività 2004

Le ricerche sono iniziate attivamente solo agli inizi del 2004 e con un budget sostanzialmente limitato. Ciononostante, parecchie di esse hanno già portato a significativi risultati, dimostrati anche da rilevanti pubblicazioni, e analiticamente riportate nel prosieguo di questa Relazione. Oltre a ciò, si vuole sottolineare qui il grande spirito di collaborazione e le sinergie già in essere nell'intero progetto, con grande scambio di tecnologie e approcci,

collaborazioni e sinergie da cui ci si aspetta un forte progresso nelle ricerche entro quest'anno con il raggiungimento di molti degli obiettivi che le ricerche proposte si erano dati. Di questo si è grati a tutti i partecipanti al Progetto, e probabilmente questo è già un importante outcome.

Nello specifico, fra i risultati già ottenuti che si ritiene debbano essere qui messi in luce, e all'ottenimento dei quali hanno contribuito tutte le Unità Operative, si segnala:

- La dimostrazione della capacità inibitoria dell'interferon di tipo 1 sulla replicazione del virus della SARS;
- La messa a punto di metodi diagnostici avanzati, inclusi microarrays proteomici, per la SARS, altri Coronavirus umani e animali, nonché di altre virosi respiratorie rilevanti in clinica
- La conoscenza approfondita della variabilità del genoma dei Coronavirus accoppiata all'ottenimento di antigeni ricombinanti del virus utili sia per studi diagnostici e di immuno-patogenesi
- L'ottenimento di anticorpi monoclonali da librerie di espressione fagica
- La capacità inibitoria di sostanze antinfiammatorie verso coronavirus umani e animali.

Tutti questi risultati sono stati pubblicati o sono in corso di pubblicazione.

Attività programmata 2005

Nel 2005 l'attività programmata sarà svolta secondo le linee di ricerca già approvate nell'attività del 2004 che includono tutti gli aspetti della patogenesi dell'immunità e dell'epidemiologia delle infezioni da Sars Coronavirus.

Saranno integrati vieppiù gli aspetti zoonotici con quelli umani e sarà svolta un'indagine sulla preparazione delle varie unità del progetto a una eventuale emergenza dell'epidemia con particolare riguardo agli aspetti diagnostici.

In un successivo sviluppo temporale (2006) saranno in particolare studiate le azioni degli anticorpi neutralizzanti la particella virale generati presso una unità del progetto insieme al lavoro svolto nel programma cofinanziato dalla Chiron per la ricerca sul vaccino anti Sars.

Sicurezza stradale

Gli incidenti stradali rappresentano un problema prioritario per la sanità pubblica in quanto a questi eventi conseguono ogni anno 7.000 morti, 20.000 invalidi, 150.000 ricoverati e oltre 1.500.000 prestazioni di Pronto Soccorso non seguite da ricovero.

Il gruppo più vulnerabile è rappresentato dai giovani tra i 15 e i 29 anni: dei 300.000 soggetti morti dal 1970 a oggi per incidente stradale un terzo era costituito dai giovani di questa fascia di età.

Negli ultimi anni, l'azione dell'Istituto in questa area-problema è stata incisiva e di rilievo, non solo per gli aspetti strettamente epidemiologici ma anche per quelli legislativi e valutativi, come mostrano i contributi dati alla formulazione di leggi quali quelle sull'uso obbligatorio del casco e delle cinture, o la definizione del limite legale dell'alcolemia dei conducenti e delle modalità di determinazione dell'alcolemia mediante idonea apparecchiatura, nonché le valutazioni promosse per il loro impatto.

Nel 2001 l'Istituto ha contribuito alla definizione degli "Indirizzi Generali e Linee Guida di attuazione del Piano Nazionale della Sicurezza Stradale" e attualmente partecipa con i suoi rappresentanti a:

- Consulta Nazionale sulla Sicurezza Stradale, istituita presso il CNEL;
- Comitato della Sicurezza Stradale, istituito presso il Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti.

Nel corso del 2003 l'ISS ha coordinato un progetto globale sugli aspetti sanitari della sicurezza stradale (progetto DATIS), che ha fornito le prime stime affidabili di incidenza dei traumi stradali, di prevalenza dell'invalidità conseguente e dei relativi costi. Sempre nell'ambito di questo progetto:

- ha attivato una sorveglianza nazionale dell'uso del casco e delle cinture di sicurezza (sistema ULISSE);
- ha coordinato il progetto COMASS per la ripresa della guida da parte dei soggetti con il pregresso trauma cranico grave, in collaborazione con l'IRCCS Fondazione S.Lucia;
- ha partecipato, come partner italiano al progetto europeo EUROCOST sul costo dei traumi;
- ha coordinato il progetto di informazione del medico di famiglia sull'interazione tra farmaci e guida di autoveicoli (progetto FARMIS). Attualmente l'ISS coordina il progetto DATIS2, con finanziamento del Ministero Infrastrutture e Trasporti, naturale proseguimento delle attività promosse con il progetto DATIS.Tutte queste attività rientrano nell'accordo-quadro esistente fra ISS e Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti, e sono da quest'ultimo finanziate.

Inoltre l'Istituto ha partecipato come unità operativa al progetto di ricerca sulla gravità dei traumi (progetto GRAVIT) coordinato dall'ISPESL.

Resoconto attività 2004

L'attività del 2004 si è svolta nell'ambito di progetti finanziati dal Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti (DATIS, COMASS e FARMIS ora conclusi, DATIS2 attualmente in corso, e del predetto progetto GRAVIT dell'ISPSEL. Nel DATIS sono stati approfonditi problemi relativi ai dati di base della sicurezza stradale (mortalità, ricoveri, gravità, invalidità); nel COMASS quelli riguardanti la ripresa della guida da parte di soggetti con pregresso coma prolungato; nel FARMIS quelli relativi all'uso di farmaci e sicurezza di guida. Il progetto DATIS2 invece è stato maggiormente centrato sull'uso di alcol e sostanze e sicurezza di guida, nonché sull'indagine nazionale nelle scuole superiori sui comportamenti a rischio. Il progetto GRAVIT ha sviluppato un algoritmo per la valutazione automatica della gravità dei traumi.

Attività programmata 2005

L'attività del 2005 si svilupperà nell'ambito del nuovo progetto finanziato dal Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti (DATIS2) dove sono previsti tra l'altro: l'approfondimento del ruolo dell'alcol e delle sostanze come fattori di rischio di incidente stradale; la realizzazione di un Corso Nazionale sugli Aspetti della Sicurezza Stradale; prove su simulatore di guida di soggetti normali (si intenda "non disabili"); l'attivazione di una nuova indagine nazionale nelle scuole per indagare i comportamenti a rischio prevalenti (AMR2005). Entro questo anno si concluderà il progetto GRAVIT.

Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)

Lo scopo principale del SEIEVA è di promuovere a livello locale e nazionale l'indagine e il controllo sull'Epatite Virale Acuta (EVA). Attraverso l'integrazione di questionari epidemiologici con i risultati di laboratorio, i dati provenienti dalla sorveglianza possono essere utilizzati per la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio. Ciò permette anche la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione. Attraverso l'aggregazione dei dati è possibile una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale.

Gli obiettivi specifici sono:

- Notifica dei casi differenziata per tipo specifico di epatite virale acuta.
- Epidemiologia descrittiva dell'epatite virale acuta tipo specifico, con particolare riferimento all'incidenza per data di insorgenza, luogo, età e sesso.
- Precoce individuazione di focolai epidemici.
- Valutare la proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.
- Per ciascun tipo di epatite virale, studiare nel tempo le variazioni dei rischi relativo e attribuibile associati a particolari esposizioni.
- Definire appropriate strategie di controllo basate sull'importanza relativa, a livello locale, dei diversi fattori di rischio.

Il metodo generale consiste in:

- Intervista dei casi usando un questionario standardizzato di raccolta dei dati (Scheda SEIEVA) contenente informazioni demografiche e sui fattori di rischio; l'intervista ha luogo prima che sia noto il tipo di epatite.
- Registrazione dei markers sierologici disponibili.
- Invio al centro trasfusionale della Scheda Trasfusioni quando il caso riferisce di essere stato trasfuso nei sei mesi precedenti la malattia.
- Ove necessario, soprattutto in caso di epidemie, verranno condotti studi analitici per valutare il ruolo dei diversi fattori di rischio, utilizzando l'approccio caso-controllo e, quando possibile, l'approccio di coorte.

Tutto il sistema di sorveglianza si basa sulla collaborazione tra l'Istituto e le Asl che decidono volontariamente di aderire al SEIEVA. Attualmente, le Asl che partecipano coprono approssimativamente il 57% della popolazione italiana. Quando un caso di EVA viene notificato, il responsabile della sorveglianza della Asl contatta l'ospedale o il medico curante (nel caso di pazienti non ospedalizzati) per ottenere informazioni circa la conferma diagnostica e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, dell'anti-HCV e dell'anti-Delta. Successivamente alla notifica di una epatite virale, ciascun caso è intervistato da un assistente sanitario o da un medico. Per raccogliere i risultati dell'intervista viene usato un questionario standardizzato: oltre alle informazioni demografiche, il questionario comprende domande sui fattori di rischio parenterali, nei sei mesi precedenti l'insorgenza della malattia, e sui fattori di rischio oro-fecali nelle sei settimane precedenti. Una volta completata l'intervista, vengono registrati sul questionario i risultati dei test di laboratorio. Se l'intervistato riferisce di essere stato trasfuso, verranno richieste informazioni al Centro Trasfusionale mediante una apposita scheda. Tutti i questionari compilati sono alla fine inviati al Centro di coordinamento per essere immessi nell'apposito database per l'elaborazione. Quando si verificano focolai epidemici viene intrapresa un'indagine *ad hoc* per identificare le possibili fonti di rischio e, usando uno studio

appositamente disegnato, per testare le ipotesi sul modo di trasmissione dell'infezione. Per la distribuzione dei fattori di rischio si è utilizzata una definizione di caso che tiene conto delle IgM anti-HBc e della positività per anti-HCV. Per il calcolo dei tassi di incidenza, il denominatore utilizzato è costituito dalla somma delle popolazioni delle singole ASL che aderiscono al SEIEVA; la popolazione divisa per fasce di età viene segnalata da ogni ASL al Centro nazionale presso il Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica al momento dell'adesione.

Resoconto attività 2004

Nel corso del 2004 è proseguita l'attività di routine della Sorveglianza delle Epatiti Acute Virali (SEIEVA), che era iniziata nel 1985 a opera del Reparto di Epidemiologia Clinica dell'ISS; questa attività routinaria prevede la raccolta di tutti i casi di epatite virale acuta notificati dalle Aziende Sanitarie Locali partecipanti, in maniera volontaria alla sorveglianza.

Alla fine del 2004 il numero delle ASL che inviano dati al SEIEVA coprivano una popolazione pari a più del 60% della popolazione italiana.

Attraverso il sito Internet dell'ISS sono stati diffusi i dati di incidenza dei diversi tipi di epatite e i dati di prevalenza dei fattori di rischio relativi all'anno 2004.

Nello stesso 2004 sono stati elaborati dati provenienti dal SEIEVA per verificare l'ipotesi di associazione tra i trattamenti di bellezza (tatuaggi, piercing e manicure/pedicure) e il rischio di contrarre epatite B o C. Il lavoro relativo è stato pubblicato su "Journal of Medical Virology".

Si riportano di seguito i risultati sintetitici dell'attività nelle diverse aree:

- *Epatite B in vaccinati*: Attraverso l'archivio del SEIEVA si stanno raccogliendo sieri di soggetti con epatite acuta di tipo B che riportavano, sulla scheda epidemiologica, di essere stati vaccinati contro questo tipo di epatite. Su questi soggetti è in corso la ricerca di mutanti del virus nelle regioni "S", "pre-S", "core" e "pre-core" (*immune escape mutants*).
- *Epatite B fulminante*: Nel 2003 è iniziato uno studio per la valutazione delle caratteristiche clinico-epidemiologiche e immunovirologiche dei casi di epatite fulminante da HBV sottoposti a trapianto di fegato. Sono stati finora arruolati 3 casi presso la VI UOC di Malattie Infettive dell'AO Cotugno (Napoli). Questo studio è tuttora in corso. Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati: informazioni clinico-epidemiologiche; cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC), linfociti infiltranti il fegato espiantato (LIL) e cellule dei linfonodi periepatici; campioni sierologici e biopsie del fegato espiantato per le analisi virologiche.

Dal 2 al 4 dicembre 2004 si è tenuto a Bagno Vignoni (SI) il 7° Workshop biennale del SEIEVA. Come in ognuna delle precedenti edizioni il Workshop aveva lo scopo di incontrare i responsabili regionali del SEIEVA e alcuni tra i maggiori esperti italiani nel campo delle epatiti per discutere con loro sia su aspetti organizzativi della sorveglianza, sia su temi di attualità in campo epatologico.

Attività programmata 2005

Nel corso del 2005 proseguirà la raccolta di casi di epatite virale acuta.

A partire dal mese di maggio verranno sistemati assemblati ed elaborati i dati relativi al 2004 provenienti dalle diverse ASL, e i risultati in termini di incidenza e prevalenza dei diversi fattori di rischio, verranno pubblicati sul sito Internet del SEIEVA.

Per le diverse aree è prevista la seguente attività:

- *Epatite Delta*: Utilizzando i dati provenienti dall'archivio, verrà eseguita una elaborazione per descrivere l'andamento dell'epidemiologia dell'epatite Delta in Italia negli ultimi dieci anni.
- *Epatite A negli omosessuali*: Nel corso del 2004 sono stati segnalati in Europa diversi focolai di epatite A tra gli omosessuali. Il SEIEVA rileva, per ogni caso di epatite virale, il fattore di rischio "rapporti con persone dello stesso sesso", ed effettivamente sono stati rilevati casi di epatite A con tale fattore in anamnesi, nel corso del 2005 si cercherà di quantificare e studiare bene il fenomeno per verificare se sono rilevabili cluster anche in Italia o ci siano stati comunque significativi aumenti di incidenza.
- *Epatite B in vaccinati*: Proseguirà la raccolta e analisi di sieri provenienti da casi con epatite acuta di tipo B che riportavano la vaccinazione contro questo tipo di epatite.
- *Epatite B fulminante*: Proseguirà la raccolta di informazioni e di materiale biologico proveniente da casi di epatite fulminante da HBV sottoposti a trapianto di fegato; si prevede di includere anche casi di epatite B autolimitante da utilizzare come controlli. Inoltre si tenterà di estendere la collaborazione ad altri Centri Epatologici per costituire un sistema di sorveglianza dell'epatite fulminante in Italia.
- *Epatite fulminante criptogenetica*: si intende valutare l'ipotesi di un ruolo dell'infezione occulta da HBV e dei virus TT, SEN, SANBAN, YONBAN e TLM nei casi di epatite fulminante criptogenetica.
- *Epatite B e C negli operatori sanitari*: attraverso l'archivio SEIEVA verranno analizzati i dati di incidenza delle epatiti B e C negli operatori sanitari, per verificare l'esistenza di un eccesso di rischio in questo gruppo di popolazione.

Sistema per l'assicurazione della qualità

L'ISS, nell'adempimento di gran parte dei compiti istituzionali che gli vengono attribuiti, deve seguire un insieme di regole e procedure che assicuri il corretto funzionamento dei Dipartimenti e dei Servizi fornendo un'evidenza esterna obiettiva della qualità del lavoro svolto.

In altri termini, l'Istituto deve applicare il Sistema per l'Assicurazione della Qualità (SAQ). Tale Sistema - definito e controllato in maniera dinamica - è l'insieme di azioni pianificate e sistematiche necessarie per garantire che le attività da esso controllate soddisfino determinati requisiti di qualità.

È vantaggioso che l'applicazione del SAQ sia effettuata in accordo con la normativa tecnica vigente (norme delle famiglie UNI EN ISO 9000 e UNI EN 45000 e versioni successive). L'applicazione del sistema è indispensabile, tra l'altro, per lo svolgimento dell'attività istituzionale di cui al DL.vo 30 giugno 1993, n. 267. Tale attività, infatti, attribuisce all'ISS ulteriori compiti attinenti alla sanità pubblica, quali quello di accreditamento dei laboratori di prova e quello di certificazione di produttori e di prodotti.

Da quanto sopra esposto, appare chiaro che, nella sua globalità, il processo di sviluppo di un SAQ richiede un grande impegno per essere messo in opera e un'attenta conduzione per poter mantenere gli standard richiesti. Esso considera numerosi aspetti particolari e prevede, come logica sequenza temporale, in prima istanza un coinvolgimento delle strutture dell'Istituto più direttamente deputate alla erogazione di prestazioni.

In tal senso, il programma prevede, come obiettivo generale, l'adeguamento delle strutture, delle apparecchiature, delle risorse umane, delle procedure operative di controllo e del modus operandi del personale, così come previsto dal Sistema che assicura le corrette procedure da adottare nel controlli ufficiali.

Questo processo, tuttavia, richiede ancora un impegno notevole di uomini e mezzi perché possa raggiungere un accettabile livello, anche se lo sforzo può essere articolato in passi successivi.

In particolare sono stati già svolti i seguenti punti:

- è stato attivato un Gruppo di Lavoro che ha avviato il processo di preparazione dei Manuali di Qualità dei Laboratori e delle necessarie Procedure Operative Standard;
- sono stati svolti gli audit annuali dei laboratori coinvolti nel programma di mutuo riconoscimento europeo per il farmaco umano;
- è stato nominato il Responsabile dell'assicurazione di qualità;
- è stata emanata la politica della Qualità dal Presidente dell'Istituto;
- sono pronti in bozza il manuale della qualità, alcune procedure standard ed altri documenti della Qualità per la gestione e il controllo del Sistema.

Resoconto attività 2004

L'attività connessa alla gestione di un SAQ è fondata su innovazione e manutenzione; più passa il tempo dall'inizio dell'applicazione del sistema e più l'attività migra da quella innovativa a quella di manutenzione fino a raggiungere uno stato di equilibrio fra le due componenti. Tale attività richiede, almeno fino a uno stato di regime in cui si possono svolgere tutti i compiti pianificati, un incremento nell'apporto di risorse, sia in mezzi che in persone, in quanto richiede una maggior quantità di controlli.

In Istituto nel corso degli anni precedenti si è definito in modo parziale un SAQ, in quanto sono state realizzate le configurazioni della qualità in alcune strutture dell'Istituto, per le quali ciò era particolarmente necessario.

In prospettiva il SAQ dovrebbe essere ampliato ad altre strutture e potrebbe essere infine utile un maggiore coordinamento di questi aspetti a livello di Istituto.

In ogni caso sono stati raggiunti i seguenti risultati:

- È stato eseguito un audit al Dipartimento di Sanità alimentare e animale
- È stata offerta la necessaria consulenza ai dipartimenti che avessero avuto dei problemi contingenti di minima portata
- È stata superata in modo soddisfacente l'ispezione da parte degli OMCL alle strutture dell'Istituto appartenenti al Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare.

Attività programmata 2005

Sulla base di quanto osservato in merito all'attività svolta nel 2004, è prevedibile che nell'anno 2005 si possa svolgere un'attività sostanzialmente comparabile a quella dell'anno precedente.

La necessità di operare in qualità è richiesta più frequentemente in relazione alle nuove norme esistenti, e questo aspetto necessita attenzione.

Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo

Il programma ESTHER, attraverso programmi di partnership tra strutture europee impegnate nella lotta all'AIDS e ospedali africani, vuole favorire il trasferimento di conoscenze, professionalità, know out specifici nel campo dell'AIDS. Inoltre i finanziamenti collegati sono

finalizzati all'acquisizione di beni e servizi relativi alla cura dell'AIDS. Sono programmati corsi di formazione per personale sanitario, interventi per migliorare l'accesso alla terapia, del VCT, e della diagnostica.

Resoconto attività 2004

Il progetto "Solidarietà contro l'AIDS nei PVS" si è concluso ad aprile 2004. Parte cospicua dei 516.000 euro, stanziati dal Ministero della Salute, sono stati impiegati per il finanziamento di 20 centri italiani per la realizzazione di attività nel campo della lotta all'AIDS in Africa. Con tale finanziamento i centri italiani hanno potuto predisporre dei programmi tramite i quali trasferire conoscenze e tecnologie in campo scientifico a 13 paesi in via di sviluppo in Africa, nonché dare un supporto sanitario al personale locale.

L'attività 2004 del progetto "Prosecuzione e potenziamento del programma: Solidarietà contro l'AIDS nei paesi in via di sviluppo"

Per il biennio 2004-2006 il Ministero della Salute ha stanziato 1.000.000 di euro per il proseguimento e potenziamento del programma di solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo. Il nuovo piano prevede la prosecuzione del programma esistente; si è infatti ritenuto utile potenziare nel suddetto piano anche la rete degli ospedali italiani all'estero, ove presenti.

Nel progetto esecutivo sono previste attività in 16 paesi con un aumento di 3 nuovi paesi e la realizzazione di n. 32 progetti, con il potenziamento dei centri sanitari africani appartenenti alla rete degli ospedali italiani all'estero. Si è quindi provveduto alla programmazione del rifinanziamento dei centri italiani già partecipanti al precedente progetto nonché all'introduzione di nuovi.

Attività programmata 2005

Le attività programmate dai centri italiani, da realizzarsi presso strutture sanitarie in Africa, prevedono interventi nel campo del training del personale, della prevenzione della trasmissione materno infantile, della terapia negli adulti e nel miglioramento delle capacità diagnostiche. I centri Italiani coinvolti nel programma ESTHER, saranno valutati in termini di risultati di attività conseguiti, processi innovativi, di personale formato e di protocolli clinico- terapeutici utilizzati.

Sono previste periodiche riunioni di coordinamento e di valutazione, intervallate da invio di schede di valutazione dei singoli programmi. Inoltre, in accordo con gli altri paesi europei partner, verranno adottate comuni metodiche di valutazione.

Sorveglianza della paralisi flaccida acuta ai fini della certificazione dell'eradicazione della polio

La ricerca si inserisce nell'ambito del Progetto di eradicazione mondiale della poliomielite proposto dalla WHO e si propone di verificare l'assenza di poliomielite dovuta a poliovirus selvaggi in Italia attraverso la sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute (PFA) comprendenti: la poliomielite paralitica, la sindrome di Guillain-Barrè, la mielite trasversa, la poliradiculoneurite, la neurite traumatica e quella neoplastica. In particolare, vengono perseguiti i seguenti obiettivi:

- Valutazione dell'incidenza delle PFA in Italia attraverso il programma nazionale di sorveglianza.
- Identificazione e immediata segnalazione al Ministero della Sanità e all'ISS di casi di paralisi flaccida a insorgenza acuta in soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni.
- Raccolta tempestiva di campioni di feci, siero o altri materiali biologici per l'isolamento di virus e la determinazione degli anticorpi antipolio o verso altri enterovirus.
- Definizione del ruolo dei poliovirus (selvaggi o vaccino-derivati) o di altri enterovirus (Echo e Coxsackievirus) nell'eziologia delle AFP.

Resoconto attività 2004

È proseguita l'attività di sorveglianza che nel 2004 ha dato ottimi risultati.

Complessivamente, nel 2004, nella popolazione tra 0-15 anni sono stati notificati 75 casi di AFP rispetto agli 85 attesi. L'incidenza è risultata essere pari a 0.93 e l'indice di sorveglianza di 0.72, quindi complessivamente valori molto buoni. Su tutti i campioni di feci pervenuti sono state effettuate le indagini virologiche, ossia tentativi di isolamento in tre tipi di cellule, HEp2, RD e L20B. Come atteso, la maggior parte dei campioni sono risultati negativi all'isolamento per poliovirus. Sono stati invece isolati molti enterovirus non polio e adenovirus. Per l'identificazione degli isolati sono state usate le metodiche convenzionali (neutralizzazione con sieri policlonali iperimmuni, ELISA), e per la caratterizzazione i metodi molecolari (PCR e sequenziamento).

In tutti i casi la paralisi é regredita prima dei 60 giorni.

I centri regionali di referenza hanno svolto le indagini epidemiologiche sui casi di AFP e la raccolta tempestiva dei campioni clinici, successivamente inviati all'ISS per le indagini virologiche. Sei centri regionali hanno effettuato anche tentativi di isolamento dei virus dalle feci.

Sui sieri pervenuti, dalla maggior parte dei pazienti notificati, é stata effettuata la ricerca degli anticorpi antipolio o verso altri enterovirus, in particolare Coxsackievirus A e B ed Echovirus. Quasi tutti i campioni di siero presentavano alti titoli anticorpali verso i tre sierotipi di poliovirus confermando l'efficacia dei programmi di vaccinazione nel nostro Paese.

Saggi di competenza: Quale Centro Regionale di Referenza della WHO per la polio, il laboratorio è stato sottoposto nel 2004 a 4 *proficiency test*:

- Saggio di sensibilità delle cellule RD e L20B (marzo-aprile 2004).
- Saggio di differenziazione intratipica per poliovirus mediante tecnica PCR (CDC), (novembre 2004).
- Saggio di differenziazione intratipica per poliovirus mediante tecnica ELISA (RIVM), (novembre 2004).
- Isolamento e tipizzazione di poliovirus e altri enterovirus da campioni infettati *ad hoc*. (dicembre 2004)

per i quali ha ottenuto il massimo punteggio.

Il Centro ha sottoposto a *proficiency test* per "Isolamento e tipizzazione di poliovirus e altri enterovirus da campioni infettati *ad hoc*" i 6 centri sub-nazionali di referenza per la sorveglianza delle AFP che svolgono le indagini virologiche in Italia. Cinque Centri hanno ottenuto un punteggio pari al 100%, un Centro ha raggiunto l'80% di score.

Attività programmata 2005

Chiuso.

Sorveglianza della resistenza agli agenti antimicrobici

Il Progetto costituisce un valido presidio sanitario, soprattutto volto alla determinazione dell'entità di un fenomeno assai preoccupante, chiarendone altresì i meccanismi e le prospettive di controllo. Particolarmente attive sono le ricerche sui cloni di pneumococco penicillino-resistenti, sulla caratterizzazione e diffusione degli integroni contenenti vari fattori di resistenza e sulla determinazione della multidrug resistance di micobatteri tubercolari.

Resoconto attività 2004

Le nostre ricerche sono state concentrate sulla resistenza degli pneumococchi alla penicillina e ai macrolidi. Altre ricerche hanno riguardato i trasferimenti di resistenza nei Gram-negativi nonché i meccanismi con cui tale trasferimento ha luogo. I dati ottenuti hanno dimostrato un relativo impatto della resistenza alla penicillina ma un preoccupante aumento della resistenza ai macrolidi. Nuovi cloni di pneumococco sono stati caratterizzati e raccolti in un database nazionale

Attività programmata 2005

L'attività di ricerca in questo Progetto Speciale sarà portata a termine integrandola con le attività previste dall'altro progetto Speciale sulla Incidenza delle Patologie Gravi in ambito Ospedaliero e Comunitario. Nel complesso si otterrà un quadro abbastanza preciso dell'antibiotico resistenza nel nostro Paese.

Sorveglianza virologica dell'influenza e di altre virosi respiratorie

La variabilità antigenica dei virus influenzali impone una sistematica revisione annuale della composizione vaccinale. L'efficacia del vaccino, infatti, risulta tanto maggiore quanto più alto è il grado di omologia antigenica tra ceppi vaccinali circolanti.

Gli obiettivi principali del Progetto sono:

- Identificazione e tipizzazione degli stipiti virali influenzali circolanti sul territorio italiano.
- Caratterizzazione molecolare degli stipiti isolati attraverso sequenziamento e analisi filogenetice dei segmenti genomici codificanti le proteine virali di superficie.
- Valutazione dell'incidenza della malattia nella popolazione italiana.
- Partecipazione dell'Italia al Programma mondiale di sorveglianza virologica dell'influenza della WHO.

Resoconto attività 2004

Il monitoraggio della circolazione dei virus influenzali è stato effettuato a partire dalla 46ª settimana del 2003 (10-16 novembre) e si è protratto fino alla 17ª settimana del 2004 (19-25 aprile).

Come previsto dal piano operativo, su un totale di 640 medici partecipanti al sistema di sorveglianza epidemiologica, solo una parte di essi (202) ha collaborato anche alle indagini di

laboratorio. La raccolta dei campioni da analizzare è stata effettuata in parte da medici sentinella partecipanti al sistema di sorveglianza regionale e in parte da medici individuati dai Laboratori periferici e non afferenti al sistema di sorveglianza regionale.

All'interno di ogni Regione il numero di ASL, così come il numero dei medici aderenti, è stato variabile.

Il mancato invio dei campioni da parte di alcuni medici si riferisce alle prime e alle ultime settimane di monitoraggio, caratterizzate da una minore circolazione virale.

Il numero dei campioni prelevati nell'intero periodo di sorveglianza e analizzati presso l'ISS o presso i laboratori regionali di collaborazione è stato di 510, di cui 134 (26,3%) positivi alla ricerca di virus o di antigeni virali.

La caratterizzazione antigenica dei campioni positivi ha evidenziato una netta prevalenza (92%) di virus influenzali appartenenti al tipo A. Nell'ambito del tipo A, si è registrata una esclusiva circolazione del sottotipo A/H3N2 (72%). Sporadici i casi di identificazione di virus di sottotipo A/H1N1. Solo l'8% dei campioni analizzati è risultato appartenere al tipo B.

Per ciascuna area si riportano di seguito i dati in sintesi:

– *Andamento settimanale e distribuzione geografica degli isolamenti virali*
  Nelle Regioni afferenti alla rete FLU-ISS, il primo virus influenzale, di sottotipo A/H3N2, è stato identificato nella 48ª settimana del 2003 (24-30 novembre), da un campione biologico proveniente dalla regione Emilia Romagna e prelevato da un paziente di 3 anni. Le settimane successive sono state caratterizzate dall'identificazione di virus influenzali provenienti da casi sporadici. A partire dalla fine del mese di dicembre, si è registrato un aumento dei campioni raccolti e, corrispondentemente, dei virus isolati; la massima circolazione virale si è avuta nel mese di gennaio e nella prima metà di febbraio. Diversamente dal tipo A, e in particolare dal sottotipo A/H3N2, che ha circolato durante l'intero periodo di osservazione, i virus di tipo B sono stati isolati nella seconda metà della stagione invernale.

– *Dati virologici nazionali e contributo dei Centri Universitari periferici*
  Anche questo anno il programma di sorveglianza virologica dell'influenza in Italia, si è avvalso della collaborazione di alcuni Centri periferici. Per la raccolta dei campioni da analizzare, alcuni Istituti hanno utilizzato, in parte, la rete dei medici sentinella regionale, come già detto precedentemente. Rilevante, tuttavia, è stato anche il contributo di medici individuati dai Centri e non afferenti al sistema di sorveglianza regionale. I laboratori che hanno partecipato al Programma sono qui di seguito elencati:
    - Università di Genova Dipartimento di Scienze della Salute
    - Università di Milano Istituto di Virologia
    - Università di Trieste Istituto di Igiene e Medicina Preventiva
    - Università di Parma Dipartimento di Sanità Pubblica
    - Università di Siena Dipartimento di Fisiopatologia, Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica
    - Università di Firenze Dipartimento di Igiene e Salute Pubblica
    - Università di Perugia Dipartimento di Igiene e Salute Pubblica
    - Università Cattolica "S. Cuore" Roma: Istituto di Microbiologia
    - Università di Lecce Laboratorio di Igiene, DISTEBA
    - Università di Sassari Dipartimento di Scienze Biomediche
    - Università di Napoli "Federico II": Dipartimento di Scienze Mediche e Preventive
    - Azienda Sanitaria ASL Centro Sud Bolzano:Laboratorio di Microbiologia e Virologia
    - ISS: Reparto "Malattie virali e vaccini inattivati" Dipartimento MIPI

Il quadro della circolazione dei virus influenzali a livello nazionale si è mostrato sovrapponibile a quello descritto nei precedenti paragrafi e relativo alle Regioni FLU-ISS. La stagione influenzale, infatti, si è rivelata piuttosto modesta e prevalentemente associata a casi sporadici o a focolai epidemici.

– *Comunicazione dei dati virologici a livello internazionale*
  I risultati della sorveglianza virologica 2003-2004 sono stati comunicati settimanalmente alla WHO di Ginevra (www.who.int/GlobalAtlas/home.asp), nonché ai Paesi facenti parte dei network europei (eurogrog: www.grog.org; e EISS: www.eiss.org).
  I dati relativi alle caratteristiche antigeniche dei ceppi virali italiani sono stati discussi a Ginevra (WHO) e a Londra (EMEA) per l'aggiornamento della composizione vaccinale.

Il monitoraggio virologico è stato effettuato a partire dalla 46ª settimana (10-16 novembre 2003) e si è protratto fino alla 17ª settimana (19-25 aprile 2004). Alle attività di sorveglianza hanno partecipato attivamente 12 laboratori periferici, distribuiti su tutto il territorio nazionale.

Complessivamente il numero di campioni clinici raccolti è stato di 2964, di cui 423 sono risultati positivi alla ricerca dei virus influenzali. Virus influenzali appartenenti sia al tipo A che al tipo B hanno co-circolato, sebbene vi sia stata una netta predominanza di virus appartenenti al primo tipo. Nell'ambito del tipo A, si è avuta una esclusiva circolazione del sottotipo A/H3N2; solo 8 virus di sottotipo A/H1N1 e 1 di sottotipo A/H1N2 sono stati identificati durante l'intero periodo di sorveglianza.

Il dato virologico più rilevante della stagione è stato l'identificazione, in Italia, della nuova variante A/Fujian/411/02, che sostituirà il ceppo A/Moscow/10/99, presente nella formulazione vaccinale della passata stagione e la circolazione di ceppi di tipo B antigenicamente simili al ceppo vaccinale B/Hong Kong/330/01, differentemente da quanto risultato nel resto dei Paesi europei, dove la maggior parte dei virus B isolati è risultata essere strettamente correlata alla nuova variante B/Shanghai/361/02.

Attività programmata 2005

L'area di intervento è la sorveglianza virologica dell'influenza e delle malattie virali acute delle vie aeree per identificare precocemente ceppi influenzali a potenzialità pandemica e agenti virali emergenti e riemergenti; diagnosi precoce delle malattie virali delle vie aeree con particolare riferimento a cluster di polmoniti a etiologia sconosciuta; attivazione della risposta di Sanità Pubblica al fine di contenere e controllare il rischio di diffusione.

Per il raggiungimento di quanto sopra esposto, l'attività del programma sarà suddivisa nei seguenti punti:

– *Raccolta dei campioni da pazienti con influenza-like illness in contatto con il serbatoio animale*
  La rete di sorveglianza dovrà essere in grado di rilevare e procedere al prelevamento di campioni da soggetti in contatto con il serbatoio animale (allevatori, veterinari, lavoratori del settore avicolo, ecc.) che presentino sindrome riconducibile a infezione con virus influenzali (congiuntivite, ILI, ecc.). La rete dovrà essere organizzata dalla ASL, Dipartimento di Prevenzione, mediante una stretta collaborazione con i servizi/dipartimenti veterinari per l'individuazione degli allevamenti animali di interesse (specie aviarie, suini, equini) e avvalendosi dei MMG per la sorveglianza clinico-epidemiologica e la raccolta dei campioni.I campioni raccolti dai soggetti in contatto con il serbatoio animale dovranno essere inviati ai laboratori di 2° livello per il rilevamento e la caratterizzazione virale.

– *Caratterizzazione sierologica e molecolare dei virus influenzali circolanti per valutare l'omologia con i ceppi che hanno circolato in passato e presenti nella composizione vaccinale e identificare e caratterizzare precocemente ceppi a potenzialità pandemica che presentino glicoproteine di superficie, proteine strutturali o non-strutturali di origine animale*

  I campioni risultati positivi mediante tecniche di biologia molecolare presso i laboratori di 1° livello e i campioni raccolti da soggetti in contatto con il serbatoio animale dovranno essere inviati ai laboratori di 2° livello, individuati nel NIC, ISS, Roma e nel CIRI-IV, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova per la caratterizzazione sierologica, mediante HI test e microneutralizzazione, e la genotipizzazione. I laboratori di 2° livello dovranno essere in grado di rilevare, tipizzare e coltivare su substrato cellulare sia virus influenzali umani (A/H1N1, A/H3N2, B) che di origine aviaria che abbiano compiuto il salto di specie (A/H5N1, A/H7N3, A/H7N7, A/H9N2). Parte integrante dell'attività dei laboratori di 2° livello sarà la caratterizzazione molecolare delle glicoproteine di superficie del virus, nonché l'analisi di sequenza di proteine strutturali e non strutturali al fine di evidenziare fenomeni di ricombinazione tra virus aviari e umani. A causa della potenziale presenza di virus di origine aviaria e di tecniche di espansione virale, per i laboratori di 2° livello è raccomandato il livello di sicurezza BSL3.

– *Implementazione della diagnostica delle infezioni virali delle vie aeree superiori e inferiori, con particolare attenzione alle forme atipiche di polmonite*

  La sorveglianza sarà incentrata su popolazioni che potrebbero rappresentare i primi casi di infezione delle vie aeree da parte di nuove varianti virali e, quindi, il veicolo d'introduzione nella comunità di nuovi ceppi. In particolare, l'allerta dovrà scattare in caso di

  - cluster di polmoniti con etiologia sconosciuta in pazienti ospedalizzati
  - cluster di polmoniti con etiologia sconosciuta in operatori sanitari
  - ILI o polmoniti in soggetti in contatto con animali sia selvatici, che d'allevamento (allevatori, veterinari, lavoratori del settore avicolo, guardiacaccia, ecc.)
  - ILI o polmoniti in viaggiatori da aree che potenzialmente possono essere considerate a rischio per introduzione di nuovi virus in relazione al quadro epidemiologico (attualmente ad esempio, Vietnam, Thailandia e Cambogia per il virus influenzale A/H5N1 o Sud della Cina per SARS-CoV)
  - ILI o polmoniti in personale di laboratorio in cui vengono trattati virus respiratori a rischio epidemico

  La rete di sorveglianza dovrà comprendere la rete ospedaliera e un nucleo operativo/referente a livello regionale che coordinerà l'indagine epidemiologica avvalendosi del Servizio di Igiene Pubblica dell'ASL, competente per il territorio, e si interfaccerà a livello centrale con il Ministero della Salute, Dipartimento delle Prevenzione. Le situazioni di allerta sopra indicate, vanno immediatamente segnalate possibilmente per telefono e notificati, seguendo le modalità previste per le malattie di Classe I del DM 15 dicembre 1990. Il nucleo operativo/referente a livello regionale dovrà, inoltre, organizzare la raccolta dei campioni biologici da analizzare per la diagnosi, che dovranno essere inviati ai laboratori di 2° livello per il rilevamento e la caratterizzazione virale.

  I laboratori di 2° livello procederanno sia con tecniche molecolari, sia mediante isolamento su substrato cellulare e immunofluorescenza al rilevamento di virus Influenzali umani e aviari, Virus Respiratorio Sinciziale, Adenovirus, Virus Parainfluenzali, Coronavirus (incluso SARS-CoV), Metapneumovirus, ecc.

– *Collegamento con reti nazionali e internazionali*
  Il Collegamento con reti nazionali e internazionali si esplica tramite:
  - Rete Mondiale di Sorveglianza dell'Influenza coordinata dalla WHO
  - Rete Europea di Sorveglianza dell'Influenza EISS
  - Centro Nazionale di sorveglianza delle infezioni aviarie presso l'Istituto Zooprofilattico di Padova
  - Centro di Referenza Nazionale per le malattie degli animali selvatici presso l'Istituto Zooprofilattico di Piemonte-Liguria-Valle D'Aosta (CERMAS),
  - Centro per la Sorveglianza delle Virosi Importate (ENIVID), R. Koch Institute, Berlino

Studio sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli esiti delle tecniche di procreazione medicalmente assistita

Valutazione, dell'efficacia, sicurezza ed esiti delle tecniche di PMA in 10 centri rappresentativi del panorama italiano e creazione di un database per condurre analisi epidemiologiche sulla efficacia e sicurezza ed esiti delle tecniche stesse.

Resoconto attività 2004

– Stesura di un questionario di rilevazione dati.
– Elaborazione di Procedure Operative Standard sulle tecniche di PMA, che sono state adottate da tutti i centri partecipanti allo studio. Trasferimento del questionario elaborato per la rilevazione dei dati su supporto elettronico, con l'ausilio di EPI-DATA. Assistenza informatica ai centri per l'applicazione e la corretta gestione del software. Raccolta dei flussi informativi dai vari centri partecipanti.
– Prima analisi dei dati. In totale è stata monitorata l'attività dei centri, su un totale di 3844 pazienti, con età media pari a 35,4 anni. Su queste pazienti sono state effettuate un totale di 4424 procedure, di cui circa il 50% utilizzando la tecnica ICSI, e nel 20% dei casi circa, utilizzando embrioni od ovociti precedentemente crioconservati.

Attività programmata 2005

– Proseguimento della raccolta dati fino all'ottenimento dei follow-up di tutte le gravidanze in corso.Analisi completa dei cicli di trattamento effettuati, delle tecniche utilizzate correlati al numero di bambini nati. Iniziale follow-up dei nati.
– Produzione di una pubblicazione scientifica.

PAGINA BIANCA

PARTE 4
Elenco delle pubblicazioni

PAGINA BIANCA

ARTICOLI DI RIVISTA

Abellan R, Ventura R, Pichini S, Pascual JA, Pacifici R, Di Carlo S, Bacosi A, Segura J, Zuccaro P. Evaluation of immunoassays for the measurement of insulin-like growth factor-I and procollagen type III peptide, indirect biomarkers of recombinant human growth hormone misuse in sport. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2004;43(1):75-85.

Abellan R, Ventura R, Pichini S, Remacha AF, Pascual JA, Pacifici R, Di Giovannandrea R, Zuccaro P, Segura J. Evaluation of immunoassays for the measurement of erythropoietin (EPO) as an indirect biomarker of recombinant human EPO misuse in sport. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.* 2004;5(5):1169-1177.

Abellan R, Ventura R, Pichini S, Sarda MP, Remacha AF, Pascual JA, Palmi I, Bacosi A, Pacifici R, Zuccaro P, Segura J. Evaluation of immunoassays for the measurement of soluble transferrin receptor as an indirect biomarker of recombinant human erythropoietin misuse in sport. *Journal of immunological methods.* 2004;295(1-2):89-99.

Aden AS, Dahlgren L, Guerra R. Experiences against HIV/AIDS/STDs of Somalis in exile in Gothenburg, Sweden. *Annali di igiene, medicina preventiva e di comunità.* 2004;16(1-2):141-155.

Aden AS, Dahlgren L, Tarsitani G. Gendered experiences of conflict and co-operation in heterosexual relations of Somalis in exile in Gothenburg, Sweden. *Annali di igiene, medicina preventiva e di comunità.* 2004;16(1-2):123-139.

Adone R, Pasquali P, Ciuchini F. La reazione di fissazione del complemento per il rilievo degli anticorpi specifici anti-RB51 in bovini e bufali: uso del vaccino RB-51 come antigene omologo estemporaneo. *Summa: Trimestrale per il medico veterinario.* 2004;8(Ott):47-53.

Adriani W, Granstrem O, Macrì S, Izykenova G, Dambinova S, Laviola G. Behavioral and neurochemical vulnerability during adolescence in mice: studies with nicotine [abstract]. *Behavioural pharmacology.* 2004;15(5-6):A8.

Adriani W, Granstrem O, Macrì S, Izykenova G, Dambinova S, Laviola G. Behavioral and neurochemical vulnerability during adolescence in mice: studies with nicotine. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(5):869-878.

Adriani W, Laviola G. Windows of vulnerability to psychopathology and therapeutic strategy in the adolescent rodent model. *Behavioral pharmacology.* 2004;15(5-6):341-352.

Adriani W, Rea M, Baviera M, Invernizzi W, Carli M, Ghirardi O, Caprioli A, Laviola G. Acetyl-L-carnitine reduces impulsive behaviour in adolescent rats. *Psychopharmacology.* 2004;176(3-4):296-304.

Agostinelli E, Arancia G, Dalla Vedova L, Belli F, Marra M, Salvi M, Toninello A. The biological functions of polyamine oxidation products by amine oxidases: perspectives of clinical applications. *Amino Acids.* 2004;27(3-4):347-358.

Agresti C, Meomartini ME, Amadio S, Ambrosini E, Serafini B, Volontè C, Visentin S, Aloisi F. APT regulates oligodendrocyte progenitor migration and proliferation via P2Y receptor activation [abstract]. *Journal of neuroimmunology.* 2004;154(1-2):114.

Aguzzi M, Facchiano F, Ribatti D, Gaeta R, Casadio R, Rossi I, Capogrossi Colognesi S, Facchiano A. A novel RGDS-analog inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Biochemical and biophysical research communications.* 2004;321(4):809-814.

Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Amarian M, Ammosov V, Andrus A, Garibaldi F, Frullani S. Flavor decomposition of the sea quark helicity distribution in the nucleon from semi-inclusive deep-inelastic scattering. *Physical review letters.* 2004;92(1):1-5.

Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Amarian M, Ammosov V, Andrus A, Garibaldi F. Evidence for a narrow |S| = 1 baryon state at a mass of 1528 MeV in quasi-real photoproduction. *Physics letters B.* 2004;585(3-4):213-222.

Alcorn J, Anderson B, Aniol K, Annand J, Auerbach L, Arrington J, Crateri R, Frullani S, Garibaldi F, Giuliani F, Gricia M, Lucentini M, Santavenere F, Urciuoli GM. Basic instrumentation for hall A at Jefferson lab. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators sp.* 2004;522:294-346.

Algar OG, Puig C, Vall O, Pacifici R, Pichini S. Effects of maternal smoking during pregnancy on newborn neurobehavior: neonatal nicotine withdrawal syndrome [letter]. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 1):623-624.

Alleva E, Scattoni ML. Introductory keynote. The state of the art in animal experimentation. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):151-155.

Altieri I, Di Piero V, Pasquini M, Gasparini M, Vanacore N, Vincenzini E, Lenzi GL. Delayed post-stroke dementia: a 4-year follow-up study. *Neurology.* 2004;62(12):2193-2197.

Ambrosini E, Aloisi F. Chemokines and glial cells: a complex network in the central nervous system. *Neurochemical research.* 2004;29(5):1017-1038.

Ammendolia MG, Bertuccini L, Minelli F, Meschini S, Baldassarri L. A sphingomonas bacterium interacting with epithelial cells. *Research in microbiology.* 2004;155(8):636-646.

Ammida NH, Volpe G, Draisci R, Delli Quadri F, Palleschi L, Palleschi G. Analysis of erythromycin and tylosin in bovine muscle using disposable screen printed electrodes. *Analyst.* 2004;129(1):15-19.

Amoroso P, Buonocore S, Lettieri G, Pierri P, Mele A. The clinical profile of acute hepatitis A infection: is it really so severe? [letter]. *Hepatology.* 2004;39(2):572.

Anagnostakis M, Bolzan C, De Felice P, Fazio AL, Grisanti G, Risica S, Turtiainen T, van der Graaf E. A preliminary intercomparison of gamma-ray spectrometry on building materials. *Applied radiation and isotopes.* 2004;61(2-3):381-388.

Angelici MC, Cherchi S, ed. New biological and diagnostic features of Toxoplasma Gondii infection. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(1):55-88.

Angiolella L, Ciocci A, Bonito M, Passariello C, Maras B, Stringaro A, Palamara AT. Cambiamenti morfologici e dello stato ossido riduttivo dei ceppi resistenti di Candida albicans [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2004;6(1):66.

Aniol K, Armstrong D, Averett T, Baylac M, Burtin E, Calarco J, Frullani S, Garibaldi F. Parity-violating electroweak asymmetry in ep scattering. *Physical review. C: Nuclear physics.* 2004;69(6):065501/1-35.

Ansaldi F, D'Agaro P, de Florentiis D, Puzelli S, Frezza F, Donatelli I, Morelli P, Valle L, Gasparini R, Crovari P, Campello C. High heterogeneity of influenza B viruses circulating in Northern Italy during the 2001/2002 and 2002/2003 seasons. *International congress series.* 2004;(1263):321-324.

Antonelli F, Belli M, Campa A, Chatterjee A, Dini V, Esposito G, Rydberg B, Simone G, Tabocchini MA. DNA fragmentation induced by Fe ions in human cells: shielding influence on spatially correlated damage. *Advances in Space Research.* 2004;34(6):1353-1357.

Antonelli F, Belli M, Campa A, Esposito G. Analisi e modellizzazione delle immagini di fluorescenza ottenute dal Comet assay [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(1).

Antonelli F, Belli M, Dini V, Esposito G, Simone G, Sorrentino E, Tabacchini MA. Influenza della schermatura nella produzione di frammenti nel DNA indotta da ioni ferro in cellule umane in coltura [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(1).

Antonelli F, Tabocchini MA, Simone G, Esposito G, Dini V, Sorrentino E, Belli M. Induzione e riparazione delle doppie rotture radioindotte nel DNA mediante analisi della fosforilazione dell'istone H2AX [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(2):23.

Anzini A, Cassone A, Rasura M, Ciervo A, Beccia M, Di Lisi F, Fieschi C. Chlamydia pneumoniae infection in young stroke patients: a case-control study. *European journal of neurology.* 2004;11(5):321-327.

Aprea C, Terenzoni B, De Angelis V, Sciarra G, Lunghini L, Borzacchi G, Vasconi D, Fani D, Quercia A, Salvan A, Settimi L. Evaluation of skin and respiratory doses and urinary excretion of alkylphosphates in workers exposed to dimethoate during treatment of olive trees. *Archives of environmental contamination and toxicology.* 2004;48(1):127-134.

Arancia G, Calcabrini A, Marra M, Crateri P, Artico M, Martone A, Martelli F, Agostinelli E. Mitochondrial alterations induced by serum amine oxidase and spermine on human multidrug resistant tumor cells. *Amino Acids.* 2004;26(3):273-282.

Arancia S, Sandini S, Cassone A, De Bernardis F, La Valle R. Construction and use of PCR primers from a 65 kDa mannoprotein gene for identification of C. albicans. *Molecular and cellular probes.* 2004;18(3):171-175.

Arciola CR, Campoccia D, Gamberini S, Rizzi S, Donati ME, Baldassarri L, Montanaro L. Search for the insertion element IS256 within the ica locus of Staphylococcus epidermidis clinical isolates collected from biomaterial-associated infections. *Biomaterials.* 2004;25(18):4117-4125.

Ardoino L, Barbieri E, Vecchia P. Determinants of exposure to electromagnetic fields from mobile phones. *Radiation protection dosimetry.* 2004;111(4):403-406.

Argentini C, Dettori S, Genovese D, Rapicetta M. Studio della variabilità virale per la definizione delle caratteristiche eziopatogenetiche e cliniche dell'infezione da HCV. *Giornale italiano di malattie infettive.* 2004.

Aricò E, Robertson K, Belardelli F, Ferrantini M, Nash A. Vaccination with inactivated murine gammaherpesvirus 68 strongly limits viral replication and latency and protects type I IFN receptor knock-out mice from a lethal infection. *Vaccine.* 2004;22(11-12):1433-1440.

Aristei C, Latini P, Tabocchini MA, Viti V. Indicatori per il "follow up" nella irradiazione corporea totale [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(1).

Ascione A, Flego M, Zamboni S, De Cinti E, Dupuis ML, Cianfriglia M. Isolation and characterization of the human monoclonal antibodies C10 in single-chain fragment variable (scFv) format to glucose oxidase from Aspergillus niger. *Hybridoma and hybridomics.* 2004;23(6):380-384.

Attard Barbini D, Vanni F, Pelosi P, Generali T, Amendola G, Stefanelli P, Girolimetti S, Di Muccio A, Mantovani A, Spera G, Silvestroni L. Low levels of organochlorine pesticides in subjects with metabolic disturbances: a survey taken in Rome in 2001-2002. *Bulletin of environmental contamination and toxicology.* 2004;73(2):219-226.

Baldassarri L, Bertuccini L, Ammendolia MG, Cocconcelli P, Arciola CR, Montanaro L, Creti R, Orefici G. Receptor-mediated endocytosis of biofilm-forming Enterococcus faecalis by rat peritoneal macrophages. *Indian journal of medical research.* 2004;119(Suppl):131-135.

Baldassarri L, Creti R, Arciola CR, Montanaro L, Venditti M, Di Rosa R. Analysis of virulence factors in cases of enterococcal endocarditis. *Clinical microbiology and infection.* 2004;10(11):1006-1008.

Balduzzi M, Diociaiuti M, De Berardis B, Paradisi S, Paoletti L. In vitro effects on macrophages induced by noncytotoxic doses of silica particles possibly relevant to ambient exposure. *Environmental research.* 2004;96(1):62-71.

Ballard TJ, Corradi L, Lauria L, Scaravelli G, Sgorbissa F, Romito P, Verdecchia A, Mazzanti MC. Integrating qualitative methods into occupational health research: a study of women flight attendants. *Occupational and environmental medicine.* 2004;61(2):163-166.

Barbaro V, Bartolini P, Calcagnini G, Censi F, Macioce R, Michelucci A, Poli S. Effects of subthreshold shocks on wavelet propagation during atrial fibrillation in humans. *Methods of information in medicine.* 2004;43(1):39-42.

Barteri M, Diociaiuti M, Pala A, Rotella S. Low frequency ultrasound induces aggregation of porcine fumarase by free radicals production. *Biophysical chemistry.* 2004;111(1):35-42.

Bathum L, Fagnani C, Christiansen L, Christensen K. Heritability of biochemical kidney markers and relation to survival in the elderly - results from a Danish population-based twin study. *Clinica chimica acta.* 2004;349(1-2):143-150.

Battistoni A, Ajello M, Ammendola S, Superti F, Rotilio G, Valenti P. Involvement of reactive oxygen species in bacterial killing within epithelial cells. *International journal of immunopathology and pharmacology.* 2004;17(1):71-76.

Belardelli F, Ferrantini M, Permiani G, Schlom J, Garaci E. International meeting on cancer vaccines: how can we enhance efficacy of therapeutic vaccines? *Cancer research.* 2004;64(18):6827-6830.

Bellelli A, Cavallo S, Nicolini L, Cervelli M, Bianchi M, Mariottini P, Zelli M, Federico R. Mouse spermine oxidase: a model of the catalytic cycle and its inhibition by N, N1-bis(2,3-butadienyl)-1,4-butanediamine. *Biochemical and biophysical research communications.* 2004;322(1):1-8.

Belli M. Alcuni recenti sviluppi della radiobiologia cellulare rilevanti per la radioprotezione. *Fisica in medicina.* 2004;4:300-310.

Belli M. Recenti sviluppi della radiobiologia cellulare rilevanti per la radioprotezione [proceedings]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(1).

Belli S, Benedetti M, Comba P, Lagravinese D, Martucci V, Martuzzi M, Morleo D, Trinca S, Viviano G. Case control on cancer risk associated to residence in the neighbourhood of a petrochemical plant. *European journal of epidemiology.* 2004;19(1):49-54.

Benigni R, Zito R. The second National Toxicology Program comparative exercise on the prediction of rodent carcinogenicity: definitive results. *Mutation research-reviews in mutation research.* 2004;566(1):49-63.

Benigni R. Computational prediction of drug toxicity: the case of mutagenicity and carcinogenicity. *Drug discovery today.* 2004;1(4):457-463.

Bertolini S, Pisciotta L, Langheim S, Bellocchio A, Masturzo P, Di Scala L, Cantafora A, Martini S, Averna M, Pes G, Stefanutti C, Calandra S. Genetic polymorphisms affecting the phenotypic expression of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004;174(1):57-65.

Bertuccini L, Baldassarri L, Von Humolstein C. Internalization of non-toxigenic Corynebacterium diphteriae by cultured human respiratory epithelial cells. *Microbial pathogenesis.* 2004;37(3):111-118.

Bianchi A, Cantù P, Firenzuoli F, Mazzanti G, Menniti Ippolito F, Raschetti R. Rhabdomyolysis caused by Commiphora mukul, a natural lipid-lowering agent. *Annals of pharmacotherapy.* 2004;38(7-8):1222-1225.

Bianchi C, Abraha I, Romagnoli C, Traversa G. Coprescription of gastroprotective agents and shifting between drugs: is there a difference between traditional NSAIDs and Coxibs? [abstract]. *Drug safety.* 2004;27(12):921.

Bianco E, De Masi S, Mele A, Jefferson T. Effectiveness of immune globulins in preventing infectious hepatitis and hepatitis A: a systematic review. *Digestive and liver disease.* 2004;36(12):834-842.

Bianco E, Marcucci F, Mele A, Musto P, Cotichini R, Sanpaolo MG, Iannitto E, De Renzo A, Martino B, Specchia G, Montanaro M, Barbui AM, Nieddu R, Pagano L, Rapicetta M, Franceschi S, Mandelli F, Pulsoni A. Prevalence of hepatitis C virus infection in lymphoproliferative diseases other than B-cell non Hodgkin's lymphoma, and in myeloproliferative diseases: an Italian multi-centre case-control study. *Haematologica.* 2004;89(1):70-75.

Bianco E, Marcucci F, Mele A, Musto P, Cotichini R, Sanpaolo MG, Iannitto E, De Renzo A, Martino B, Specchia G, Montanaro M, Barbui AM, Nieddu R, Pagano L, Rapicetta M, Franceschi S, Mandelli F, Pulsoni A. Prevalence of hepatitis C virus infection in lymphoproliferative diseases other than B-cell non Hodgkin's lymphoma, and in myeloproliferative diseases: an Italian multi-centre case-control study. *Haematologica.* 2004;89(1):70-76.

Biggeri A, Belli S, Bruno C, Di Maria G, Mastrantonio M, Pasetto R, Trinca S, Uccelli R, Comba P. Mortality from chronic obstructive pulmonary disease and pleural mesothelioma in an area contaminated by natural fiber (fluoro-edenite)Mortality from pleural mesothelioma and chronic obstructive pulmonary disease in a natural fibre (fluoroedenite) contaminated area. *Lancet.* 2004;30(3):249-252.

Binetti R, Costamagna FM, Ceccarelli S, Fabri A, Marcello I. Rassegna sulle evidenze di cancerogenicità per l'uomo della formaldeide. *Ambiente, risorse, salute.* 2004;23(96):47-53.

Bocca B, Alimonti A, Cristaudo A, Cristallini EM, Petrucci F, Caroli S. Monitoring of the exposure to platinum-group elements for two Italian population groups through urine analysis. *Analytica chimica acta.* 2004;512(1):19-25.

Bocca B, Alimonti A, Petrucci F, Violante N, Sancesario G, Forte G, Senofonte O. Quantification of trace elements by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry in urine, serum, blood and cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *Spectrochimica acta Part B-Atomic spectroscopy.* 2004;59(4):559-566.

Bocca B, Caimi SM, Smichowski P, Gomez D, Caroli S. Determination of traffic-related Pt and Rh concentrations in airborne particulate matter from Buenos Aires [abstract]. *ICP Information Newsletter.* 2004;29(9):911.

Boccia D, Spila Alegiani S, Pantosti A, Moro ML, Traversa G. The geographic relationship between the use of antimicrobial drugs and the pattern of resistance for Streptococcus pneumoniae in Italy. *European journal of clinical pharmacology.* 2004;60(2):115-119.

Boccia D. Community outbreak of hepatitis A in southern Italy - Campania, January-May 2004. *Eurosurveillance weekly.* 2004;8(23).

Boccolini D, Di Luca M, Romi R. Preliminary findings on the distribution of the malaria vector Anopheles labranchiae in central Italy inferred by ITS2 analysis [abstract]. *Parassitologia.* 2004;46(Suppl 1):206.

Bochicchio F, Nuccetelli C, SETIL Working Group. A method to evaluate the contribution of building material to indoor gamma dose rate through outdoor measurements: preliminary results. *Radiation protection dosimetry.* 2004;111(4):413-416.
(among participants: Cocco P, Lagorio S, Risica S, Salvan A, Vecchia P)

Bochicchio F. Case-control studies on residential radon and lung cancer: a concise review. *Archive of oncology.* 2004;12(1):19-24.

Bonadonna L, Briancesco R, Maggini V, Orsini M, Romano-Spica V. Ricerca di protozoi nelle acque di piscina in Italia: risultati di un'indagine preliminare. *Annali di igiene, medicina preventiva e di comunità.* 2004;16:709-719.

Bonadonna L, Cataldo C, Semproni M. Pseudomonas aeruginosa: valutazione del metodo di riferimento stabilito dalle normative per la sua determinazione. *L'igiene moderna.* 2004;122:253-264.

Bonadonna L, Donati G, Briancesco R. Rischi e caratteristiche di qualità igienico-sanitaria degli impianti natatori. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(10):3-7.

Bonamico M, Strappini PM, Bonci E, Ferri M, Crisogianni M, Guido M, Thanasi E, Nenna R, Macchia S, Luzzi I, Magliocca M, Mastromarino P. Evaluation of stool antigen test, PCR on ORAL samples and serology for the noninvasive detection of Helicobacter pylori infection in children. *Helicobacter.* 2004;9(1):69-76.

Bonci D, Hahne M, Felli N, Peschle C, De Maria R. Potential role of APRIL as autocrine growth factor for megakaryocytopoiesis. *Blood.* 2004;104(10):3169-3172.

Boriani G, Biffi M, Martignani C, Fallani F, Greco C, Grigioni F, Corazza I, Bartolini P, Rapezzi C, Zannoli R, Branzi A. Cardiac resynchronization by pacing: an electrical treatment of heart failure. *International journal of cardiology.* 2004;94(2-3):151-161.

Boros S, Lepore D, Urciuoli R, Valdarchi C, ed. Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia al 30 giugno 2004. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(10 Suppl 1):3-18.

Bossi G, Mazzaro G, Porrello A, Crescenzi M, Soddu S, Sacchi A. Wild-type p53 gene transfer is not detrimental to normal cells in vivo: implications for tumor gene therapy. *Oncogene.* 2004;23(2):418-425.

Botham KM, Moore EH, Avella M, Bejta F, Suckling KE, Napolitano M, Bravo E. Dietary antioxidants enhance the uptake of chylomicron remnants by human macrophages [abstract]. *Chemistry and physics of lipids.* 2004;130:72.

Botta R, Gao E, Stassi G, Bonci D, Pelosi E, Albani D, Patti M, Colonna L, Baiocchi M, Coppola S, Ma X, Condorelli G, Peschle C. Heart infarct in NOD-SCID mice: therapeutic vasculogenesis by transplantation of human CD34+ cells and low dose CD34+KDR+ cells. *FASEB journal.* 2004;18(12):1392-1394.

Boyer L, Travaglione S, Falzano L, Gauthier NC, Popoff MR, Lemichez E, Fiorentini C, Fabbri A. Rac GTPase instructs nuclear factor-kB activation by conveying the SCF complex and IkBalfa to the ruffling membranes. *Molecular biology of the cell.* 2004;15(3):1124-1133.

Braem A, Chamizo Llatas M, Chesi E, Colonna N, Cusanno F, De Leo R, Garibaldi F, Joram C, Marrone S, Mathot S, Nappi E, Schoenahl F, Séguinot J, Weilhammer P, Zaidi H. Novel design of a parallax free Compton enhanced PET scanner. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators sp.* 2004;525(1-2):268-274.

Braem A, Chamizo Llatas M, Chesi E, Correia J, Garibaldi F, Joram C, Mathot S, Nappi E, Ribeiro da Silva M, Schoenahl F, Séguinot J, Weilhammer P, Zaidi H. Feasibility of a novel design of high resolution parallax-free Compton enhanced PET scanner dedicated to brain research. *Physics in medicine and biology.* 2004;2547-2562.

Brambilla G, Cantafora A. Metabolic and cardiovascular disorders in highly inbred lines for intensive pig farming: how animal welfare evaluation could improve the basic knowledge of human obesity. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):241-244.

Brambilla G, Cherubini G, De Filippis S, Magliuolo M, Di Domenico A. Review of aspects pertaining to food contamination by polychlorinated dibenzodioxins, dibenzofurans, and biphenyls at the farm level. *Analytica chimica acta.* 2004;514(1):1-7.

Branca M, Ciotti M, Santini D, Di Bonito L, Benedetto A, Giorgi C, Paba P, Favalli C, Costa S, Agarossi A, Alderisio M, Syrjanen K. Activation of theERK/MAP kinase pathway in cervical intraepithelial neoplasia is related to grade of the lesion but not to high-risk human papillomavirus, virus clearance, or prognosis in cervical cancer. *American journal of clinical pathology.* 2004;122(6):902-911.

Branca M, Ciotti M, Santini D, Di Bonito L, Giorgi C, Benedetto A, Paba P, Favalli C, Costa S, Agarossi A, Alderisio M, Syrjanen K. p16(INK4A) expression is related to grade of CIN and high-risk human papillomavirus but does not predict virus clearance after conization or disease outcome. *International journal of gynecological pathology.* 2004;23(4):354-365.

Branca M, Costa S, Mariani L, Sesti F, Agarossi A, di Carlo A, Galati M, Benedetto A, Ciotti M, Giorgi C, Criscuolo A, Valieri M, Favalli C, Paba P, Santini D, Piccione E, Alderisio M, De Nuzzo M, Di Bonito L, Syrjanen K. Assessment of risk factors and human papillomavirus (HPV) related pathogenetic mechanisms of CIN in HIV-positive and HIV-negative women. *European journal of gynaecological oncology.* 2004;25(6):689-698.

Branchi I, Bichler Z, Minghetti L, Delabar JM, Malchiodi Albedi F, Gonzalez M, Zoubidda C, Nicolini A, Chabert C, Smith DJ, Rubin EM, Migliore-Samour D, Alleva E. Transgenic mouse in vivo library of human Down syndrome critical region 1: association between DYRK1A overexpression, brain

development abnormalities, and cell cycle protein alteration. *Journal of neuropathology and experimental neurology.* 2004;63(5):429-440.

Branchi I, Campolongo P, Alleva E. Scopolamine effects on ultrasonic vocalization emission and behavior in the neonatal mouse. *Behavioural brain research.* 2004;151(1-2):9-16.

Branchi I, Francia N, Alleva E. Epigenetic control of neurobehavioural plasticity: the role of neurotrophins. *Behavioural pharmacology.* 2004;15(5-6):353-362.

Branchi I, Pietropaolo S, Cirulli F, Chiarotti F, Aloe L, Alleva E. Long-term effects of the peri-adolescent environment on exploratory activity and aggressive behaviour in mice: social versus physical enrichment [abstract]. *Behavioural pharmacology.* 2004.

Branchi I, Ricceri L. Refining learning and memory assessment in laboratory rodents. An ethological perspective. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):231-236.

Branchi I, Santucci D, Puopolo M, Alleva E. Neonatal behaviors associated with ultrasonic vocalizations in mice (Mus musculus): a slow-motion analysis. *Developmental psychobiology.* 2004;44(1):37-44.

Brega S, de Monbrison F, Severini C, Udomsangpetch R, Sutanto I, Ruckert P, Peyron F, Picot S. Real-time PCR for dihydrofolate reductase gene single-nucleotide polymorphisms in plasmodium vivax isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2004;48(7):2581-2587.

Brera C, Debegnach F, Grossi S, Miraglia M. Effect of industrial processing on the distribution of fumonisin B1 in dry milling corn fractions. *Journal of food protection.* 2004;67(6):1261-1266.

Bruni R, D'Ugo E, Villano U, Fourel G, Buendia M, Rapicetta M. The win locus involved in activation of the distal N-myc2 gene upon WHV integration in woodchuck liver tumors harbors S/MAR elements. *Virology.* 2004;329(1):1-10.

Bruno F, Prischich F, De Rinaldis M, Di Bonaventura C, Fattouch J, Egeo G, Vanacore N, D'Erasmo E, Giallonardo AT. The clinical characteristics of epilepsy in Cameroon [abstract]. *Neurological sciences.* 2004;25 Suppl(Sep):S176.

Bruno M, Gentile E, Salvatore G. Uses of algae in the context of problems of the environment and of public health. Fifth part. *Natural 1.* 2004;IV(33):73-79.

Bruno M, Gentile E, Salvatore G. Uses of algae in the context of problems of the environment and of public health. Seventh part. *Natural 1.* 2004;IV(35):121-127.

Bruno M, Gentile E, Salvatore G. Uses of algae in the context of problems of the environment and of public health. Sixth part. *Natural 1.* 2004;IV(34):60-63.

Bruno M, Gentile E, Salvatore G. Uses of algae in the context of problems of the environment and of public health. Third Part. *Natural 1.* 2004;4(29):90-92.

Bruno M, Gentile E, Salvatore G. Usi delle alghe nel contesto di problemi ambientali e di salute pubblica. Parte ottava. *Natural 1.* 2004;Anno IV(34):24-33.

Bruno M, Gentile E, Salvatore G. Usi delle alghe nel contesto di problemi ambientali e di salute pubblica. Parte quarta. *Natural 1.* 2004;28-37.

Bruno M, Gentile E, Salvatore G. Usi delle alghe nel contesto di problemi ambientali e di salute pubblica. Parte quinta. *Natural 1.* 2004;IV(30):22-33.

Bruno M, Gentile E, Salvatore G. Usi delle alghe nel contesto di problemi ambientali e di salute pubblica. Parte settima. *Natural 1.* 2004;Anno IV(32):30-39.

Bruno M, Gentile E, Salvatore G. Uso delle alghe nel contesto di problemi ambientali e di salute pubblica. Parte Sesta. *Natural 1.* 2004;IV(31):31-41.

Brunori L, Giannoni F, Bini L, Liberatori S, Frota C, Jenner P, Thoresen OF, Orefici G, Fattorini L. Induction of Mycobacterium avium proteins upon infection of human macrophages. *Proteomics.* 2004;4(10):3078-3083.

Bruzzi M, Bucciolini M, Casati M, De Angelis C, Lagomarsino S, Lovik I, Onori S, Sciortino S. CVD diamond particle detectors used as on-line dosimeters in clinical radiotherapy. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators sp.* 2004;518:421-422.

Buonaguro L, Tagliamonte M, Tornesello ML, Pilotti E, Casoli C, Lazzarin A, Tambussi G, Ciccozzi M, Rezza G, Buonaguro FM. Screening of HIV-1 isolates by reverse heteroduplex mobility assay and identification of non-B subtypes in Italy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 2004;37(2):1295-1306.

Busani L, Del Grosso M, Paladini C, Graziani C, Pantosti A, Biavasco F, Caprioli A. Antimicrobial susceptibility of vancomycin-susceptible and -resistant enterococci isolated in Italy from raw meat products, farm animals, and human infections. *International journal of food microbiology.* 2004;97(1):17-22.

Busani L, Graziani C, Battisti A, Franco A, Ricci A, Vio D, Di Giannatale E, Paterlini F, D'Incau M, Owczarek S, Caprioli A, Luzzi I. Antibiotic resistance in Salmonella enterica serotypes Typhimurium, Enteritidis and Infantis from human infections, foodstuffs and farm animals in Italy. *Epidemiology and infection.* 2004;132(2):245-251.

Caccia B, Andenna C, Zicari C, Marzi S. Comparison of dose distribution in IMRT planning using gamma factor: some clinical cases [abstract]. *Radiotherapy and oncology.* 2004;73(Suppl 1):S331.

Caccia B, Del Giudice P, Marzi S, Mattia M. IMRT optimization for a head-neck case: variability of solutions and radiobiological evaluation [abstract]. *Radiotherapy and oncology.* 2004;73(Suppl 1):S342-S343.

Caccia B, Del Giudice P, Marzi S, Mattia M. Ottimizzazione per IMRT: analisi radiobiologica dei risultati ottenuti nello studio di casi clinici [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(2):29.

Cagiola M, Feliziani F, Severi G, Pasquali P, Rutili D. Analysis of possible factors affecting the specificity of the gamma interferon test in tuberculosis-free cattle herds. *Clinical and diagnostic laboratory immunology.* 2004;11(5):952-956.

Caimi SM, Senofonte O, Caroli S. A pilot study on the feasibility on the preparation of a new certified reference material based on the antarctic scallop Adamussium colbecki. *International journal of environmental analytical chemistry.* 2004;84(6-7):551-557.

Calamandrei G, Mantovani A. SCALE: un'iniziativa europea per la prevenzione dei rischi per la salute dei bambini. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(11):3-7.

Calamandrei G, Venerosi A, Valanzano A, De Berardinis M, Greco A, Puopolo M, Minghetti L. Increased brain levels of F2-isoprostane are an early marker of behavioural sequels in a rat model of global perinatal asphyxia. *Pediatric research.* 2004;55(1):85-92.

Calamandrei G. Ethological and methodological considerations in the use of newborn rodents in biomedical research. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):195-200.

Calcabrini A, Meschini S, Marra M, Falzano L, Colone M, De Berardis B, Paoletti L, Arancia G, Fiorentini C. Fine environmental particulate engenders alterations in human lung epithelial A549 cells. *Environmental research.* 2004;95(1):82-91.

Calcabrini A, Stringaro A, Toccacieli L, Meschini S, Marra M, Colone M, Salvatore G, Mondello F, Arancia G, Molinari A. Terpinen-4-ol, the main component of melaleuca alternifolia (tea tree) oil, inhibits the in vitro growth of human melanoma cells. *Journal of investigative dermatology.* 2004;122(2):349-360.

Calogero S, De Nardo P, Santin F, Morgante M. Inquinamento ambientale da campi elettromagnetici a bassa frequenza: ruolo degli animali sentinella. *Summa: Trimestrale per il medico veterinario.* 2004;11-14.

Caloni F, De Angelis I, Stammati AL, Benzoni E, Stacchezzini S. A new culture substrate for caco-2 parental cell line and caco-2 TC7 clone [abstract]. *Toxicology and applied pharmacology.* 2004;197(3):287-288.

Calzolari A, Deaglio S, Sposi NM, Petrucci E, Morsilli O, Gabbianelli M, Malavasi F, Testa U, Peschle C. Transferrin receptor 2 protein is not expressed in normal erythroid cells. *Biochemical journal.* 2004;381(Pt 3):629-634.

Camarda G, Siepi F, Pajalunga D, Bernardini C, Rossi R, Montecucco A, Meccia E, Crescenzi M. A pRb-independent mechanism preserves the postmitotic state in terminally differentiated skeletal muscle cells. *Journal of cell biology.* 2004;167(3):417-423.

Camoni L, Colucci A, Lombardi R. Un'esperienza di educazione alla salute per i giovani della scuola media superiore. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):245-250.

Campa A, Esposito C, Belli M, Simone G, Tabocchini MA. DNA fragmentation in V79 cells irradiated with light ions as measured by pulsed-field gel electrophoresis II. Simulation with a generalized broken stick model. *International journal of radiation biology.* 2004;80(3):299-238.

Campa A, Giansanti A. Canonical and microcanonical partition functions in long-range systems with order parameter space of arbitrary dimension. *Physica A-Statistical mechanics and its applications.* 2004;340(1-3):170-177.

Campitelli L, Mogavero E, De Marco MA, Delogu M, Puzelli S, Frezza F, Facchini M, Chiapponi C, Foni E, Cordioli P, Webby R, Barigazzi G, Webster RG, Donatelli I. Influenza surveillance in birds in Italy (1999-2002): preliminary molecular characterisation of virus isolates. *International congress series.* 2004;(1263):766-770.

Campitelli L, Mogavero E, De Marco MA, Delogu M, Puzelli S, Frezza F, Facchini M, Chiapponi C, Foni E, Cordioli P, Webby R, Barigazzi G, Webster RG, Donatelli I. Interspecies transmission of an H7N3 influenza virus from wild birds to intensively reared domestic poultry in Italy. *Virology.* 2004;323(1):24-36.

Canese R, Lorenzini P, Fortuna S, Volpe MT, Giannini M, Podo F, Michalek H. Age-dependent MRI-detected lesions at early stages of transient global ischemia in rat brain. *Magnetic Resonance Materials in Physics Biology and Medicine.* 2004;17(3-6):109-116.

Canevari S, Iorio E, Spadaro F, Ramoni C, D'Ascenzo S, Dolo V, Pavan A, Mezzanzanica D, Turatti F, Podo F. MRS signals of choline metabolites and subcellular localization of phosphocholine related enzymes as indicators of human ovarian tumor progression [abstract]. *Proceedings of the American Association for Cancer Research.* 2004;45(March):763-764.

Cannoni S, Alfò M, Figà Talamanca L, Farcomeni A, Vanacore N, Stazi MA, Vichi M, Ristori G, Salvetti M. Definition of nonheritable factors in Italian twins with multiple sclerosis [abstract]. *Neurological sciences.* 2004;25 Suppl(Sep):S147-148.

Cantafora A, Blotta I, Pino E, Pisciotta L, Calandra S, Bertolini S. Quantitative polymerase chain reaction and microchip electrophoresis to detect major rearrangements of the low-density lipoprotein receptor gene causing familial hypercholesterolemia. *Electrophoresis.* 2004;25(21-22):3882-3889.

Capocaccia R, Crocetti E. L'uso dei modelli per la stima del trend complessivo di incidenza. *Epidemiologia e prevenzione.* 2004;28(2 Suppl):22-26.

Capone F, Aloisi AM. Refinement of pain evaluation techniques. The formalin test. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):223-229.

Caputo A, Brocca-Cofano E, Castaldello A, De Michele R, Altavilla G, Marchisio M, Gavioli R, Rolen U, Chiarantini L, Cerasi A, Dominici S, Magnani M, Cafaro A, Sparnacci K, Laus M, Tondelli L, Ensoli B. Novel biocompatible anionic polymeric microspheres for the delivery of the HIV-1 Tat protein for vaccine application. *Vaccine.* 2004;22(21-22):2910-2924.

Caputo A, Gavioli R, Ensoli B. Recent advances in the development of HIV-1 Tat-based vaccines. *Current HIV research.* 2004;2(4):357-376.

Cara A, Maggiorella MT, Bona R, Sernicola L, Baroncelli S, Negri D, Leone P, Fagrouch Z, Heeney J, Titti F, Cafaro A, Ensoli B. Circular viral DNA detection and junction sequence analysis from PBMC of SHIV-infected cynomolgus monkeys with undetectable virus plasma RNA. *Virology.* 2004;324(2):531-539.

Carattoli A, Di Bonito P, Grasso F, Giorgi C, Blasi F, Niedrig M, Cassone A. Recombinant N and M protein-based ELISA for detection of antibodies to SARS-Coronavirus [abstract]. *Clinical microbiology and infection.* 2004.

Cardona F, Romano A, Bollea L, Chiarotti F. Psychopathological problems in children affected by Tic disorders: study on a large Italian population. *European child & adolescent psychiatry.* 2004;13(3):166-171.

Carota L, Indiveri G, Dante V. A software-hardware selective attention system. *Neurocomputing.* 2004;58-60:647-653.

Carratù B. Problematiche connesse all'analisi degli aminoacidi in estratti vegetali. *10. Congresso nazionale di fitoterapia (S.I.FIT.). Abstracts.* 2004;24.

Carrozzo R, Rizza T, Stringaro A, Pierini R, Mormone E, Santorelli FM, Malorni W, Matarrese P. Maternally-inherited Leigh syndrome-related mutations bolster mitochondrial-mediated apoptosis. *Journal of neurochemistry.* 2004;90(2):490-501.

Casacchia M, Morosini P. 1. Manuale-questionario di accreditamento tra pari. *Medicina e chirurgia.* 2004;24:937-949.

Cassone M, Campanile F, Pantosti A, Venditti M, Stefani S. Identification of a variant "Rome clone" of methicillin-resistant Staphylococcus aureus with decreased susceptibility to Vancomycin, responsible for an outbreak in an intensive care unit. *Microbial Drug Resistance.* 2004;10(1):43-49.

Catalano L, Abbonizio F, Hassan HJ. Management and use of blood supply in Italy year 2002 [abstract]. *Vox sanguinis.* 2004;87(Suppl 3):S17-S92.

Cavazza A, Adamina M, Ausiello CM, Giardina B, Marini M, Palazzo R, Roda LG, Spagnoli GC. Hydrolysis of the tumor-associated antigen epitope gp100 280-288 by membrane-associated and soluble enzymes expressed by immature and mature dendritic cells. *Clinical immunology.* 2004;111(3):252-261.

Cazzaniga G, Martinelli S, den Boer ML, Corral L, Spinelli M, Basso G, De Rossi G, Pieters R, Tartaglia M, Biondi A. PTPN11 and RAS gene mutation pattern identifies an unique feature of upregulated RAS function in infant all [abstract]. *Blood.* 2004;104(11):285a.

Cazzaniga LF, Guidoni L, Simone G. La sperimentazione clinica con radioterapia: il profilo etico, radioprotezionistico e specialistico [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(2):32.

Ceccarini A, Della Seta M. The Italian translation of NLM MeSH: a collaboration between NLM and ISS. *Newsletter to European health librarians.* 2004;68(Aug):40-44.

Cecchetti C, Stoppa F, Vanacore N, Raucci U, Pasotti E, Perrotta D, Marano M, Tomasello C, Coluzzi A, Pirozzi N. Modificazioni emodinamiche rilevate mediante monitoraggio volumetrico (Pulsion PiCCO) nel trauma cranico grave in età pediatrica. *Acta anaesthesiologica italica.* 2004;55:255-266.

Cellini L, Del Vecchio A, Di Candia M, Di Campli E, Favaro M, Donelli G. Detection of free and plankton-associated helicobacter pylori in seawater. *Journal of applied microbiology.* 2004;92(2):285-292.

Cellini L, Robuffo I, Spoto G, Di Campli E, Di Candia M, Donelli G. Population dynamics in ageing Helicobacter pylori. *New microbiologica.* 2004;27(1):29-35.

Centurione L, Di Baldassarre A, Zingariello M, Bosco D, Gatta V, Rana RA, Langella V, Di Virgilio A, Vannucchi AM, Migliaccio AR. Increased and pathologic emperipolesis of neutrophils within megakaryocytes associated with marrow fibrosis in GATA-1 low mice. *Blood.* 2004;104(12):3573-3580.

Cerquetti M, Cardines R, Ciofi Degli Atti ML, Giufrè M, Mastrantonio P, Slack M. Amplification of capsule b locus in invasive H. influenzae strains isolated from children with Hib conjugate vaccine failures [abstract]. *Clinical microbiology and infection.* 2004;10(Suppl 3):525-526.

Cerquetti M, Cardines R, Giufrè M, Mastrantonio P, Hi study group. Antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae strains isolated from invasive disease in Italy. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2004;54(6):1139-1143.
(among participants: Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S, Carbonari P)

Cerquetti M, Ciofi Degli Atti ML, Cardines R, Giufrè M, Romano A, Mastrantonio P. Haemophilus influenzae serotype e meningitis in an infant. *Clinical infectious diseases.* 2004;38(7):1041.

Chaput N, Schartz NE, André F, Taieb J, Novault S, Bonnaventure P, Aubert N, Bernard J, Lemonnier F, Merad M, Adema G, Adams M, Ferrantini M, Carpentier AF, Escudier B, Tursz T, Angevin E, Zitvogel L. Exosomes as potent cell-free peptide-based vaccine. II. Exosomes in CpG adjuvants efficiently prime naive Tc1 lymphocytes leading to tumor rejection. *Journal of immunology.* 2004;172(4):2137-2146.

Chersi A, Falasca G, Malorni W. A biochemical approach for detecting interactions between peptides from the HIV gp120 glycoprotein and a CD4 sequence. *Zeitschrift fur naturforschung. C, A journal of biosciences.* 2004;59(9-10):734-738.

Chiarotti F. Detecting assumption violations in mixed-model analysis of variance. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):165-171.

Chimenti F, Bolasco A, Manna F, Secci D, Chimenti P, Befani O, Turini P, Giovannini V, Mondovì B, Cirilli R, La Torre F. Synthesis and selective inhibitory activity of 1-Acetyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives against monoamine oxidase. *Journal of medicinal chemistry.* 2004;47(8):2071-2074.

Ciccaglione AR, Marcantonio C, Tritarelli E, Equestre M, Magurano F, Costantino A, Nicoletti L, Rapicetta M. The transmembrane domain of hepatitis C virus E1 glycoprotein induces cell death. *Virus research.* 2004;104(1):1-9.

Cicconetti P, Ciotti V, Tafaro L, Priami C, Chiarotti F, Costarella M, Piccirillo G, Cacciafesta M. Event-related brain potentials in elderly dippers and nondippers with recently diagnosed hypertension. *Journal of hypertension.* 2004;27(8):581-588.

Ciervo A, Ciceroni L. Rapid detection and differentiation of Bartonella spp. by a single-run real-time PCR. *Molecular and cellular probes.* 2004;18(5):307-312.

Ciervo A, Ciceroni L. Rapid detection and differentiation of Bartonella spp. by a single-run real-time PCR. *Molecular and cellular probes.* 2004;18(5):307-312.

Ciervo A, Petrucca A, Visca P, Cassone A. Evaluation and optimization of ELISA for detection of anti-Chlamydophila pneumoniae IgG and IgA in patients with coronary heart diseases. *Journal of microbiological methods.* 2004;59(1):135-140.

Ciofi Degli Atti ML, Cerquetti M. Le infezioni invasive da haemophilus influenzae: la situazione italiana dal 1998 al 2003. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(10):iii-iv.

Ciofi Degli Atti ML, Filia A, Revello GM, Buffolano W, Salmaso S. Rubella control in Italy. *Eurosurveillance monthly.* 2004;9(4):17-18.

Ciofi Degli Atti ML, Rota MC, Bella A, Salmaso S, ICONA study group. Do changes in policy affect vaccine coverage levels? Results of a national study to evaluate childhood vaccination coverage and reasons for missed vaccination in Italy. *Vaccine.* 2004;22(31-32):4351-4357.

Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S. Epidemiologia. Benefici per tutti. *VaccinAzione.* 2004;1.

Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S. Lo stato di avanzamento del piano nazionale del morbillo e della rosolia congenita. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(2):iii-iv.

Ciofi Degli Atti ML. Il piano italiano d'eliminazione del morbillo [abstract]. *Journal of preventive medicine and hygiene.* 2004;45(4):94.

Ciofi Degli Atti ML. Le sfide e le opportunità del Piano Nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. *Il Giornale della vaccinazione.* 2004;4(2):1-4.

Cirilli R, Ferretti R, Gallinella B, Turchetto L, Bolasco A, Secci D, Chimenti P, Pierini M, Fares V, Befani O, La Torre F. Enantiomers of C5-chiral 1-acetyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole

derivatives: analytical and semipreparative HPLC separation, chiroptical properties, absolute configuration and inhibitory activity against monoamine oxidase. *Chirality.* 2004;16(9):625-636.

Cirilli R, Ferretti R, Gallinella B, Zanitti L, La Torre F. A new application of stopped-flow chiral HPLC: inversion of enantiomer elution order. *Journal of chromatography A.* 2004;1061(1):27-34.

Cirulli F, Berry A, Chiarotti F, Alleva E. Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the morris water maze and performance in the elevated plus-maze. *Hippocampus.* 2004;14(7):802.

Coccia EM, Severa M, Giacomini E, Monneron D, Remoli ME, Julkunen I, Cella M, Lande R, Uzé G. Viral infection and toll-like receptor agonists induce a differential expression of type I and lambda interferons in human plasmacytoid and monocyte-derived dendritic cells. *European journal of immunology.* 2004;34(3):796-805.

Collini M, D'Alfonso L, Baldini G, Oldani A, Cellai L, Giordano C, Barone F, Mazzei F, Chirico G. Fluorescence anisotropy in the frequency domain by an optical microscope. *Applied spectroscopy.* 2004;58(2):160-165.

Colucci A, Colitti S, Perra A, Binkin N, Bella A, Greco D. Il fumo di sigaretta e i comportamenti legati all'alcol fra gli adolescenti delle scuole superiori di Caltanissetta, 2003. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(5):ii-iii.

Columba Cabezas S, Magliozzi R, Serafini B, Aloisi F. Intracerebral expression of CXCL13 and baff and expression of B-cell follicle-like structures in the meninges of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis [abstract]. *Journal of neuroimmunology.* 2004;154(1-2):93.

Comitato per le Pari Opportunità, ed. La donna e l'alcol: aspetti clinici, epidemiologici e di prevenzione. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(1):1-53.

Coni E, Aureli F, Carpico G, Chierici AM, Cubadda F, De Sanctis P, Di Pasquale M, Fabrizi L, Guandalini E, Iosi F, Lucchetti D, Pellegrini GE, Podestà E, Raggi A. La qualità agroalimentare e il rischio chimico. *De qualitate.* 2004;13(9):79-107.

Coni E, Podestà E, Catone T. Oxidizability of different vegetables oils evaluated by thermogravimetric analysis. *Termochimica acta.* 2004;418:11-15.

Conti L, Fantuzzi L, Del Cornò E, Belardelli F, Gessani S. Immunomodulatory effects on the HIV-1 gp120 protein on antigen presenting cells: implications for AIDS pathogenesis. *Immunobiology.* 2004;209(1-2):99-115.

Conti S, Masocco M, Meli P, Minelli G, Solimini R, Toccaceli V, Vichi M. Abitudini alimentari e stili di vita. Un'analisi multivariata dei dati tratti dall'indagine multiscopo sulle famiglie italiane. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(3):3-7.

Conti S, Masocco M, Meli P, Minelli G, Solimini R, Toccaceli V, Vichi M. Eating habits and lifestyles: a multivariate analysis of the data from an Italian population-based survey. *Nutrition research.* 2004;24(7):495-507.

Conti S, Masocco M, Meli P, Minelli G, Solimini R, Toccaceli V, Vichi M. Le conseguenze sulla salute degli eventi climatici estremi: valutazione di impatto dell'estate 2004. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(12):11-14.

Conti S, Meli P, Minelli G, Solimini R, Toccaceli V, Vichi M, Beltrano C, Perini L. Studio epidemiologico della mortalità durante l'estate 2003 in Italia. *Igiene e sanità pubblica.* 2004;60(3):121-140.

Conticello C, Pedini F, Zeuner A, Patti M, Zerilli M, Stassi G, Messina A, Peschle C, De Maria R. IL-4 protects tumor cells from anti-CD95 and chemotherapeutic agents via up-regulation of antiapoptotic proteins. *Journal of immunology.* 2004;172(9):5467-5477.

Corazziari I, Quinn M, Capocaccia R. Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. *European journal of cancer.* 2004;40(15):2307-2316.
Cordella D, Guerra R. Distance learning at the Istituto Superiore di Sanità [proceedings]. *IFMBE Proceedings.* 2004;6.

Corsaro MM, Pietraforte D, Di Lorenzo AS, Minetti M, Marino G. Reaction of peroxynitrite with Hyaluronan and related saccharides. *Free Radical Research.* 2004;38(4):343-353.

Costoli T, Bartolomucci A, Graiani G, Stilli D, Laviola G, Sgoifo A. Effects of chronic psychosocial stress on cardiac autonomic responsiveness and myocardial structure in mice. *American journal of physiology.* 2004;286(6):H2133-H2140.

Costoli T, Sgoifo A, Stilli D, Flugge G, Adriani W, Laviola G, Fuchs E, Pedrazzini T, Musso E. Behavioural, neural and cardiovascular adaptations in mice lacking the NPY Y1 receptor. *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 2004;29(1):113-123.

Crescenzi M, La Torre F, Petrucci TC, Ponzi M. La proteomica: nuove prospettive nella ricerca biomedica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(12):3-5.

Crestini A, Zona C, Sebastiani P, Pieri M, Caracciolo V, Malvezzi Campeggi L, Confaloni A, Di Loreto S. Effects of simulated microgravity on the development and maturation of dissociated cortical neurons. *In vitro cellular and developmental biology.* 2004;40(5-6):159-165.

Creti R, Cardona F, Pataracchia M, Von Humolstein C, Cundari G, Romano A, Orefici G. Characterisation of group A streptococcal (GAS) isolates from children with tic disorders. *Indian journal of medical research.* 2004;119(Suppl):174-178.

Creti R, Fabretti F, Orefici G, Von Hunolstein C. Multiplex PCR assay for the direct identification of group B streptococcal alpha like protein genes. *Journal of clinical microbiology.* 2004;42(3):1326-1329.

Creti R, Imperi M, Bertuccini L, Fabretti F, Orefici G, Di Rosa R, Baldassarri L. Survey for virulence determinants among Enterococcus faecalis isolated from different sources. *Journal of medical microbiology.* 2004;53(Pt.1):13-20.

Crocetti E, Capocaccia R, Casella C, Ferretti S, Guzzinati S, Rosso S, Sacchettini C, Spitale A, Stracci F, Tumino R. Gli andamenti temporali della patologia oncologica in Italia: i dati dei Registri Tumori. *Epidemiologia e prevenzione.* 2004;28(2 Suppl):1-6.

Croci L, Delibato E, Volpe G, De Medici D, Palleschi G. Comparison of PCR, electrochemical enzyme-linked immunosorbent assay, and the standard culture method for detecting Salmonella in meat products. *Applied and environmental microbiology.* 2004;70(3):1393-1396.

Cruciani F, Moramarco A, Antonelli B, Mollo R, Balacco Gabrieli C, Costantini S, Ciaralli L, Giordano R, Sepe A, D'Amore E, Valeri M. Evaluation of five elements in lenses and aqueous humour of experimental rabbits after induced opacity. *Journal of trace elements in medicine and biology.* 2004;18(2):141-147.

Cubadda F. Inductively coupled plasma-mass spectrometry for the determination of elements and elemental species in food: a review. *Journal of AOAC International.* 2004;87(1):173-204.

Culotta C, Binkin N. Problemi di masticazione, vista e udito nella popolazione anziana, Italia 2002. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(1):i-ii.

Curry C, Airheart C, Barnett N, Tartaglia M. Noonan syndrome and cutaneous findings without a PTPN11 mutation [abstract]. *Journal of investigative medicine.* 2004;52(Suppl. 1):S133.

Cusanno F, Garibaldi F, Cisbani E, Colilli S, De Cataldo G, De Leo R, Giuliani F, Gricia M, Lagamba L, Lucentini M, Reitz B, Santavenere F, Urciuoli GM. A RICH detector for strangeness physics in Hall A at Jefferson Lab. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators sp.* 2004;525(1-2):163-167.

DAI study group. The prevalence of coronary heart disease in type due diabetic patients in Italy: the DAI study. *Diabetic medicine.* 2004;21(7):738-745.
(among participants: Maggini M, Raschetti R, Spila Alegiani S)

D'Amato M, Forte G, Caroli S. Identification and quantification of the major species of arsenic in rice. *Journal of AOAC International.* 2004;87(1):238-243.

D'Amato M, Forte G, Caroli S. The analitical potential of capillary electrophoresis for the quantitative of as species [abstract]. *ICP Information Newsletter.* 2004;29(8).

D'Amato M, Forte G, Caroli S. The analytical potential of capillary electrophoresis for the quantification of As species [abstract]. *ICP Information Newsletter.* 2004;128.

D'Ambrosio A, Noviello L, Negri L, Schmidhammer H, Quintieri F. Effect of novel non-peptidic delta opioid antagonists on human T and B cell activation. *Life sciences.* 2004;75(1):63-75.

D'Ambrosio C, Frullani S, Rosetti M. Ottimizzazione delle modalità di irradiamento di un Linac per protonterapia [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(2):42.

D'Ancona F, Cawthorne A, Pastore Celentano L, Bella A, Massari M, Anniballi F, Fenicia L, Di Siena A, Montanaro C, Aureli P, Salmaso S. Esteso focolaio epidemico di botulismo da tossina di tipo B associato al consumo di olive verdi in salamoia, Molise 2004. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(5):iii-iv.

D'Annunzio V, Torre M. Biomeccanica del ginocchio: articolazione e complesso articolare. *Tecnica Ortopedica Internazionale (TOI).* 2004;65:5-7.

D'Archivio M, Scazzocchio B, Fagnani C, D'Ippolito C, Giovannini C, Varì R, Nisticò L, Stazi MA, De Vincenzi M. Registro della malattia celiaca: analisi delle complicanze in età adulta. *ADI magazine.* 2004;8(2):61-63.

D'Archivio M, Silano M, Fagnani C, Scazzocchio B, Nisticò L, Giovannini C, Varì R, D'Ippolito C, Cotichini R, Stazi MA, De Vincenzi M. Clinical evolution of celiac disease in Italy 1982-2002. *Journal of clinical gastroenterology.* 2004;38(10):877-879.

D'Argenio P. Commento a: Studio Dionisio: indagine sugli stili di vita e la percezione della salute nella popolazione adulta nell'azienda sanitaria di Cesena, 2003. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(9):iv.

d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, Goebel F, Antunes F, Katlama C, Justesen US, Vella S, Kirk O, Lundgren JD, EuroSIDA Study Group. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Annals of neurology.* 2004;55(3):320-328.

De Angelis I, Raimondi F, Stammati AL, Caloni F. Effects of aflatoxin M1on intestinal in vitro model [abstract]. *Toxicology and applied pharmacology.* 2004;197(3):247.

De Bernardis F, Tacconelli E, Mondello F, Cataldo A, Arancia S, Cauda R, Cassone A. Anti-retroviral therapy with protease inhibitors decreases virulence enzyme expression in vivo by Candida albicans without selection of avirulent fungus strains or decreasing their anti-mycotic susceptibility. *FEMS immunology and medical microbiology.* 2004;41(1):27-34.

De Brabander H, Poelmans S, Schilt R, Stephany R, Le Bizec B, Draisci R, Sterk S, van Ginkel L, Courtheyn D, Van Hoof N, Macrì A, De Wasch K. Presence and metabolism of the anabolic steroid boldenone in various animal species: a review. *Food additives and contaminants.* 2004;21(6):515-525.

De Castro P, Bedetti C. L'Istituto Superiore di Sanità in mostra alla Città della Scienza di Napoli. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(11):11-12.

De Castro P, ed. L'Accademia Nazionale delle Scienze conferisce il Premio Domenico Marotta a Mauro Belli. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(5):16.

De Castro P, Salinetti S. Quality of grey literature in the open access era: privilege and responsibility. *Publishing research quarterly.* 2004;20(1):4-12.

De Castro P. Ad Amsterdam un Congresso internazionale sulla letteratura grigia: l'Italia si fa onore. *AIB Notizie.* 2004;16(2):11.

De Castro P. Editing in Italy: a preliminary survey of the medical sector. *European science editing.* 2004;30(3):84-86.

De Castro P. I beni di interesse storico-scientifico dell'ISS: conservazione, studio e utilizzo per finalità scientifico-didattiche. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(1):16.

De Felip E, Di Domenico A, Miniero R, Silvestroni L. Polychlorobiphenyls and other organochlorine compounds in human follicular fluid. *Chemosphere.* 2004;54(10):1445-1449.

De Felip E, Porpora MG, Di Domenico A, Ingelido AM, Cardelli M, Cosmi EV, Donnez J. Dioxin-like compounds and endometriosis: a study on Italian and Belgian women of reproductive age. *Toxicology letters.* 2004;150(2):203-209.

de La Torre R, Farré M, Navarro M, Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S. Clinical pharmacokinetics of amfetamine and related substances. Monitoring in conventional and non-conventional matrices. *Clinical pharmacokinetics.* 2004;43(3):157-185.

de La Torre R, Pichini S. Usefulness of sweat testing for the detection of cannabis smoke. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2004;50(11):1-2.

De Marco MA, Campitelli L, Foni E, Raffini E, Barigazzi G, Delogu M, Guberti V, Di Trani L, Tollis M, Donatelli I. Influenza surveillance in birds in Italian wetlands (1992-1998): is there a host restricted circulation of influenza viruses in sympatric ducks and coots? *Veterinary microbiology.* 2004;98(3-4):197-208.

De Medici D, Croci L, Suffredini E, Toti L. Reverse transcription-booster PCR for detection of noroviruses in shellfish. *Applied and environmental microbiology.* 2004;70(10):6329-6332.

De Mei B, Luzi AM. Competenze di base del counselling per il medico di medicina generale. *Prevenendo.* 2004;3(3-4):1-3.

De Nardo P, Bruni B, Paoletti L, Pasetto R, Sirianni B. Pulmonary fibre burden in sheep living in the Biancavilla area (Sicily): preliminary results. *Science of the total environment.* 2004;325(1-3):51-58.

De Simone R, Ajmone-Cat M, Carnevale D, Minghetti L. Modulation of microglial imflammatory response by alpha 7 nicotinic receptors [abstract]. *Journal of neuroimmunology.* 2004;154(1-2):113.

De Simone R, Ajmone-Cat M, Minghetti L. Atypical anti-inflammatory activation of microglia induced by apoptotic neurons: possible role of phosphatidylserine-phosphatidylserine receptor interaction. *Molecular neurobiology.* 2004;29(2):197-212.

De Vincenzi M, De Vincenzi A, Silano M. Constituents of aromatic plants: elemicin. *Fitoterapia.* 2004;75(6):615-618.

De Vincenzi M, Silano M. Analisi delle complicanze della malattia celiaca in età adulta. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(6):3-7.

De Vincenzi M, Stammati AL, De Vincenzi A, Silano M. Constituents of aromatic plants: carvacrol. *Fitoterapia.* 2004;75(7-8):801-804.

De Virgilio G, Guerra R, De Pieri S, Gianoli E, Salatin A, Dell'Anna L, Delli Quadri N. La formazione dei formatori in sanità pubblica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(5):8-10.

De Virgilio G. Problem-based learning: un nuovo metodo per la formazione dell'adulto in sanità. *FOR: Rivista AIF per la formazione.* 2004;(61):19-23.

Decastelli L, Ru G, Brizio G, Gentile D, Gallina S, Caprioli A. Failure to isolate Escherichia coli 0157 from pigs fed with bovine whey. *Veterinary record.* 2004;04(155):337-338.

Declich S, Ayella EO, Nattabi B, Akongo C, Di Vincenzo A, Ogwang M, Fabiani M. Factors affecting the acceptance of HIV voluntary counselling and testing among pregnant women in North Uganda [abstract]. *eJIAS: eJournal of the International AIDS Society.* 2004;6(3).

Del Basso Orsini PMA, Fabi F. Mechanism of endothelin-B-mediated cardiopulmonary actions: cycloxygenase-2 inhibition affects endothelin-3-, but not sarafotoxin 6c-induced responses [abstract]. *Fundamental and Clinical Pharmacology.* 2004;18(Suppl 1).

Del Carmine R, Molinari P, Sbraccia M, Ambrosio C, Costa T. "Induced-fit" mechanism for catecholamine binding to the beta2-adrenergic receptor. *Molecular pharmacology.* 2004;66(2):356-363.

Del Grosso M, Scotto D'Abusco A, Iannelli F, Pozzi G, Pantosti A. Tn2009, a TN916-like element containing mef(E) in Streptococcus pneumoniae. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2004;48(6):2037-2042.

Della Seta M, Dracos A, Poltronieri E, ed. Riflessione etica e ricerca scientifica. Produzione e diffusione di risorse informative. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(3).

Della Seta M, Sellitri C. Le strutture di documentazione in Italia nel settore della bioetica: un'indagine su realtà e prospettive. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(3):297-307.

D'Ettorre G, Forcina G, Andreotti M, Sarmati L, Palmisano L, Andreoni M, Vella S, Mastroianni CM, Vullo V. Interleukin-15 production by monocyte-derived dendritic cells and T cell proliferation in HIV-infected patients with discordant response to highly active antiretroviral therapy. *Clinical and experimental immunology.* 2004;135(2):280-285.

Di Biase A, Di Benedetto R, Fiorentini C, Travaglione S, Salvati S, Attorri L, Pietraforte D. Free radical release in C6 glial cells enriched in hexacosanoic acid: implication for X-linked adrenoleukodystrophy pathogenesis. *Neurochemistry international.* 2004;44(3):215-221.

Di Biase AM, Tinari A, Pietrantoni A, Antonini G, Valenti P, Conte MP, Superti F. Effect of bovine lactoferricin on enteropathogenic Yersinia adhesion and invasion in HEp-2 cells. *Journal of medical microbiology.* 2004;53(Pt.5):407-412.

Di Cagno R, De Angelis M, Alfonsi G, De Vincenzi M, Silano M, Vincentini O, Gobbetti M. Pasta made from durum wheat semolina fermented with selected lactobacilli as a tool for a potential decrease of the gluten intolerance. *Journal of agricultural and food chemistry.* 2004;53(11):4393-4402.

Di Cagno R, De Angelis M, Auricchio S, Greco L, Clarke C, De Vincenzi M, Giovannini C, D'Archivio M, Landolfo F, Parrilli G, Minervini F, Arendt E, Gobbetti M. Sourdough bread made from wheat and non-toxic flours and started with selected lactobacilli is tolerated in celiac sprue patients. *Applied and environmental microbiology.* 2004;70(2):1088-1096.

Di Carlo B, La Sala G, Maggi A, Tabocchini MA, Sapora O. Fattori che possono influire sulla produzione e la misura delle doppie rotture radioindotte sul DNA [proceedings]. *Bollettino SIRR.* 2004;7(1).

Di Cicco S. Progettazione sanitaria: esperienze a confronto. *Architetti regione.* 2004;5(37):46-53.

Di Fabio S, Corrias F, Monardo F, Titti F. Flow cytometry analysis of immune cell populations isolated from cervicovaginal secretions of cynomolgus monkeys. *Journal of immunological methods.* 2004;284(1-2):7-14.

Di Giacomo V, Matteucci A, Di Noia A, Stellacci E, Battistini A, Di Baldassarre A, Capitani S, Migliaccio AR, Cocco L, Migliaccio G. PLC, a new class of signal transduction proteins, possibly involved in the control of differentiation of primary human erythroblasts [abstract]. *Experimental hematology.* 2004;32(Suppl. 1):40.

Di Giacomo V, Matteucci A, Di Noia A, Stellacci E, Battistini A, Di Baldassarre A, Capitani S, Migliaccio AR, Cocco L, Migliaccio G. PLC, a new class of signal transduction proteins, possibly involved in the control of differentiation of primary human erythroblasts [abstract]. *Italian journal of anatomy and embryology.* 2004;109(Suppl. 1):246.

Di Giannuario A, Zivanovic D, Pieretti S. Involvement of orphanin FQ/OP4 receptor system on opioid-induced electroencephalographic hippocampal seizures [abstract]. *Epilepsia.* 2004;45(Suppl 3):110.

Di Guardo G, Della Salda L, Marruchella G, Terracciano G, Agrimi U. Immunohistochemistry and morbillivirus infections in sea mammals. *Microscopy and analysis.* 2004;18(3):25-27.

Di Luca M, Boccolini D, Marinucci M, Romi R. Intrapopulation polymorphism in Anopheles messeae (An. maculipennis complex) inferred by molecular analysis. *Journal of medical entomology.* 2004;41(4):582-586.

Di Trani L, Bedini B, Cordioli P, Muscillo M, Vignolo E, Moreno A, Tollis M. Molecular characterization of low pathogenic H7N3 avian influenza viruses isolated in Italy. *Avian diseases.* 2004;48(2):376-383.

Dini V, Antonelli F, Belli M, Campa A, Cherubini R, Esposito G, Gerardi S, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Irradiazione di fibroblasti umani normali con ioni carbonio: ricongiungimento delle doppie rotture del DNA [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(2):45.

Diociaiuti M, Ruspantini I, Giordani C, Bordi F, Chistolini P. Distribution of GD3 in DPPC monolayers: a thermodynamic and atomic force microscopy combined study. *Biophysical journal.* 2004;86(1 Pt. 1):321-328.

Dionisi AM, Luzzi I, Carattoli A. Identification of ciprofloxacin-resistant Campylobacter jejuni and analysis of the gyrA gene by the LightCycler mutation assay. *Molecular and cellular probes.* 2004;18(4):255-261.

Dobbelaer R, Daas A, Milne C. Establishment of European pharmacopoeia (Ph. Eur.) biological reference preparations (BRP) batch 2 for rDNA hepatitis B vaccine (method A and B). *Pharmeuropa Bio.* 2004;2003(2):77-90.

Domenici MR, Pepponi R, Martire A, Tebano MT, Potenza RL, Popoli P. Permissive role of adenosine A2A receptors on metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5)-mediated effects in the striatum. *Journal of neurochemistry.* 2004;90(5):1276-1279.

Dominguez-Caceres MA, Garcia-Martinez JM, Calcabrini A, Gonzalez L, Gonzalez Porque P, Leon J, Martin-Perez J. Prolactin induces C-Myc expression and cell survival through activation of Src/Akt pathway in lymphoid cells. *Oncogene.* 2004;23(44):7378-7390.

Donati S, Andreozzi S, Medda E, Grandolfo M. Salute riproduttiva: cosa pensano, quanto sono informati e come si comportano gli adolescenti italiani. *Rivista italiana di medicina dell'adolescenza.* 2004;2(1):5-12.

Donati S, Sharma N, Medda E, Grandolfo M. Achieved and preferred fertility levels in Manipur State. *Journal of obstetrics and gynaecology of India.* 2004;54(2):182-186.

Donelli G, Francolini I, Guaglianone E, Piozzi A, Norris P, Stoodley P. A natural antimicrobial agent able to inhibit bacterial biofilm formation on indwelling medical devices [abstract]. *Clinical microbiology and infection.* 2004;10(Suppl 3):597-598.

Donelli G, Francolini I, Guaglianone E, Piozzi A, Norris P, Stoodley P. Inhibition of biofilm formation in Gram positive bacteria by a natural antimicrobial agent [abstract]. *Microbial ecology in health and disease.* 2004;16(2-3):157.

Donelli G, Guaglianone E. Emerging role of Enterococcus spp in catheter-related infections: biofilm formation and novel mechanisms of antibiotic resistance. *Journal of vascular access.* 2004;5:3-9.

Donelli G, Paoletti C, Baldassarri L, Guaglianone E, Di Rosa R, Magi G, Spinaci C, Facinelli B. Characterization of E. faecalis and E. faecium strains involved in biliary stent occlusion [abstract]. *International journal of infectious diseases.* 2004;8(Suppl 1):S187.

Donelli G, Paoletti C, Baldassarri L, Guaglianone E, Di Rosa R, Magi G, Spinaci C, Facinelli B. Sex pheromone-response, clumping, and slime production in enterococcal strains isolated from occluded biliary stents. *Journal of clinical microbiology.* 2004;42(8):3419-3427.

Dorrucci M, Iacobelli S, Suligoi B, Pezzotti P, Sinicco A, Angarano G, Tinari N, Rezza G. Longitudinal analysis of the 90K glycoprotein in the Italian HIV-seroconversion study: temporal trend and predictability of the maturity of HIV infection. *Journal of biological regulators and homeostatic agents.* 2004;18(1):18-25.

Dorrucci M, Longo B, Arpino C, Boros S, Rezza G, Italian Seroconversion Study. Combined antiretroviral therapy and the incidence of acquired immunodeficiency syndrome-related central nervous system diseases [letter]. *Annals of neurology.* 2004;56(2):307.

Dorrucci M, Valdarchi C, Suligoi B, Zaccarelli M, Sinicco A, Giuliani M, Vlahov D, Pezzotti P, Rezza G. The effect of hepatitis C on progression to AIDS before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2004;18(17):2313-2318.

Doublet B, Carattoli A, Whichard J, White DG, Baucheron S, Chaslus-Dancla E, Cloeckaert A. Plasmid-mediated florfenicol and ceftriaxone resistance encoded by the floR and bla(CMY-2) genes in Salmonella enterica serovars typhimurium and newport isolated in the United States. *FEMS microbiology letters.* 2004;233(2):301-305.

Dracos A. SIBIL: uno strumento italiano per il reperimento dell'informazione in bioetica. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(3):283-286.

Dragsted UB, Mocroft A, Vella S, Viard JP, Hansen AE, Panos G, Mercey D, Machala L, Horban A, Lundgren JD, EuroSIDA Study Group. Predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults: a EuroSIDA study. *Journal of infectious diseases.* 2004;190(1):148-155.

Draisci R, Lucentini L, Palleschi L, Marchiafava C, Macrì A. Boldenone control in cattle [letter]. *Food control.* 2004;15(5):409-410.

Droucheau E, Primot A, Thomas V, Mattei D, Knockaert M, Richardson C, Sallicandro P, Alano P, Jafarshad A, Baratte B, Kunick C, Parzy D, Pearl L, Doerig C, Meijer L. Plasmodium falciparum glycogen synthase kinase-3: molecular model, expression, intracellular localisation and selective inhibitors. *Biochimica et biophysica acta-proteins and proteomics.* 2004;1697(1-2):181-196.

Eramo A, Sargiacomo M, Ricci-Vitiani L, Todaro M, Stassi G, Messina C, Parolini I, Lotti F, Sette G, Peschle C, De Maria R. CD95 death-inducing signaling complex formation and internalization occur in lipid rafts of type I and type II cells. *European journal of immunology.* 2004;34(7):1930-1940.

ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatrica scandinavica.* 2004;109(Suppl 420):28-37.
(among participants: Morosini P)

ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European study of the epidemiology of mental disorders. *Acta psychiatrica scandinavica.* 2004;109(Suppl 420):21-27.
(among participants: Morosini P)

ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatrica scandinavica.* 2004;109(Suppl 420):55-64.
(among participants: Morosini P)

Esposito G, Antonelli F, Belli M, Campa A, Cherubini R, Dini V, Gerardi S, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Modellizzazione del processo di ricongiungimento delle doppie rotture del DNA di fibroblasti umani [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(2):47.

Esti M, Volpe G, Micheli L, Delibato E, Compagnone D, Moscone D, Palleschi G. Electrochemical biosensors for monitoring malolactic fermentation in red wine using two strains of Oenococcus oeni. *Analytica chimica acta.* 2004;513(1):357-364.

Fabi F, Del Basso Orsini PMA. Endothelium-dependent modulation of vascular reactivity: role of gender [abstract]. *Nutrition metabolism and cardiovascular diseases.* 2004;14(5):287.

Fabi F, Del Basso Orsini PMA. Gender differences in the relative contribution of NO and EDHF to agonist-stimulated endothelium-dependent relaxations in the rabbit mesenteric artery [abstract]. *Fundamental and Clinical Pharmacology.* 2004;18(Suppl 1).

Fabi F, Di Maio G, Musumeci F, Del Basso Orsini PMA. Endothelium-dependent noradrenergic hyperresponsiveness induce by thapsigargin in human saphenous veins: role of thromboxane and calcium. *European journal of pharmacology.* 2004;484(2-3):277-285.

Fabiani M, Nattabi B, Opio A, Musinguzi J, Biryahwaho B, Ayella EO, Ogwang M, Akello P, Ranghiasci A, Declich S. Recent prevalence trend and factors associated with HIV-1 infection among pregnant women in North Uganda [abstract]. *eJIAS: eJournal of the International AIDS Society.* 2004;6(3).

Fabietti F, Ambruzzi AM, Delise M, Sprechini M. Monitoring of the benzene and toluene contents in human milk. *Environment international.* 2004;30(3):397-401.

Facinelli B, Biavasco F, Foglia G, Paoletti C, Donelli G, Guaglianone E, Sundsfjord A, Pruzzo C, Magi G. Presence and expression of virulence genes in vanA enterococci of human, animal and food origin [abstract]. *International journal of antimicrobial agents.* 2004;24(Suppl 2):S129.

Fais S. A role for ezrin in a neglected metastatic tumor function. *Trends in molecular medicine.* 2004;10(6):249-250.

Fantuzzi L, Purificato C, Donato K, Belardelli F, Gessani S. Human immunodeficiency virus type 1 gp120 induces abnormal maturation and functional alterations of dendritic cells: a novel mechanism for AIDS pathogenesis. *Journal of virology.* 2004;78(18):9763-9772.

Faraj C, Adlaoui E, Saaf N, Romi R, Boccolini D, Di Luca M, Lyagoubi M. Note sur le complexe Anopheles maculipennis au Maroc. *Bulletin de la Societé de pathologie exotique et des ses filiales.* 2004;97(4):293-294.

Farchi G, Brescianini S, Maggi S, Mariotti S, Scafato E, Di Carlo A, Baldereschi M, Inzitari D, ILSA Group. Risk factors and health determinations in older Italians. *Aging clinical and experimental research.* 2004;16(1):3-12.

Farchi G. Repertorio nazionale di indicatori sanitari. *Salute e territorio.* 2004;145:203-210.

Farina C, Krumbholz M, Giese T, Hartmann G, Aloisi F, Meinl E. Expression and function of Toll-like receptor 3 in human astrocytes [abstract]. *Journal of neuroimmunology.* 2004;154(1-2):112.

Fattibene P, Angelone M, De Coste V, Pillon M. Dosimetric response of tooth enamel to 14 Mev neutrons. *Radiation and environmental biophysics.* 2004;43(2):85-90.

Fattibene P, Angelone M, Pillon M, De Coste V. In phantom dosimetric response of tooth enamel to neutrons. *Radiation protection dosimetry.* 2004;110(1-4):559-563.

Fattorini L, Gennaro R, Zanetti M, Tan D, Brunori L, Giannoni F, Pardini M, Orefici G. In vitro activity of protegrin-1 and beta-defensin-1, alone and in combination with isoniazid, against Mycobacterium tuberculosis. *Peptides.* 2004;25(7):1075-1077.

Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology (New York).* 2004;127(5):S35-S50.

Fedele G, Frasca L, Palazzo R, Ferrero E, Malavasi F, Ausiello CM. CD38 is expressed on human mature monocyte-derived dendritic cells and is functionally involved in CD83 expression and IL-12 induction. *European journal of immunology.* 2004;34(5):1342-1350.

Federico M. Targeting the Nef induced increase of HIV infectivity. *Current drug targets, immune, endocrine & metabolic disorders.* 2004;4(4):321-326.

Felicetti F, Bottero L, Felli N, Mattia G, Labbaye C, Alvino E, Peschle C, Colombo MP, Carè A. The role of PLZF in melanoma progression. *Oncogene.* 2004;23(26):4567-4576.

Fenicia L, Anniballi F, Pulitanò S, Genovese O, Polidori G, Aureli P. A severe case of infant botulism by Clostridium botulinum type A with concomitant viral intestinal infections. *European journal of pediatrics.* 2004;163(8):501-502.

Fernandes S, Paracchini S, Meyer LH, Floridia G, Tyler-Smith C, Vogt PH. A large AZFc deletion removes DAZ3/DAZ4 and nearby genes from men in Y haplogroup N. *American journal of human genetics.* 2004;74(1):180-187.

Fernandes S, Paracchini S, Meyer LH, Floridia G, Tyler-Smith C, Vogt PH. Reply to Repping et al. [letter]. *American journal of human genetics.* 2004;75:517-519.

Ferrantelli F, Cafaro A, Ensoli B. Nonstructural HIV proteins as targets for prophylactic or therapeutic vaccines. *Current opinion in biotechnology.* 2004;15(6):543-556.

Ferroni F, Maccaglia A, Pietraforte D, Turco L, Minetti M. Phenolic antioxidants and the protection of low density lipoprotein from peroxynitrite-mediated oxidations at physiologic CO2. *Journal of agricultural and food chemistry.* 2004;52(10):2866-2874.

Filia A, Brenna A, Panà A, Cavallaro Maggio G, Ciofi Degli Atti ML. I ricoveri per morbillo in Italia nel 2002: valutazione dell'impatto in termini di salute e di costi. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(12):i-ii.

Fiore L, Plebani A, Buttinelli G, Fiore S, Donati V, Maturano J, Soresina AR, Martire B, Azzari C, Nigro G, Cardinale F, Trizzino A, Pignata C, Alvisi P, Anastasio E, Bossi G, Ugazio A. Search for poliovirus long-term excretors among patients affected by agammaglobulinemia. *Clinical immunology.* 2004;111(1):98-102.

Fiore M, Amendola T, Triaca V, Alleva E, Aloe L. Fighting in the aged male mouse increases the expression of TrkA and TrkB in the subventricular zone and in the hippocampus. *Behavioural brain research.* 2004;157(2):351-362.

Fissum K, Liang M, Anderson B, Aniol K, Auerbach L, Baker F, Frullani S, Garibaldi F, Urciuoli GM. Dynamics of the quasielastic 16O(e,e'p) reaction at Q(2) 0.8 (GeV/c)(2). *Physical review. C: Nuclear physics.* 2004;034606/1-034606/30.

FitzSimons D, Francois G, Bonanni P, Mele A, Zanetti AR, Stroffolini T, Crovari P, Van Damme P. Prevention of viral hepatitis in Italy. *Vaccine.* 2004;22(29-30):4092-4096.

Floridia G, Grilli G, Salvatore M, Pescucci C, Moore PS, Scarpa A, Taruscio D. Chromosomal alterations detected by comparative genomic hybridization in nonfunctioning endocrine pancreatic tumors. *Cancer genetics and cytogenetics.* 2004;156(1):23-30.

Floridia M, Bucciardini R, Fragola V, Galluzzo CM, Giannini G, Pirillo MF, Amici R, Andreotti M, Ricciardulli D, Tomino C, Vella S. Risk factors and occurrence of rash in HIV-positive patients not receiving nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor: data from a randomized study evaluating use of protease inhibitors in nucleoside-experienced patients with very low CD4 levels (<50 cells/microL). *HIV Medicine.* 2004;5(1):1-10.

Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America.* 2004;101(17):6659-6663.

Fontana L. Alimentazione e longevità. Meno calorie per vivere più sani e più a lungo. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(7-8):28-31.

Forte G, Bocca B, Senofonte O, Petrucci F, Brusa L, Stanzione P, Zannino S, Violante N, Alimonti A, Sancesario G. Trace and major elements in whole blood, serum, cerebrospinal fluid and urine of patients with Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission.* 2004;111(8):1031-1040.

Fragale A, Tartaglia M, Wu J, Gelb BD. Noonan syndrome-associated SHP-2/PTPN11 mutants cause EGF-dependent prolonged GAB1 binding and sustained ERK2/MAPK1 activation. *Human mutation.* 2004;23(3):267-277.

Francia N, Santucci D, Aloe L, Alleva E. Neurobehavioral coping to altered gravity: endogenous responses of neurothrophins. *Progress in brain research.* 2004;146:185-194.

Francia N, Santucci D, Chiarotti F, Alleva E. Cognitive and emotional alterations in periadolescent mice exposed to 2 g hypergravity field. *Physiology & behavior.* 2004;83(3):383-394.

Franciosa G, Floridi F, Maugliani A, Aureli P. Differentiation of the gene clusters encoding botulinum neurotoxin type A complexes in Clostridium botulinum type A, Ab, and A(B) strains. *Applied and environmental microbiology.* 2004;70(12):7192-7199.

Franciosa G, Pourshaban M, De Luca A, Buccino A, Dallapiccola B, Aureli P. Identification of type A, B, E and F botulinum neurotoxin genes and of botulinum neurotoxigenic clostridia by denaturing high-performance liquid chromatography. *Applied and environmental microbiology.* 2004;70(7):4170-4176.

Francolini I, Guaglianone E, Piozzi A, Norris P, Stoodley P, Donelli G. L'acido usnico inibisce la formazione di biofilm in S. Aureus e interferisce con i fenomeni di quorum sensing in P. Aeruginosa [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2004;6(1):81.

Francolini I, Norris P, Piozzi A, Donelli G, Stoodley P. Usnic acid, a natural antimicrobial agent able to inhibit bacterial biofilm formation on polymer surfaces. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2004;48(11):4360-4365.

Franconi F, Diana G, Fortuna A, Galietta G, Trombetta G, Valentini G, Seghieri G, Loizzo A. Taurine administration during lactation modifies hippocampal CA1 neurotransmission and behavioural programming in adult male mice. *Brain research bulletin.* 2004;63(6):491-497.

Frank C, Giammarioli AM, Pepponi R, Fiorentini C, Rufini S. Cholesterol pertubing agents inhibit NMDA-dependent calcium influx in rat hippocampal primary culture. *FEBS letters.* 2004;566(1-3):25-29.

Franzese O, Comandini A, Adamo R, Sgadari C, Ensoli B, Bonmassar E. HIV-Tat down-regulates telomerase activity in the nucleus of human CD4+ T cells [letter]. *Cell death and differentiation.* 2004;11(7):782-784.

Frullani S, Garibaldi F, Urciuoli GM. The Q2 dependance of nuclear transparency for exclusive p° production. *Physical review letters.* 2004.

Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, Yang Z, Exley M, Kitani A, Blumberg RS, Mannon P, Strober W. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *Journal of clinical investigation.* 2004;113(10):1490-1497.

Gabbianelli R, D'Orazio Melania M, Pacello F, O'Neil P, Nicolini L, Rotilio G, Battistoni A. Distinctive functional features in prokaryotic and eukaryotic Cu,Zn superoxide dismutases. *Biological chemistry.* 2004;385(8):749-754.

Gabbianelli R, Signoretti C, Marta I, Battistoni A, Nicolini L. Vibrio cholerae periplasmic superoxide dismutase: isolation of the gene and overexpression of the protein. *Journal of biotechnology.* 2004;109(1-2):123-130.

Gabriele L, Borghi P, Rozera C, Sestili P, Andreotti M, Guarini A, Montefusco E, Foà R, Belardelli F. IFN-alfa promotes the rapid differentiation of monocytes from patients with chronic myeloid leukemia into activated dendritic cells tuned to undergo full maturation after LPS treatment. *Blood.* 2004;103(3):980-987.

Gabriele L, Fragale A, Borghi P, Sestili P, Stellacci E, Venditti M, Belardelli F, Battistini A. IRF-1 affects the development and maturation of DCs toward a tolerogenic-polarized phenotype [abstract]. *Clinical and investigative medicine-Medecine clinique et experimentale.* 2004;27(4):75c.

Gabusi E, Corti B, D'Errico A, Ridolfi L, Ercolani G, Venettoni S, Nanni Costa A, Grigioni W. Molecular monitoring of organ recipients from cancer-affected donors by detection of circulating tumor cells. *Transplantation proceedings.* 2004;36(5):1344-1347.

Gabutti G, Guido M, Quattrocchi M, Zizza A, De Donno A, Gasparini R, Donatelli I, Prato R, Germinario C, Crovari P. Surveillance of influenza in Apulia, Italy, 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002 and 2002-2003 seasons. *Medicine et maladies infectieuses.* 2004;34(10):469-476.

Gagliardi MC, Teloni R, Mariotti S, Iona E, Pardini M, Fattorini L, Orefici G, Nisini R. Bacillus Calmette-Guérin shares with virulent Mycobacterium tuberculosis the capacity to subvert monocyte differentiation into dendritic cell: implication for its efficacy as a vaccine preventing tuberculosis. *Vaccine.* 2004;22(29-30):3848-3857.

Galietta G, Capasso A, Fabi F, Del Basso P, Guarino I, Spampinato S, Loizzo A. Chronic neonatal mild stress induces long lasting alterations on peripheral nervous system programming in mice [abstract]. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2004;760-761.

Galli MC, Carè A, Cianfriglia M, Crescenzi M, Dogliotti E, Federico M, Testa U. Linee guida sulla sperimentazione clinica di fase I con medicinali sperimentali per terapia genica somatica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(7-8):15-27.

Gallus S, Pacifici R, Colombo P, Scarpino V, Zuccaro P, Bosetti C, Apolone G, La Vecchia C. Smoking in Italy 2003, with a focus on the young. *Tumori.* 2004;90(2):171-174.

Gamble RH, Pozio E, Bruschi F, Nockler K, Kapel CM, Gajadhar A. International commission on Trichinellosis: recommendations on the use of serological tests for the detection of Trichinella infection in animals and man. *Parasite.* 2004;11(1):3-13.

Garaci E. L'attività formativa e convegnistica dell'Istituto Superiore di Sanità [editorial]. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(3 Suppl 1):3.

Garaci E. L'Istituto Superiore di Sanità nel VI Programma Quadro dell'Unione Europea [editorial]. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(4):3.

Garcia Algar O, Pichini S, Basagana X, Puig C, Vall O, Torrens J, Harris J, Sunyer J, Cullinan P. Concentrations and determinants of NO2 in homes of Ashford, United Kingdom and Barcelona and Menorca, Spain. *Indoor air.* 2004;14(4):298-304.

Garibaldi F, Cisbani E, Cusanno F, Colilli S, Fratoni R, Giuliani F, Gricia M, Iodice M, Lucentini M, Santavenere F, Urciuoli GM, De Cataldo G, De Leo R, Lagamba L, Marrone S, Nappi E, Coluzza C, Peskov V, Pani R, Pellegrini R, Cinti MN. A PET scanner employing CsI films as photocathode. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators sp.* 2004;525(1-2):263-267.

Garulli B, Kawaoka Y, Castrucci MR. Mucosal and systemic immune responses to a human immunodeficiency virus type 1epitope induced upon vaginal infection with a recombinant influenza A virus. *Journal of virology.* 2004;78(2):1020-1025.

Gasparini M, Caldora G, Fabrizio E, Di Rezze S, Vanacore N, Meco G. Parkinson's disease and pesticide exposure: does a selective cognitive profile exist? [abstract]. *Movement disorders.* 2004;19(Suppl 9):S411.

Gasser RB, Hu M, Abs El-Osta YG, Zarlenga D, Pozio E. Nonisotopic single-strand conformation polymorphism analysis of sequence variability in ribosomal DNA expansion segments within the genus Trichinella (Nematoda: Adenophorea). *Electrophoresis.* 2004;25(20):3357-3364.

Gatta G, Capocaccia R, Berrino F, Ruzza MR, Contiero P, EUROPREVAL Working Group. Colon cancer prevalence and estimation of differing care needs of colon cancer patient. *Annals of oncology.* 2004;15(7):1136-1142.

Gavioli R, Gallerani E, Fortini C, Fabris M, Bottoni A, Canella A, Bonaccorsi A, Marastoni M, Micheletti F, Cafaro A, Rimessi P, Caputo A, Ensoli B. HIV-1 Tat protein modulates the generation of cytotoxic T cell epitopes by modifying proteasome composition and enzymatic activity. *Journal of immunology.* 2004;173(6):3838-3843.

Gemma S, Testai E, Chieco P, Vittozzi L. Bioactivation, toxicokinetics and acute effects of chloroform in Fisher 344 and Osborne Mendel male rats. *Journal of applied toxicology.* 2004;24(3):203-210.

Genovese D, Dettori S, Argentini C, Kondili LA, La Sorsa V, Tisone G, Angelico M, Rapicetta M. Molecular characterisation of SENV and TTV infections in hepatopathic liver-transplant patients. *Archives of virology.* 2004;149(7):1423-1433.

Gentili S, Cornetta M, Macchia T. Rapid screening procedure based on headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry for the detection of many recreational drugs in hair. *Journal of chromatography B. Analytical technologies in the biomedical and life sciences.* 2004;801(2):289-296.

Ghinassi B, Centurione L, Zingariello M, Migliaccio G, Lorenzini RN, Bianchi L, Pancrazzi A, Paoletti F, Vannucchi AM, Migliaccio AR, Rana RA. Thrombopoietin regulates proliferation and maturation of murine mast cells [abstract]. *Italian journal of anatomy and embryology.* 2004;109(Suppl 1):269.

Giammarioli S, Filesi C, Vitale B, Cantagallo A, Dragoni F, Sanzini E. Effect of high intakes of fruit and vegetables on redox status in type 2 onset diabetes: a pilot study. *International journal for vitamin and nutrition research.* 2004;74(5):313-320.

Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, Cesana G, Ferrario M, Panico S, Pilotto L, Sega R, Vanuzzo D, Gruppo di ricerca del progetto CUORE. La carta del rischio cardiovascolare globale. *Italian heart journal. Supplement.* 2004;5(3):177-185.

Giampaoli S, Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M. Il progetto CUORE scopre le sue carte. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto. *Bollettino d'informazione sui farmaci.* 2004;11(2):57-63.

Giampaoli S, Panico S, Vanuzzo D. Prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari. *Bollettino d'informazione sui farmaci.* 2004;11(1):19-23.

Gigantesco A, Bertoldi S, Mosna S, Mirabella F, Morosini P. Gruppi di automutuoaiuto: la valutazione dei benefici dal punto di vista dei partecipanti. *Giornale italiano di psichiatria.* 2004;39(6).

Gigantesco A, Mirabella F, Bonaviri G, Morosini P. Il benessere psicologico in popolazioni del settore sanitario. *Giornale Italiano di psicopatologia.* 2004;10:315-321.

Girmenia C, Martino P, De Bernardis B, Boccanera M, Cassone A. Lack of circulating Candida mannoprotein antigen in patients with focal hepatosplenic candidiasis. *Journal of medical microbiology.* 2004;53(Pt.2):103-106.

Giubilei F, Marchione F, Forte G, Bocca B, Sepe-Monti M, Bomboi G, Alimonti A. Trace and major elements in whole blood and serum of patients with Alzheimer's disease [abstract]. *Neurobiology of aging.* 2004;25(Suppl 2):S353.

Giuliani A, Zbilut JP, Conti F, Manetti C, Miccheli A. Invariant features of metabolic network: a data analysis application on scaling properties of biochemical pathways. *Physica A-Statistical mechanics and its applications.* 2004;337(1-2):157-170.

Giuliani M, Suligoi B, Italian STI Surveillance Working Group. Differences between nonnational and indigenous patients with sexually transmitted infections in Italy and insight into the control of sexually transmitted infections. *Sexually transmitted diseases.* 2004;31(2):79-84.

Giustini M. Commento a: Percezione del rischio degli incidenti stradali in un campione di utenti dei servizi di igiene pubblica del Trentino. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(11):iv.

Giustini M. Valutazione degli effetti delle nuove norme del codice della strada. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(7-8):iii-iv.

Goletti D, Carrara S, Vincenti D, Giacomini E, Fattorini L, Garbuglia AR, Capobianchi MR, Alonzi T, Fimia GM, Federico M, Poli G, Coccia EM. Inhibition of HIV-1 replication in monocyte-derived macrophages by Mycobacterium tuberculosis. *Journal of infectious diseases.* 2004;189(4):624-633.

Gomez Miguel MJ, Saieva C, Masala G, Topa S, Zanna S, Luzzi I, Dogliotti E, Palli D. Interleukin 1 gene cluster polymorphisms and risk of gastric cancer [abstract]. *I supplementi di Tumori.* 2004;3(1):164.

Gomez Morales MA, Mele R, Ludovisi A, Bruschi F, Tosini F, Riganò R, Pozio E. Cryptosporidium parvum-specific CD4 TH1 cells from sensitized donors responding to both fractionated and recombinant antigenic proteins. *Infection and immunity.* 2004;72(3):1306-1310.

Gomez Munoz TM, Canals-Caballero A, Almeria S, Pasquali P, Zarlenga D, Gasbarre LC. Inhibition of bovine T lymphocyte responses by extracts of the stomach worm Ostertagia ostertagi. *Veterinary parasitology.* 2004;120(3):199-214.

Gonzalez M, Regine V, Piccinini V, Vulcano F, Giampaolo A, Hassan HJ. Estimated risk of HIV and HCV transfusion-transmitted in Italy [abstract]. *Transfusion.* 2004;44(Suppl):88A-89A.

Gonzalez M, Regine V, Piccinini V, Vulcano F, Hassan HJ. Incidence of transfusion transmitted viral infections in Italy [abstract]. *Vox sanguinis.* 2004;87(Suppl 3):S17-S92.

Grande S, Bortolin E, Calicchia A, Carosi A, De Angelis C, Onori S. Utilizzo di dosimetri commerciali ad alanina e a termoluminescenza negli interconfronti dosimetrici fra centri italiani di radioterapia [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(2):56.

Grandolfo M. Commento a: Analisi sulle disuguaglianze di accesso alle cure prenatali delle partorienti nell'azienda sanitaria di Cesena nel 2002. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(11):ii-iii.

Grandolfo M. Ruolo dei consultori familiari nella tutela della salute nel contesto delle raccomandazioni nazionali. *Rivista di ginecologia consultoriale.* 2004;16(Suppl 1):37-40.

Grandolfo M. Stato attuale delle conoscenze sugli effetti biologici e sanitari dei campi elettromagnetici [proceedings]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(1).

Granucci F, Zanoni I, Pavelka N, van Dommelen SL, Andoniou CE, Belardelli F, Degli Esposti MA, Ricciardi-Castagnoli P. A contribution of mouse dendritic cell-derived IL-2 for NK cell activation. *Journal of experimental medicine.* 2004;200(3):287-295.

Grasso R, Ivanenko YP, Zago M, Molinari M, Scivoletto G, Castellano V, Macellari V, Lacquaniti F. Distributed plasticity of locomotor pattern generators in spinal cord injured patients. *Brain.* 2004;127(Pt 5):1019-1034.

Greco A, Minghetti L, Puopolo M, Cannoni S, Romano S, Pozzilli C, Levi G. Cerebrospinal fluid isoprostanes are not related inflammatory activity in relapsing-remitting multiple sclerosis [abstract]. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids.* 2004;71(1):68-69.

Greco A, Minghetti L, Puopolo M, Cannoni S, Romano S, Pozzilli C, Levi G. Cerebrospinal fluid isoprostanes are not related to inflammatory activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences.* 2004;224(1-2):23-27.

Greco A, Minghetti L. Isoprostanes as biomarkers and mediators of oxidative injury in infant and adult central nervous system diseases. *Current Neurovascular Research.* 2004;1(4):341-354.

Greco C, Vona R, Cosimelli M, Matarrese P, Straface E, Scordati P, Giannarelli D, Casale V, Assisi D, Mottolese M, Moles A, Malorni W. Cell surface overexpression of galectin-3 and the presence of its ligand 90k in the blood plasma as determinants in colon neoplastic lesions. *Glycobiology.* 2004;14(9):783-792.

Greco D, Petrini C. Alcuni aspetti di etica in sanità pubblica. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(3):363-371.

Grelli S, D'Ettorre G, Lauria F, Montella F, Di Traglia L, Lichtner M, Vullo V, Favalli C, Vella S, Macchi B, Mastino A. Inverse correlation between CD8+ lymphocyte apoptosis and CD4+ cell counts during potent antiretroviral therapy in HIV patients. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2004;53(3):494-500.

Grigioni M, Daniele C, Morbiducci U, D'Avenio G, Di Benedetto G, Barbaro V. Morphological analysis of in vivo velocity in the alteration of the vasomotor tone: two case studies. *International journal of artificial organs.* 2004;27(10):868-881.

Grigioni M, Daniele C, Morbiducci U, D'Avenio G, Di Benedetto G, Barbaro V. The power law mathematical model for blood damage prediction: analytical developments and physical inconsistencies. *Artificial organs.* 2004;28(5):467-475.

Grigioni M, Daniele C, Morbiducci U, Del Gaudio C, D'Avenio G, Balducci A, Barbaro V. Proposal for a quantitative description of blood spiral flow in medical devices. *International journal of artificial organs.* 2004;27(3):231-242.

Gruppo di coordinamento interregionale sulle malattie infettive e vaccinazioni. Aggiornamento sul piano nazionale del morbillo e della rosolia congenita. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(9):i-iii.
(tra i partecipanti: Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S)

Gruppo di coordinamento interregionale sulle malattie infettive e vaccinazioni. Indagine sulle attività vaccinali contro il morbillo nelle regioni italiane. *Annali di igiene, medicina preventiva e di comunità.* 2004;16(3):421-428.
(tra i partecipanti: Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S)

Gruppo di coordinamento interregionale sulle malattie infettive e vaccinazioni. Stato di avanzamento del piano nazionale per il morbillo e la rosolia congenita. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(2):iii-iv.
(tra i partecipanti: Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S)

Guarino I, Loizzo S, Lopez L, Fadda A, Loizzo A. A chronic implant to record electroretinogram, visual evoked potentials and oscillatory potentials in awake, freely moving rats for pharmacological studies. *Neural plasticity.* 2004;11(3-4):241-250.

Gucci PMB, Coccia AM, Borrello P. Determinazione della contaminazione microbica delle superfici e del bioaerosol emesso dai contenitori per la raccolta differenziata dei rifiuti - parte II. *Igiene moderna.* 2004;121:201-227.

Guidoni L, Simone G, Petrini C, Barone F, Mazzei M, Meneguz A. Radiazioni e studi clinici: problemi etici [proceedings]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(1).

Guidoni L. Etica e sperimentazione: nuovi farmaci e radioterapia [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(2):59.

Guidoni L. Problematiche etiche in un'istituzione scientifica. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(3):309-315.

Guidotti M, Porretta GC, Raggi A, Salvatore G, Zanasi F. Analisi multielementare in ICP-MS di estratti di parti di piante cosmetiche. Nota 1. Studio preliminare sugli estratti glicolici. *Rivista italiana delle sostanze grasse.* 2004;81(Mag-Giu):178-184.

Guidotti M, Porretta GC, Raggi A, Salvatore G, Zanasi F. Analisi multielementare in ICP-MS di estratti di parti di piante cosmetiche. Nota 2. Studio comparato sulle droghe vegetali e relativi estratti glicolici. *Rivista italiana delle sostanze grasse.* 2004;81(Lug-Ago):248-255.

Harris JR, Willemsen G, Kaprio J, Kyvik KO, Pedersen NL, Petrini C, Cirrincione R. Double troubles: examples of special ethic issues in twin studies [abstract]. *Twin research.* 2004;7(4):352.

Hassan HJ. Towards haemovigilance [editorial]. *Blood transfusion.* 2004;2:155-159.
HERMES Collaboration. Nuclear polarization of molecular hydrogen recombined on a non-metallic surface. *European Physical Journal D.* 2004;29(1):21-26.

Hoorfar J, Cook N, Malorny B, Wagner M, De Medici D, Abdulmawjood A, Fach P. Diagnostic PCR: making internal amplification control mandatory [letter]. *Journal of applied microbiology.* 2004;96(2):221-222.

Hufnagel M, Koch S, Creti R, Baldassarri L, Huebner J. A putative sugar-binding transcriptional regulator in a novel gene locus in Enterococcus faecalis contributes to biofilm formation and prolonged bacteremia in mice. *Journal of infectious diseases.* 2004;189(3):420-430.

Iacobini C, Menini S, Oddi G, Ricci C, Amadio L, Pricci F, Olivieri A, Sorcini M, Di Mario U, Pesce C, Pugliese G. Galectin-3/AGE-receptor 3 knockout mice show accelerated AGE-induced glomerular injury: evidence for a protective role of galectin-3 as an AGE receptor. *FASEB journal.* 2004;18(14):1773-5.

Iavicoli I, Bocca B, Petrucci F, Senofonte O, Carelli G, Alimonti A, Caroli S. Biomonitoring of traffic police officers exposed to airborne platinum. *Occupational and environmental medicine.* 2004;61(7):636-639.

Gruppo di lavoro *ad hoc* su infezioni da HAV in Campania. Indagine di un'estesa epidemia di epatite virale A (HAV) in Campania, gennaio-giugno 2004. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(6):iii-iv.
(tra i partecipanti: Pontrelli G, Massari M, Pastore Celentano L, Rossi F, Cawthorne A, Salmaso S, Boccia D, Di Renzi M, Rapicetta M, Croci L)

Iori A, Grazioli D, Gentile E, Marano G, Salvatore G. Acaricidal and repellent properties of tea tree (Melaleuca alternifolia) oil against nymphs of Ixodes ricinus [abstract]. *Parassitologia.* 2004;46(Suppl 1):88.

Kim SJ, Espinal MA, Abe C, Bai GH, Boulahbal F, Fattorini L, Gilpin C, Hoffner S, Kam KM, Martin-Casabona N, Rigouts L, Vincent V. Is second-line anti-tuberculosis drug susceptibility testing reliable? [letter]. *International journal of tuberculosis and lung disease.* 2004;8(9):1157-1158.

Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, Mohammed BS. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *New England journal of medicine.* 2004;350(25):2549-2557.

Kodra Y, Colitti S, Perra A, Bella A, Bellomo AR. Comportamenti a rischio e malessere sociale: i risultati dell'indagine tra gli studenti delle scuole medie superiori di Ostia, Roma. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(6):i-ii.

Kratz CP, Niemeyer CM, Gelb BD, Tartaglia M, Loh ML. PTPN11 mutational spectrum in juvenile myelomonocytic leukemia and noonan syndrome [abstract]. *Blood.* 2004;104(11):932a.

La Rosa G, Muscillo M, Sali M, De Carolis E, Cordioli P, Tollis M. Studio delle somiglianze genetiche tra enterovirus umani e suini [abstract]. *Microbiologia medica.* 2004;19(2):246.

La Torre F, Cirilli R, Costi R, Di Santo R, Ferretti R, Gallinella B, Salerno A, Zanitti L. Enantiomers of new synthetic pyrrolylphenylethanoneamine mono-amino oxidasi inhibitor compounds: analytical and semipreparative HPLC separations, and chiroptical properties. *Chromatographia.* 2004;60(3-4):171-178.

Lagorio S, Forastiere F, Pistelli R, Iavarone I, Ostro B, Michelozzi P, Fano V. Air pollution and lung function among susceptible adult subjects: a panel study [abstract]. *Epidemiology.* 2004;15(4):S45-S46.

Lande R, Ambrosini E, Giacomini E, Remoli ME, Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Coccia EM, Aloisi F. Astrocyte production of chemokines that regulate migration of immature dendritic cells [abstract]. *Journal of neuroimmunology.* 2004;154(1-2):70.

Lande R, Giacomini E, Serafini B, Rosicarelli B, Sebastiani GD, Minisola G, Tarantino U, Riccieri V, Valesini G, Coccia EM. Characterization and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in synovial fluid and tissue of patients with chronic inflammatory arthritis. *Journal of immunology.* 2004;173(4):2815-24.

Langner I, Blettner M, Gundestrup M, Storm H, Aspholm R, Auvinen A, Pukkala E, Hammer GP, Zeeb H, Hrafnkelsson J, Rafnsson V, Tulinius H, De Angelis G, Verdecchia A, Haldorsen T, Tveten U, Eliasch H, Hammar N, Linnersjo A. Cosmic radiation and cancer mortality among airline pilots: results from a European cohort study (ESCAPE). *Radiation and environmental biophysics.* 2004;42(4):247-256.

Latronico M, Costinean S, Lavitrano M, Peschle C, Condorelli G. Regulation of cell size and contractile function by AKT in cardiomyocytes. *Annals of the New York academy of sciences.* 2004;1015:250-260.

Lattanzi A. Salutando Donato Greco. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(5):i.

Lauria L, Saporito M. Confronto della mortalità feto-neonatale in Lombardia e Campania. *Epidemiologia e prevenzione.* 2004;28(4-5):217-224.

Laveissière G, Todor L, Degrande N, Jaminion S, Jutier C, Di Salvo R, Frullani S, Garibaldi F, Urciuoli GM. Measurement of the generalized polarizabilities of the proton in virtual compton scattering at Q2=0.92 and 1.76 GeV2. *Physical review letters.* 2004;93(12):122001/1-122001/5.

Laviola G, Adriani W, Rea M, Aloe L, Alleva E. Social withdrawal, neophobia, and stereotyped behavior in developing rats exposed to neonatal asphyxia. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;175(2):196-205.

Laviola G, Rea M, Morley Fletcher S, Di Carlo S, Bacosi A, De Simone R, Bertini M, Pacifici R. Beneficial effects of enriched environment on adolescent rats from stressed pregnancies. *European journal of neuroscience.* 2004;20(6):1655-1664.

Lazo T, Frullani S. The regulatory application of authorisation in radiological protection. *NEA news.* 2004;22(1):24-27.

le Guyader FS, Schultz AC, Haugarreau L, Croci L, Maunula L, Duizer E, Lodder-Verschoor F, von Bonsdorff C, Suffredini E, van der Poel WM, Reymundo R, Koopmans M. Round-robin comparison of methods for the detection of human enteric viruses in lettuce. *Journal of food protection.* 2004;67(10):2315-2319.

Leclerc MC, Durand P, Gauthier C, Patot S, Billotte N, Menegon M, Severini C, Ayala F, Renaud F. Meager genetic variability of the human malaria agent plasmodium vivax. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2004;101(40):14455-14460.

Leclerc MC, Menegon M, Cligny A, Noyer JL, Mammadov S, Aliyev N, Gasimov E, Majori G, Severini C. Genetic diversity of Plasmodium vivax isolates from Azerbaijan [abstract]. *Malaria Journal.* 2004;3(1):40.

Leonetti C, Scarsella M, Semple CS, Molinari A, D'Angelo C, Stoppacciaro A, Biroccio A, Nava E. In vivo administration of liposomal vincristine sensitizes drug-resistant human solid tumors. *International journal of cancer.* 2004;110(5):767-774.

Lesniewska BA, Godlewska-Zylkiewicz B, Bocca B, Caimi SM, Caroli S, Hulanicki A. Platinum, palladium and rhodium content in road dust, tunnel dust and common grass in Bialystok area (Poland). A pilot study. *Science of the total environment.* 2004;321(1-3):93-104.

Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, Chiarotti F, Carducci C, Levi G, Antonozzi I. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *Journal of inherited metabolic disease.* 2004;27(2):115-125.

Ligios C, Viglietti A, Carta P, Dexter G, Agrimi U, Simmons M. Clinicopathological findings in sheep from Sardinia showing neurological signs of disease. *Veterinary record.* 2004;154(12):365-370.

Longhi C, Conte MP, Penta M, Cossu A, Antonini G, Superti F, Seganti L. Lactoferricin influences early events of Listeria monocytogenes infection in THP-1 human macrophages. *Journal of medical microbiology.* 2004;53(Pt. 2):87-91.

Longhi C, Zamboni I, Conte MP, Ranaldi S, Tinari A, Superti F, Valenti P, Seganti L. Effetto della lattoferricina B, un peptide derivato dalla lattoferrina bovina sul destino di macrofagi umani infettati con Listeria monocytogenes [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2004;6(1):90.

Lopalco P, Malfait P, Menniti Ippolito F, Prato R, Germinario C, Chironna M, Quarto M, Salmaso S. Determinants of acquiring hepatitis A virus disease in a large Italian region in endemic and epidemic period. *Journal of viral hepatitis.* 2004;12(3):315-321.

Lowndes C, Fenton K. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sexually transmitted infections.* 2004;80(4):255-263.

Lowndes C, Fenton K. Surveillance systems for STIs in the European Union: facing a changing epidemiology. *Sexually transmitted infections.* 2004;80(4):264-271.

Lozupone F, Lugini L, Matarrese P, Luciani F, Federici C, Iessi E, Margutti P, Stassi G, Malorni W, Fais S. Identification and relevance of the CD95-binding domain in the N-terminal region of Ezrin. *Journal of biological chemistry.* 2004;279(10):9199-9207.

Lozupone F, Pende D, Burgio VL, Castelli C, Spada M, Venditti M, Luciani F, Lugini L, Federici C, Ramoni C, Rivoltini L, Parmiani G, Belardelli F, Rivera P, Marcenaro S, Moretta L, Fais S. Effect of human natural killer and gammadelta T cells on the growth of human autologous melanoma xenografts in SCID mice. *Cancer research.* 2004;64(1):378-385.

Lucchetti D, Fabrizi L, Guandalini E, Podestà E, Marvasi L, Zaghini A, Coni E. Long depletion time of enrofloxacin in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2004;48(10):3912-39177.

Luciani F, Matarrese P, Giammarioli AM, Lugini L, Lozupone F, Federici C, Iessi E, Malorni W, Fais S. CD95/phosphorylated ezrin association underlies HIV-1 GP120/IL-2 induced susceptibility to CD95(APO-1/Fas)-mediated apoptosis of human resting CD4+T-lymphocytes. *Cell death and differentiation.* 2004;11(5):574-582.

Luciani F, Spada M, De Milito A, Molinari A, Rivoltini L, Montinaro A, Marra M, Lugini L, Logozzi M, Lozupone F, Federici C, Iessi E, Parmiani G, Arancia G, Belardelli F, Fais S. Effect of proton pump inhibitor pretreatment on resistance of solid tumors to cytotoxic drugs. *Journal of the National Cancer Institute.* 2004;96(22):1702-1713.

Macchia T. Donna e dipendenza crociata. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(1):35-40.

Macrì A, Andreoli C, Mantovani A, Maranghi F, Ruggeri FM. Problemi emergenti in sicurezza alimentare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(5):3-7.

Macrì S, Laviola G. Single episode of maternal deprivation and adult depressive profile in mice: interaction with cannabinoid exposure during adolescence. *Behavioural brain research.* 2004;154(1):231-238.

Madeddu P, Emanueli C, Pelosi E, Salis MB, Cerio AM, Bonanno G, Patti M, Stassi G, Condorelli G, Peschle C. Transplantation of low dose CD34+KDR+ cells promotes vascular and muscular regeneration in ischemic limbs. *FASEB journal.* 2004;18(14):1737-1739.

Madia F, Giordano G, Fattori V, Vitalone A, Branchi I, Capone F, Costa LG. Differential in vitro neurotoxicity of the flame retardant PBDE-99 and of the PCB Aroclor 1254 in human astrocytoma cells. *Toxicology letters.* 2004;154(1-2):11-21.

Maffeo A, Bellomi F, Solimeo I, Bambacioni F, Scagnolari C, De Pisa F, Dupuis ML, Cianfriglia M, Antonelli G, Turriziani O. P-glycoprotein expression affects the intracellular concentration and antiviral activity of the protease inhibitor saquinavir in a T cell line. *New microbiologica.* 2004;27(2 Suppl 1):119-126.

Maggi C, Massari M, Paolelli A, Messineo D, Potente G, Anaveri G. Valutazione del ruolo della risonanza magnetica mammaria nella pratica clinica. *Policlinico. Sezione pratica.* 2004;111:27-33.

Maggini M, Raschetti R, Traversa G, Bianchi C, Caffari B, Da Cas R, Panei P. The cerivastatin withdrawal crisis: a "post-mortem" analysis. *Health Policy.* 2004;69(2):151-157.

Maggiorella MT, Baroncelli S, Michelini Z, Fanales BE, Moretti S, Sernicola L, Cara A, Negri D, Buttò S, Fiorelli V, Tripiciano A, Scoglio A, Caputo A, Borsetti A, Ridolfi B, Bona R, Haaft Pt, Macchia I, Leone P, Pavone Cossut MR, Nappi F, Ciccozzi M, Heeney J, Titti F, Cafaro A, Ensoli B. Long-term protection against SHIV89.6P replication in HIV-1 Tat vaccinated cynomolgus monkeys. *Vaccine.* 2004;22(25-26):3258-3269.

Magliozzi R, Columba Cabezas S, Serafini B, Aloisi F. Intracerebral expression of CXCL13 and BAFF is accompanied by formation of lymphoid follicle-like structures in the meninges of mice with relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of neuroimmunology.* 2004;148(1-2):11-23.

Mai A, Massa S, Di Noia A, Jelicic K, Alfani E, Di Rico C, Di Baldassarre A, Migliaccio AR, Migliaccio G. Aroyl-pyrroyl-hydroxy-amides (APHAs), a novel family of synthetic histone deacetylases inhibitors, are potent inducers of human g-globin gene expression [abstract]. *Blood.* 2004;104(11):344a.

Majori M, Bedini R, Altamura C, Filippini P, Caiazza S. Mechanical and ultrastructural evaluation of quartz post-endodontic reconstructions. *Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics.* 2004;2:156-161.

Majori M, Bedini R, Filippini P, Altamura C, Caiazza S. SEM evaluation of canal walls after Nd: YAG laser removal of gutta-percha. *Journal of oral laser applications.* 2004;4(4):249-255.

Malorni W, Bari M, Straface E, Battista N, Matarrese P. Morphological evidence that 2-arachidonoylglycerol is a true agonist of human platelets [letter]. *Thrombosis and haemostasis.* 2004;92(5):1159-1161.

Malorny B, Cook N, D'Agostino M, De Medici D, Croci L, Abdulmawjood A, Fach P, Karpiskova R, Aymerich T, Kwaitek K, Kuchta T, Hoorfar J. Multicenter validation of PCR-based method for detection of Salmonella in chicken and pig samples. *Journal of AOAC International.* 2004;87(4):861-866.

Mancinelli R, Guiducci MS. La donna e l'alcol: vulnerabilità biologica? *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(1):19-23.

Mancini C, Pisani G, Azzi A, Zerbini ML, Gentili G, Bisso GM. Inter-laboratory comparison of qualitative and quantitative detection of hepatitis C (HCV) virus RNA in diagnostic virology: a multicentre study (MS) in Italy. *Journal of clinical virology.* 2004;30(4):313-319.

Manganelli R, Fattorini L, Tan D, Iona E, Orefici G, Altavilla G. The extra cytoplasmic function sigma factor sigma(E) is essential for Mycobacterium tuberculosis virulence in mice. *Infection and immunity.* 2004;72(5):3038-3042.

Manna L, Valvo L. Development and validation of a fast reversed-phase ion-pairing liquid chromatographic method for simultaneous determination of eight cephalosporin antibiotics in pharmaceutical formulations. *Chromatographia.* 2004;60(11-12):645-649.

Manti G, Bruno M. La cilindrospermopsina. Un esempio di tossina algale di recente diffusione. *Ambiente, risorse, salute.* 2004;99:21-24.

Mantovani A. Esposizione umana a xenobiotici con potenziale attività endocrina. Risultati di un progetto e prospettive. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(1):13-15.

Maranghi F, Mantovani A, Macrì C, Romeo A, Rescia M, Saso L. Long-term effects of acute lonidamine administration on mouse testes: preliminary histological findings [abstract]. *Toxicology and applied pharmacology.* 2004;197:352-353.

Marano G, Vergari A, Catalano L, Gaudi S, Palazzesi S, Musumeci M, Stati T, Ferrari AU. Na+/H+ exchange inhibition attenuates left ventricular remodeling and preserves systolic function in pressure overloaded hearts. *British journal of pharmacology.* 2004;141(3):526-532.

Maras B, Barra D, Schininà EM, Cardini F, Pocchiari M. Prion (PrPres) allotypes profiling: new perspectives from mass spectrometry. *European journal of mass spectrometry.* 2004;10(3):371-382.

Marchetti A, Cecchinelli B, D'Angelo M, D'Orazi G, Crescenzi M, Sacchi A, Soddu S. p53 can inhibit cell proliferation through caspase-mediated cleavage of ERK2/MAPK. *Cell death and differentiation.* 2004;11(6):596-607.

Marchetti M, Trybala E, Superti F, Johansson M, Bergstrom T. Inhibition of herpes simplex virus infection by lactoferrin is dependent on interference with the virus binding to glycosaminoglycans. *Virology.* 2004;318(1):405-413.

Marconi R, Carapelli S, Morgante L, Epifanio A, Vanacore N, Meco G. A simple method to assess oxidative stress in subjects with Parkinson's disease [abstract]. *Movement disorders.* 2004;19(Suppl 9):S237.

Marcucci F, Lefoulon F. Active targeting with particulate drug carries in tumor therapy: fundamentals and recent progress. *Drug discovery today.* 2004;9(5):219-228.

Margutti P, Delunardo F, Sorice M, Valesini G, Alessandri C, Capoano R, Profumo E, Siracusano A, Salvati B, Riganò R, Ortona E. Screening of a HUAEC cDNA library identifies actin as a candidate autoantigen associated with carotid atherosclerosis. *Clinical and experimental immunology.* 2004;137(1):209-215.

Marianelli C, Ciuchini F, Tarantino M, Pasquali P, Adone R. Genetic bases of rifampin resistance phenotype in Brucella spp. *Journal of clinical microbiology.* 2004;42(12):5439-5443.

Mariano A, Mele A, Tosti ME, Parlato A, Gallo G, Ragni P, Zotti C, Lopalco P, Pompa MG, Graziani G, Stroffolini T, SEIEVA collaborating group. Role of beauty treatment in the spread of parenterally transmitted hepatitis viruses in Italy. *Journal of medical virology.* 2004;74(2):216-220.

Mariotti S, Di Bidino R, Francescutti C. La speranza di vita aggiustata per il livello di salute (HALE). *Salute e territorio.* 2004;145:223-229.

Mariotti S, Teloni R, Iona E, Fattorini L, Romagnoli G, Gagliardi MC, Orefici G, Nisini R. Mycobacterium tuberculosis diverts alpha interferon-induced monocyte differentiation from dendritic cells into immunoprivileged macrophage-like host cells. *Infection and immunity.* 2004;72(8):4385-4392.

Mariotti S. Misure riassuntive della salute delle popolazioni. *Salute e territorio.* 2004;145:214-222.

Marsili G, Remoli AL, Sgarbanti M, Battistini A. Role of acetylases and deacetylase inhibitors in IRF-1 mediated HIV-1 long terminal repeat transcription. *Annals of the New York academy of sciences.* 2004;1030:636-643.

Marsili G, Remoli AL, Sgarbanti M, Battistini A. Role of acetylases and deacetylase inhibitors in IRF-1-mediated HIV-1 long terminal repeat transcription. *Annals of the New York academy of sciences.* 2004;1030:636-643.

Martinelli S, Cazzaniga G, Cordeddu V, Iavarone I, Spinelli M, Palmi C, Carta C, Pession A, Aricò M, Masera G, Basso G, Sorcini M, Gelb BD, Biondi A, Tartaglia M. Somatic PTPN11 mutations in childhood acute leukemia [abstract]. *European journal of human genetics.* 2004;12:167.

Martino A, Sacchi A, Sanarico N, Spadaro F, Ramoni C, Ciaramella A, Pucillo LP, Colizzi V, Vendetti S. Dendritic cells derived from BCG-infected precursors induce Th2-like immune response. *Journal of leukocyte biology.* 2004;76(4):827-834.

Masella R, D'Archivio M, Varì R, Scazzocchio B, Leto G, Giovannini C, Santangelo C. OxLDL prevent differentiation of 3T3.L1 preadipocyte inhibiting PPARgamma and enhancing Pref-1 expression [abstract]. *International journal of obesity.* 2004;28(Suppl 1).

Masella R, Varì R, D'Archivio M, Di Benedetto R, Matarrese A, Malorni W, Scazzocchio B, Giovannini C. Extra virgin olive oil biophenols inhibit cell-mediated oxidation of LDL by increasing the mRNA transcription of glutathione-related enzymes. *Journal of nutrition.* 2004;134(4):785-791.

Massari M, Freeman KM, Seccareccia F, Menotti A, Farchi G, Research group of the RIFLE project. An index to measure the association between dietary patterns and coronary heart disease risk factors: findings from two Italian studies. *Preventive medicine.* 2004;39(4):841-847.

Mattia M, Del Giudice P, Caccia B. IMRT optimization: variability of solutions and its radiobiological impact. *Medical physics.* 2004;31(5):1052-1060.

Mattia M, Del Giudice P. Finite-size dynamics of inhibitory and excitatory interacting spiking neurons. *Physical review letters.* 2004;70(5 Pt 1):052903.

Mattioli B, Giordani L, Quaranta MG, Viora M. Effect of indinavir used alone or in double or triple combination with AZT and ddC on human immune functions. *Life sciences.* 2004;74(18):2291-2300.

Mecarelli O, Pulitano P, Vicenzini E, Vanacore N, Accornero N, De Marinis M. Observations on EEG patterns in neurally-mediated syncope: an inspective and quantitative study. *Clinical neurophysiology.* 2004;34(5):203-207.

Meco G, Vanacore N, Bonifati V, Bonuccelli U, De Michele G, De Mari M. Profile and severity of parkinsonian features in atypical parkinsonian disorders (ADP) [abstract]. *Movement disorders.* 2004;19(Suppl 9):S348.

Mele A. SEIEVA 2002. Sorveglianza Epidemiologica dell'Epatite Virale Acuta. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(3):12-13.

Mele R, Gomez Morales MA, Tosini F, Pozio E. Cryptospotidium parvum at different developmental stages modulates host cell apoptosis in vitro. *Infection and immunity.* 2004;72(10):6061-6067.

Mennini F, Di Bidino R, Di Giorgio G, Mariotti S, Maruotti A, Spandonaro F, Palazzo F. Monitoraggio della spesa sanitaria. *Salute e territorio.* 2004;145:230-238.

Menniti Ippolito F, Mazzanti G, Firenzuoli F, Bianchi A, Santuccio C, Raschetti R. Adverse events to herbal preparations: allergic reactions to propolis [abstract]. *Drug safety.* 2004;27(12):947.

Menniti Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, Rossi R, Renna S, Barabino P, Saggiomo G, Vetrano F, Sagliocca L. Extrapyramidal reactions in children treated with metoclopramide. *Italian journal of pediatrics.* 2004;30(1):49-52.

Menniti Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, Vetrano F, Saggiomo G, Menna F, Sagliocca L, Pirozzi N, Cecchetti C, Viviani G, Iori V, Raucci U. Gastroduodenal adverse reactions to drugs in children in Italy [abstract]. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2004;S141.

Merlo D, Cifelli P, Cicconi S, Tancredi V, Avoli M. 4-Aminopyridine-induced epileptogenesis depends on activation of mitogen-activated protein kinase ERK. *Journal of neurochemistry.* 2004;89(3):654-659.

Merlo D, Di Stasi AMM, Bonini P, Mollinari C, Cardinale A, Cozzolino F, Wisden W, Garaci E. DNA repair in post-mitotic neurons: a gene trapping strategy [letter]. *Cell death and differentiation.* 2004;12(3):307-309.

Meusel D, Menne B, Kirch W, Bertollini R. Public health responses to extreme weather and climate events-a brief summary of the WHO meeting on this topic in Bratislava on 9-10 February 2004. *Journal of Public Health.* 2004;12(6):371 - 381.

Michelini Z, Negri D, Baroncelli S, Catone S, Comini A, Maggiorella MT, Sernicola L, Crostarosa F, Belli R, Mancini MG, Farcomeni S, Fagrouch Z, Ciccozzi M, Rovetto C, Liljestrom P, Norley S, Heeney J, Titti F. T-cell-mediated protective efficacy of a systemic vaccine approach in cynomolgus monkeys after SIV mucosal challenge. *Journal of medical primatology.* 2004;33(5-6):251-261.

Migliaccio AR, Centurione L, Di Baldassarre A, Zingariello M, Bosco D, Gatta V, Rana RA, Di Virgilio A, Vannucchi AM. Increased and pathological emperipolesis of neutrophils within megakaryocytes associated with myelofibrosis in GATA-1 Low Mice [abstract]. *Blood.* 2004;104(11):668a.

Migliaccio AR, Martelli F, Panetta B, Alfani E, Migliaccio G, Gatta V, Di Baldassarre A, Pancrazzi A, Bogani C, Paoletti F, Vannucchi AM. Effects of the genetic background on the myelofibrosis induced by the GATA-1low mutation [abstract]. *Blood.* 2004;104(11):668a.

Migliaccio G, Ghinassi B, Centurione L, Zingariello M, Bianchi L, Pancrazzi A, Paoletti F, Vannucchi AM, Rana RA, Nishikawa M, Migliaccio AR. Thrombopoietin regulates proliferation and maturation of murine mast cells [abstract]. *Blood.* 2004;104(11):474a.

Migliaccio G, Testa U, Cometa MF, Fais S, Chistolini P, Bignami M, Agrimi U, Proietti E, Coccia EM. Linee guida sui prodotti per terapia cellulare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(7-8):9-14.

Migliori G, Centis R, Fattorini L, Besozzi G, Saltini C, Scarparo C, Cirillo D, Gori A, Cassone A, Piersimoni C. Mycobacterium tuberculosis complex drug resistance in Italy [letter]. *Emerging infectious diseases.* 2004;10(4):752-753.

Milana MR. La conservazione della qualità degli alimenti confezionati. *De qualitate.* 2004;(Gen):91-92.

Minetti M, Peri L, Pietraforte D, Fogliano V. Apple extracts and no homeostatis. Evidence that apple polyphenols increase no release from human acidified saliva [abstract]. *Free radical biology and medicine.* 2004;37(Suppl 1):S38.

Minghetti L, Ajmone-Cat M, De Berardinis M, De Simone R. Microglial activation in chronic neurodegenerative diseases: roles of apoptotic neurons and chronic stimulation. *Brain research reviews.* 2004;48(2):251-256.

Minghetti L, Bernardo A, Ajmone-Cat M, Gasparini L, Ongini E. The NO-releasing derivatives of flurbiprofen HCT1026 and NCX2216 prevent IL-1beta synthesis but differently affect PPAR-gamma activation and nitration in microglial cells [abstract]. *Neurobiology of aging.* 2004;25(Suppl 2):S538.

Minghetti L, Visentin S, Patrizio M, Franchini L, Ajmone-Cat M, Levi G. Multiple actions of the human immunodeficiency virus type-1 Tat protein on microglial cell functions. *Neurochemical research.* 2004;29(5):965-978.

Minghetti L. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in inflammatory and degenerative brain diseases. *Journal of neuropathology and experimental neurology.* 2004;69(9):901-910.

Minorenti C, Belli M, Esposito G, Maggi A, Sapora O, Simone G, Tabocchini MA. Riparazione delle doppie rotture radioindotte nel DNA di cellule K562: influenza dello stato differenziativo e del frazionamento della dose [proceedings]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(1).

Miraglia M, Berdal K, Brera C, Corbisier P, Holst-Jensen A, Kok E, Marvin H, Shimmel H, Rentsch J, van Rie JP, Zagon J. Detection and traceability of genetically modified organisms in the food production chain. *Food and chemical toxicology.* 2004;42(7):1157-1180.

Miriagou V, Tzouvelekis LS, Villa L, Lebessi E, Vatopoulos A, Carattoli A, Tzelepi E. CMY-13, a novel inducibile cephalosporinase encoded by an Escherichia coli plasmid. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2004;48(8):3172-3174.

Mocroft A, Gatell JM, Reiss P, Ledergerber B, Kirk O, Vella S, Blaxhult A, Phillips AN, Lundgren JD. Causes of death in HIV infection: the key determinant to define the clinical response to anti-HIV therapy. *AIDS.* 2004;18(17):2333-2337.

Molinari A, Colone M, Gentile M, Toccacieli L, Stringaro A, Cianfriglia M, Arancia G. Relationships between resistant phenotype and invasion properties of human melanoma cells [abstract]. *International journal of molecular medicine.* 2004;4(Suppl 1):S55.

Monaco M, Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Pantosti A. Evolution of macrolide resistance in Streptococcus pneumoniae in Italy [abstract]. *Clinical microbiology and infection.* 2004;10(Suppl 3):311.

Monini P, Sgadari C, Toschi E, Barillari G, Ensoli A. Antitumor effects of antiretroviral therapy. *Nature Reviews Cancer.* 2004;4(11):861-875.

Montagna G, Di Biase A, Cappa M, Melone MA, Piantadosi C, Colabianchi D, Patrono C, Attorri L, Cannelli N, Cotrufo R, Salvati S, Santorelli FM. Identification of seven novel mutations in ABCD1 by a DHPLC-based assay in Italian patients with X-linked adrenoleukodystropy. *Human mutation.* 2004;25(2):222-227.

Montagnoli C, Sandini S, Bacci A, Romani L, La Valle R. Immunogenicity and protective effect of recombinant enolase of Candida albicans in a murine model of systemic candidiasis. *Medical mycology.* 2004;42(4):319-324.

Mooij P, Nieuwenhuis G, Knoop CJ, Doms RW, Bogers WM, Haaft Pt, Niphuis H, Koornstra W, Bieler K, Koestler J, Morein B, Cafaro A, Ensoli B, Wagner R, Heeney J. Qualitative T-helper responses to multiple viral antigens correlate with vaccine-induced immunity to simian/human immunodeficiency virus infection. *Journal of virology.* 2004;78(7):3333-3342.

Moore EH, Napolitano M, Avella M, Bejta F, Suckling KE, Bravo E, Botham KM. Protection of chylomicron remnants from oxidation by incorporation of probucol into the particles enhances their uptake by human macrophages and increases lipid accumulation in the cells. *European journal of biochemistry.* 2004;271(12):2417-2427.

Morley Fletcher S, Darnaudery M, Mocaer M, Froger N, Lanfumey L, Laviola G, Casolini P, Tortora P, Marzano L, Hamon M, Maccari S. Chronic treatment with imipramine reverses immobility behaviour, hippocampal corticosteroid receptors and cortical 5-HTlA receptor mRNA in prenatally stressed rats. *Neuropharmacology.* 2004;47(6):841-847.

Morley Fletcher S, Puopolo M, Gentili S, Gerra G, Macchia T, Laviola G. Prenatal stress affects 3,4-methylenedioxymethamphetamine pharmacokinetics and drug-induced motor alterations in adolescent female rats. *European journal of pharmacology.* 2004;489(1-2):89-92.

Moro ML, Petrosillo N, Gandin C, Bella A. Infection control programs in Italian hospitals. *Infection control and hospital epidemiology.* 2004;36:36-40.

Morosini P, Gigantesco A, Mirabella F, Picardi A. Efficacia degli interventi, profili professionali e qualità in salute mentale. *Giornale Italiano di psicopatologia.* 2004;10(1):62-70.

Morosini P. Commento a: Soddisfazione degli utenti dei servizi ambulatoriali in un'azienda sanitaria. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(1):iv.

Morosini P. Le "dieci C". I principi della valutazione dell'efficacia degli interventi sanitari che chiunque si occupi di sanità dovrebbe conoscere. *Salute e territorio.* 2004;(143):66-77.

Muscillo M, La Rosa G, De Carolis E, Sali M, Manzara S, Fadda G. Studi filogenetici da adenovirus circolanti in Italia e loro identificazione in campioni d'acqua artificialmente contaminata [abstract]. *Microbiologia medica.* 2004;19(2):250.

Muscillo M, La Rosa G, De Carolis E, Sali M, Manzara S, Fadda G. Studi filogenetici di adenovirus circolanti in Italia e loro identificazione in campioni d'acqua artificialmente contaminata [abstract]. *Microbiologia medica.* 2004;19(2):250.

Muscillo M, La Rosa G, Sali M, De Carolis E, Adone R, Ciuchini F, Fasanella A. Tassonomia molecolare di B. Anthracis mediante analisi VNTR [abstract]. *Microbiologia medica.* 2004;19(2):197.

Musmeci L. Il campionamento dei rifiuti secondo la nuova norma UNI 10802 del 1998. *Rifiuti: bollettino d'informazione normativa.* 2004;110(8-9):3-5.

Mussini C, Pezzotti P, Mirò JM, Martinez E, de Quiros JCLB, Cinque A, Borghi V, Bedini A, Domingo P, Cahn P, Bossi P, De Luca A, d'Arminio Monforte A, Nelson M, Nwokolo N, Helou S, Negroni R, Jacchetti G, Antinori S, Lazzarin A, Cossarizza A, Esposito R, Antinori A, Aberg JA. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clinical infectious diseases.* 2004;38(4):565-571.

Nagy H, Goda K, Fenyvesi F, Bacsò Z, Szilasi M, Kappelmayer J, Lustyik G, Cianfriglia M, Szabò GJ. Distinct groups of multidrug resistance modulating agents are distinguished by competition of P-glycoprotein-specific antibodies. *Biochemical and biophysical research communications.* 2004;315(4):942-949.

Nanni Costa A, Porta E, Rossi G, Patrussi L, Venettoni S, Ciancio BC, D'Alessandro F, Ghirardini A, Rizzato L. Attività di donazione e trapianto di tessuti in Italia. *Trapianti.* 2004;8(2):88-89.

Napolitani F, Guderzo S, Mariani R. L'attivazione del LinkOut per gli Annali dell'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(12):15-17.

Napolitani F. Editorial peer review in biomedical publishing: an overview. *Newsletter to European health librarians.* 2004;May(67):22-24.

Napolitano M, Avella M, Goode NT, Botham KM, Bravo E. Cholesterol esterification in human monocyte-derived macrophages is inhibited by protein kinase C with dual roles for mitogen activated protein kinases. *Cell biology international.* 2004;28(10):717-725.

Napolitano M, Bravo E, Avella M, Chico Y, Ochoa B, Botham KM, Rivabene R. The fatty acid composition of chylomicron remnants influences their propensity to oxidation. *Nutrition metabolism and cardiovascular diseases.* 2004;14(5):241-247.

Nardini M, Rosini A, Lispi L, Costanzi-Porrini S, Vanacore N, Giacanelli M. The myotonic dystrophy in province of Frosinone [abstract]. *Neurological sciences.* 2004;25 Suppl(Sep):S165.

Navarini C, Poltronieri E. Thesaurus Italiano di Bioetica (TIB). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(3):317-323.

Negri D, Baroncelli S, Catone S, Comini A, Michelini Z, Maggiorella MT, Sernicola L, Crostarosa F, Belli R, Mancini MG, Farcomeni S, Fagrouch Z, Ciccozzi M, Boros S, Liljestrom P, Norley S, Heeney J, Titti F. Protective efficacy of a multicomponent vector vaccine in cynomolgus monkeys after intrarectal simian immunodeficiency virus challenge. *Journal of general virology.* 2004;85(Pt 5):1191-1201.

Negri D, Buffa V, Leone P, Bona R, Borghi M, Carlini F, De Angelis F, Cara A. Use of retroviral vectors for the analysis of SIV/HIV-specific CD8 T cell responses. *Journal of immunological methods.* 2004;291(1-2):153-163.

Nicastri E, Sarmati L, D'Ettorre G, Parisi SG, Palmisano L, Montano M, Buonomini AR, Galluzzo CM, Vullo V, Concia E, Vella S, Andreoni M. Non-B HIV type 1 subtypes: replicative capacity and response to antiretroviral therapy. *AIDS research and human retroviruses.* 2004;20(8):816-818.

Novarino G, Fabrizi C, Tonini R, Denti MA, Malchiodi Albedi F, Lauro G, Sacchetti B, Paradisi S, Ferroni A, Curmi PM, Breit SN, Mazzanti M. Involvement of the intracellular ion channel CLIC1 in microglia-mediated beta-amyloid-induced neurotoxicity. *Journal of neuroscience.* 2004;24(23):5322-5330.

Vargas JJr, Gusella GL, Najfeld V, Klotman ME, Cara A. Novel integrase-defective lentiviral episomal vectors for gene transfer. *Human gene therapy.* 2004;15(4):361-372.

Ognibene E, Daniele S, Adriani W, Ghirardi O, Caprioli A, Laviola G. Altered home-cage activity and behavioral disinhibition in Tg2576 transgenic mice as a model of Alzheimer's disease [abstract]. *Behavioural pharmacology.* 2004;15(5-6).

Ognibene E, Middei S, Daniele S, Adriani W, Ghirardi O, Caprioli A, Laviola G. Aspects of spatial memory and behavioral disinhibition in Tg2576 transgenic mice as a model of Alzheimer's disease. *Behavioural brain research.* 2004;156(2):225-232.

Oishi K, Tartaglia M, Lieb ME, Pick L, Gelb BD. Noonan syndrome-causative gain-of-function mutations PTPN11 result in wing abnormalities and embryonic lethality in drosophila [abstract]. *Pediatric research.* 2004.

Okhuysen PC, Rogers GA, Crisanti A, Spano F, Huang DB, Chappel CL, Tzipori S. Antibody response of healthy adults to recombinant thrombospondin-related adhesive protein of Cryptosporidium 1 after experimental exposure to Cryptosporidium oocysts. *Clinical and diagnostic laboratory immunology.* 2004;11(2):235-238.

Olivetta E, Pietraforte D, Schiavoni I, Federico M, Minetti M, Sanchez M. HIV-1 Nef protein inhibits NADPH oxidase in U937 monoblastic cells [abstract]. *Experimental hematology.* 2004;32(Suppl. 1):44-45.

Olivieri A, De Angelis S, Sorcini M. Tireopatie dell'età evolutiva e dell'adulto. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(1):3-7.

Olivieri A, Medda E, Sorcini M, Fazzini C, De Angelis S, D'Ippolito C, Stazi MA. High risk of congenital hypothyroidism in multiple deliveries [abstract]. *Twin research.* 2004;7(4):370.

EFSA Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain. Opinion of the Scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the Commission to assess the health risks to consumers associated with exposure to organotins in foodstuffs. *EFSA Journal.* 2004;102:1-119.
(among participants: Di Domenico A)

Orefice L, De Medici D. Gli obiettivi di sicurezza alimentare come principale strumento per la gestione del rischio microbiologico. *Industrie alimentari.* 2004;43(432):1-12.

Orlandi A, Grasso F, Corinti S, Marinaro M, Bonura A, Boirivant M, Colombo P, Di Felice G. The recombinant major allergen of Parietaria judaica and its hypoallergenic variant: in vivo evaluation in a murine model of allergic sensitization. *Clinical and experimental allergy.* 2004;34(3):470-477.

Ottaviani M, Bonadonna L. Metodi online: i metodi analitici di riferimento per le acque destinate al consumo umano. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(10):14-16.

Pacifici R, Zuccaro P, Gallus S, Colombo MP, Garattini S, La Vecchia C. Use of cigarette vending machines by minors in Italy [letter]. *International journal of epidemiology.* 2004;33(2):432.

Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S, Segura M, Ortuno J, Farré M, Di Carlo S, Bacosi A, Roset PN, Segura J, de La Torre R. Paroxetine inhibits acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on the immune system in humans. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 2004;309(1):285-292.

Pacilio M, De Pasquale F, D'Errico F, Guidoni L, Luciani AM, Sebastiani G, Barone P, Viti V. Imaging dosimetrico tramite assorbimento ottico in fricke-agarosio-XO gel [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(1).

Pagano L, Pulsoni A, Tosti ME, Caramatti C, Cerri R, Falcucci P, Fazi P, Fianchi L, Martino B, Mattei D, Offidani M, Pacilli L, Pogliani E, Rotoli B, Specchia G, Visani G, Vignetti M, Voso M, Leone G, Mandelli F. Second malignancy after treatment of adult acute myeloid leukemia: cohort study on adult patients enrolled in the GIMEMA trials. *Leukemia.* 2004;18(3):651-653.

Pajalunga D, Crescenzi M. Regulation of cyclin E protein levels through E2F-mediated inhibition of degradation. *Cell cycle.* 2004;3(12):1572-1578.

Palma A, Grande S, Guidoni L, Luciani AM, Rosi A, Viti V. Studio di cellule tumorali irraggiate e trattate con caffeina mediante spettroscopia di risonanza magnetica nucleare [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(1).

Palma A, Luciani AM, Adorante N, Barone P, D'Errico F, Grande S, Guidoni L, Ranghiasci C, Rosi A, Viti V. Immagini ottiche di distribuzione di dose in Fricke-Agarosio-XO gel [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(2):78.

Palmi I, Rossi S, Zuccaro P. La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping. 1° Convegno nazionale. Roma, 19 gennaio 2004. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(2):7-10.

Palmieri F, Petrosillo N, Paglia MG, Conte A, Goletti D, Pucillo LP, Menegon M, Sannella A, Severini C, Majori G. Genetic confirmation of quinine-resistant plasmodium falciparum malaria followed by postmalaria neurological syndrome in a traveler from Mozambique. *Journal of clinical microbiology.* 2004;42(11):5424-5426.

Palmieri L, Trojani M, Traversa G, Das Cas R, Romagnoli C, Panico S, Vanuzzo D, Giampaoli S. Identificazione degli individui a elevato rischio cardiovascolare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(2):i-iii.

Palmieri L, Trojani M, Vanuzzo D, Panico S, Giampaoli S. Appropriatezza di uso delle statine nelle persone a elevato rischio cardiovascolare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(3):iii-iv.

Palmieri L, Vanuzzo D, Panico S, Ferrario M, Giampaoli S. Il rischio di primo evento cardiovascolare maggiore negli uomini. *Italian heart journal.* 2004;5(Suppl 8):54S-58S.

Palmisano L, Giuliano M, Pirillo MF, Galluzzo CM, Andreotti M, Bucciardini R, Nicastri E, Fragola V, Andreoni M, Vella S. Baseline predictors and virological outcome in subjects developing mutations during intermittent HAART [abstract]. *Antiviral therapy.* 2004;9:S159.

Palumbo G, Morosini P, Picardi A, Gigantesco A, Geddes J. Educating mental health professionals in clinical epidemiology and continuous quality improvement. *Administration and Policy in Mental Health.* 2004;31(5):421-424.

Panei P, Arcieri R, Vella S, Bonati M, Martini N, Iuvara A. Italian attention-deficit/hyperactivity disorder registry [letter]. *Pediatrics.* 2004;114(2):514.

Panei P, Caffari B, Arcieri R, Chiesi A, Addis A, Pierattini L. SSRI adverse events in Italian population [abstract]. *Drug safety.* 2004;27(12):952-953.

Panico S, Palmieri L, Vanuzzo D, Ferrario M, Giampaoli S. Il rischio di primo evento cardiovascolare maggiore nella donna italiana: risultati del progetto CUORE. *Italian heart journal.* 2004;5(Suppl 8):59S-63S.

Pantosti A, Caprioli A. Enterococchi e vancomicina-resistenza: specificità italiane di un problema globale [abstract]. *Microbiologia medica.* 2004;19(2):105-106.

Panusa A, Ottaviani M, Picardo M, Camera E, Gagliardi L, Chimenti P, Granese A, Tonelli D. Analysis of corticosteroids in a shampoo by high performance liquid chromatography - electrospray mass spectrometry. *Analyst.* 2004;129(8):719-723.

Panzini G, Lorenzini RN. Animal experimentation in Italy. Legislation and the authorisation of research protocols. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):205-210.

Papacchini M, Marta I. Così ti scopro gli OGM. Le procedure che danno fiducia. *Alimenti e bevande.* 2004;6(9):51-61.

Paradisi S, Sacchetti B, Balduzzi M, Gaudi S, Malchiodi Albedi F. Astrocyte modulation of in vitro beta-amyloid neurotoxicity. *Glia.* 2004;46(3):252-260.

Pardini M, Varaine F, Iona E, Arzumanian E, Checchi F, Oggioni MR, Orefici G, Fattorini L. Cetyl-pyridinium chloride is useful for isolation of mycobacterium tuberculosis from sputa subjected to long-term storage. *Journal of clinical microbiology.* 2004;43(1):442-444.

Parlanti E, Pascucci B, Terrados G, Blanco L, Dogliotti E. Aphidicolin-resistant and -sensitive base excision repair in wild-type and DNA polymerase beta-defective mouse cells. *DNA repair.* 2004;3(7):703-710.

Pasetto R, Bruni B, Bruno C, Cauzillo G, Cavone D, Convertini L, De Mei B, Marconi A, Montagano G, Musti M, Paoletti L, Comba P. Mesotelioma pleurico ed esposizione ambientale a fibre minerali: il caso di un'area rurale in Basilicata. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):251-265.

Pasetto R, Bruni B, Bruno C, D'Antona C, De Nardo P, Di Maria G, Di Stefano R, Fiorentini C, Gianfagna A, Marconi A, Paoletti L, Putzu MG, Morando S, Comba P. Problematiche sanitarie della fibra anfibolica di Biancavilla. Aspetti epidemiologici, clinici e sperimentali. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(1):8-12.

Patriarca M, Castelli M, Corsetti F, Menditto A. Estimate of uncertainty of measurement from a single-laboratory validation study: an application to the determination of lead in blood. *Clinical chemistry.* 2004;50(8):1396-1405.

Patriarca M, Menditto A, Bettinelli M, Minoia C. Stima dell'incertezza di misura nel laboratorio clinico e in medicina ambientale, occupazionale e preventiva. *Giornale italiano di medicina del lavoro e ergonomia.* 2004;26(2):102-107.

Patrizio M. Tumor necrosis factor reduces cAMP production in rat microglia. *Glia.* 2004;48(3):241-249.

Pavoni E, Vaccaro P, Pucci A, Monteriù G, Beghetto E, Barca S, Dupuis ML, De Pasquale Ceratti A, Luigini A, Cianfriglia M, Cortesi E, Felici F, Minenkova O. Identification of a panel of tumor-associated antigens from breast carcinoma cell lines, solid tumors and testis cDNA libraries displayed on lambda phage. *BMC cancer (Online).* 2004;4(1):78.

Pedone F, Mazzei F, Santoni A. Sequence-dependent DNA torsional rigidity: a tetranucleotide code. *Biophysical chemistry.* 2004;112(1):77-88.

Pellegrini GE, Carpico G, Coni E. Electrochemical sensor for the detection and presumptive identification of quinolone and tetracycline residues in milk. *Analytica chimica acta.* 2004;520(1-2):13-18.

Perdue NR, Haremaki T, Tartaglia M, Lohr JL, Weinstein DC, Gelb BD. Disease-causing PTPN11 mutations have gain-of-function effects during frog embryogenesis [abstract]. *Pediatric research.* 2004;55(4):46A-47A.

Petrini C. Codici deontologici e linee guida di etica in epidemiologia: iniziative e proposte. *Biologi Italiani.* 2004;34(2):23-28.

Petrini C. Confronto di opinioni su bioetica ed etica del rischio - Parte prima. *Biologi Italiani.* 2004;34(5):26-32.

Petrini C. Confronto di opinioni su bioetica ed etica del rischio - Parte seconda. *Biologi Italiani.* 2004;34(6):23-27.

Petrini C. Documenti ed attività del Council for International Organizations of Medical Sciences, dell'International Conference on Harmonisation e di altre organizzazioni non governative nel settore della bioetica. *Biologi Italiani.* 2004;34(10):38-43.

Petrini C. Il nuovo dizionario di bioetica e la ricerca. *Bioetica e cultura.* 2004;13(2):197-200.

Petrini C. Il principio "chi inquina paga": definizioni ed implicazioni. *Biologi Italiani.* 2004;34(4):23-28.

Petrini C. L'etica della sanità pubblica in Europa: European Public Health Ethics Network. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(3):8-11.

Petrini C. La "casistica" in bioetica: interpretazioni, metodi, problemi. *Biologi Italiani.* 2004;34(1):19-23.

Petrini C. L'associazione medica mondiale ed i suoi documenti di etica. *Biologi Italiani.* 2004;34(9):32-37.

Petrini C. Le ali della farfalla: a proposito di un centenario. *Snop IN-FORMA.* 2004;(5):6.

Petrini C. L'etica della sanità pubblica in Europa: European Public Health Ethics Network. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(3):8-11.

Petrini C. Ricerca biomedica e ricerca in sanità pubblica: analogie e differenze operative e nei criteri di valutazione etica - Parte prima. *Biologi Italiani.* 2004;34(7):17-20.

Petrini C. Ricerca biomedica e ricerca in sanità pubblica: analogie e differenze operative e nei criteri di valutazione etica - Parte seconda. *Biologi Italiani.* 2004;34(8):9-12.

Petrini C. Su alcuni riferimenti giuridici del principio di prevenzione nel settore ambientale. *Biologi Italiani.* 2004;34(3):11-17.

Petrini C. Sul principio del doppio effetto: presupposti teorici ed implicazioni operative. *Biologi Italiani.* 2004;34(11):29.

Petrosillo N, Colucci A, Luzi AM, Gallo P, Palmieri F, Gruppo di lavoro del NFP italiano. L'intervento delle strutture pubbliche e non governative italiane nel rapporto tra popolazioni migranti e infezione da HIV. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(4):433-439.

Petrucci F, Violante N, Senofonte O, Alimonti A, Forte G, Di Gregorio M, Cristaudo A, Caroli S. Sector field inductively coupled plasma mass spectrometry in the biomonitoring of a worker population exposed to platinum group elements [abstract]. *ICP Information Newsletter.* 2004;29(8):792.

Petrucci F, Violante N, Senofonte O, Cristaudo A, Di Gregorio M, Forte G, Alimonti A. Biomonitoring of a worker population exposed to platinum dust in a catalyst production plant. *Occupational and environmental medicine.* 2004;62(1):27-33.

Petrucci F, Violante N, Senofonte O, Di Gregorio M, Alimonti A, Caroli S, Forte G, Cristaudo A. Development of an analytical method for the monitoring worker populations exposed to platinum-group elements. *Microchemical journal.* 2004;76(1-2):131-140.

Pezzella C, Ricci A, Di Giannatale E, Luzzi I, Carattoli A. Tetracycline and streptomycin resistance genes, transposons and plasmids in Salmonella enterica isolates from animals in Italy. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2004;48(3):903-908.

Piacentini D, Leveni D, Morosini P. La manualizzazione dei trattamenti psicoterapeutici cognitivo comportamentali. *Psicoterapia cognitiva e comportamentale.* 2004;10(1):21-30.

Picardi A, Gaetano P, Pasquini M, Biondi M, Morosini P. Higher levels of anger and aggressiveness in major depressive disorder than in anxiety and somatoform disorders. *Journal of clinical psychiatry.* 2004;65(3):442-443.

Picardi A, Gaetano P, Toni A, Caroppo E, Arciero G. Sostegno alla teoria delle "organizzazioni di significato personale" da altre elaborazioni teoriche nell'era della personalità: uno studio di validità convergente del QSP. *Rivista di psichiatria.* 2004;39(2):112-124.

Pichini S, Pacifici R, Pellegrini M, Marchei E, Lozano J, Murillo J, Vall O, Garcia Algar O. Development and validation of a high-performance liquid chromatography-mass spectrometry assay for determination of amphetamine, methamphetamine, and methylenedioxy derivatives in meconium. *Analytical chemistry.* 2004;76(7):2124-2132.

Pichini S, Ventura M, Pujadas M, Ventura R, Pellegrini M, Zuccaro P, Pacifici R, de La Torre R. HAIRVEQ: an external quality control scheme for drugs of abuse analysis in hair. *Forensic science international.* 2004;145(2-3):109-115.

Pierdominici E, De Angelis I, Testai E, Stammati AL. Toxicology investigation with cell culture systems: 20 years after. *Toxicology in vitro.* 2004;18(2):153-163.

Pieretti S, Di Giannuario A, De Felice M, Perretti M, Cirino G. Stimulus-dependent specificity for annexin 1 inhibition of the inflammatory nociceptive response: the involvement of the receptor for formylated peptides. *Pain.* 2004;109(2):52-63.

Pieretti S, Zivanovic D, Di Giannuario A. The influence of formyl-peptides on pentyleneterrazole (PTZ) induced seizures in mice [abstract]. *Epilepsia.* 2004;45(Suppl 3):117.

Pietraforte D, Salzano AM, Scorza G, Minetti M. Scavenging of reactive nitrogen species by oxygenated hemoglobin: globin radicals and nitrotyrosines distinguish nitrite from nitric oxide reaction. *Free radical biology and medicine.* 2004;37(8):1244-1255.

Pietraforte D, Straface E. Radicali liberi, stress ossidativo e salute. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(11):13-15.

Pietrantoni A, Tinari A, Siciliano R, Valenti P, Superti F. Attività anti-echovirus della lattoferrina [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2004;6(1):97.

Pietropaolo S, Branchi I, Chiarotti F, Alleva E. Utilisation of physically-enriched environment by laboratory mice: age and gender differences. *Applied Animal Behaviour Science.* 2004;88(1-2):149-162.

Pietropaolo S, Branchi I, Cirulli F, Chiarotti F, Aloe L, Alleva E. Long-term effects of periadolescent environment on exploratory activity and aggressive behaviour in mice: social versus physical enrichment. *Physiology & behavior.* 2004;81(3):443-453.

Pilotto L, Gaggioli A, Lo Noce C, Dima F, Palmieri L, Uguccioni M, Pede S, Giampaoli S, Vanuzzo D, Gruppo di ricerca dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare. Il diabete in Italia: un problema di sanità pubblica. *Italian heart journal. Supplement.* 2004;5(6):480-486.

Pinto R, Polichetti AV, Lovisolo GA. Evaluation of the efficacy of commercial devices used for protection against electromagnetic fields emitted by cellular phones. *Physica medica.* 2004;20(1):19-26.

Pintor A, Galluzzo M, Grieco R, Pezzola A, Reggio R, Popoli P. Adenosine A 2A repector antagonists prevent the increase in striatal glutamate levels induced by glutamate uptake inhibitors. *Journal of neurochemistry.* 2004;89(2):152-156.

Piozzi A, Francolini I, Occhiaperti L, Di Rosa R, Ruggeri V, Donelli G. Polyurethanes loaded with antibiotics: influence of polymer-antibiotic interactions on in vitro activity against Staphylococcus epidermidis. *Journal of chemotherapy.* 2004;16(5):446-452.

Pisani G, Cristiano K, Saldanha J, Wirz M, Guillermo Bisso M, Mele C, Gentili G, EQA study group. External quality assessment for detection of blood-borne viruses by nucleic acid amplification technology: the first human immunodeficiency virus and hepatitis B virus studies (HIV EQA/1 and HBV EQA/1) and fifth hepatitis C virus study (HCV EQA/5). *Vox sanguinis.* 2004;87(2):91-95.

Pisani S, Imperi M, Seganti L, Superti F, Tinari A, Bucci M, Degener AM. Effect of HSV-2 infection on the expression of HPV 16 genes in caski cells. *International journal of immunopathology and pharmacology.* 2004;17(1):65-70.

Pisciotta L, Hamilton-Craig I, Tarugi P, Bellocchio A, Fasano T, Alessandrini P, Bittolo Bon G, Siepi D, Mannarino E, Cattin L, Averna M, Cefalù B, Cantafora A, Calandra S, Bertolini S. Familial HDL deficiency due to ABCA1 gene mutations with or without other genetic lipoprotein disorders. *Atherosclerosis.* 2004;172(2):309-320.

Pizzarelli S, Di Benedetto M. La ricerca dell'informazione bioetica sulla base di dati SIBIL. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(3):325-330.

Plotino G, Grande NM, Brocca E, Bedini R, Somma F. Valutazione delle caratteristiche meccaniche di perni endodontici per la ricostruzione intracoronale. *Italian journal of operative dentistry.* 2004;2(4):225-232.

Pocchiari M, Puopolo M, Croes E, Budka H, Gelpi E, Collins SJ, Lewis V, Sutcliffe T, Giulivi A, Delasnerie-Lauprete N, Brandel JP, Alperovitch A, Zerr I, Poser S, Kretzschmar HA, Ladogana A, Rietvald I, Mitrova E, Martinez-Martin P, de Pedro Cuesta J, Glatzel M, Aguzzi A, Cooper S, Mackenzie IR, van Duijn C, Will RG. Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain.* 2004;127(10):2348-2359.

Polichetti AV, Pozzi R, Frasciello O, Mariutti GF. Effetti di trattamenti fisici sulle proprietà elettriche di sospensioni di fibroblasti V-79 [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(2):81.

Pollo S, Vitale A, Gayle V, Pierdominici E. The '3Rs' model and the concept of alternatives in animal research: a questionnaire survey. *Laboratory animals.* 2004;33(7):47-53.

Pontrelli G, Bella A, Salmaso S. Indagine sugli aspetti organizzativi della campagna stagionale di vaccinazione anti-influenzale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(7-8):i-ii.

Popoli P, Blum D, Pintor A, Tebano MT, Frank C, Gianfriddo M, Domenici MR, Schiffmann SN, Pedata F. The controversial role of adenosine A 2a receptor antagonists as neuroprotective agents. *Current medicinal chemistry. Central nervous system agents.* 2004;89(1):152-156.

Popoli P, Minghetti L, Tebano MT, Pintor A, Domenici MR, Massotti M. Adenosine A2A receptor antagonism and neuroprotection: mechanisms, lights, and shadows. *Critical reviews in neurobiology.* 2004;16(1-2):99-105.

Popoli P, Pintor A, Tebano MT, Frank C, Pepponi R, Nazzicone V, Grieco R, Pezzola A, Reggio R, Minghetti L, De Berardinis M, Martire A, Potenza RL, Domenici MR, Massotti M. Neuroprotective effects of the mGlu5R antagonist MPEP towards quinolinic acid-induced striatal toxicity: involvement of pre- and post-synaptic mechanisms and lack of direct NMDA blocking activity. *Journal of neurochemistry.* 2004;89(6):1479-1489.

Porrà R, Berri S, Gagliardi L, Chimenti P, Granese A, De Orsi D, Carpani I, Tonelli D. Development of an HPLC method for the identification and dosage of non-allowed substances in cosmetic products. Part I: local anaesthetics and antihistaminics. *Analytical and bioanalytical chemistry.* 2004;380(5-6):767-772.

Porrello A, Soddu S, Zbilut JP, Crescenzi M, Giuliani A. Discrimination of single amino acid mutations of the p53 protein by means of deterministic singularities of recurrence quantification analysis. *Proteins-structure function and bioinformatics.* 2004;55(3):743-755.

Posteraro B, Sanguinetti M, La Sorda M, Fiori B, Santangelo R, Torelli R, Fadda G. Il gene CNAFR1, che codifica per un ATP binding cassette (ABC) transporter, è coinvolto sia nella risposta in vivo alla terapia con fluconazolo che nella virulenza di Cryptococcus neoformans [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2004;6(1):66.

Pozio E, Christensson D, Steen M, Marucci G, La Rosa G, Brojer C, Morner T, Uhlhorn H, Agren E, Hall M. Trichinella pseudospiralis foci in Sweden. *Veterinary parasitology.* 2004;125(3-4):335-342.

Pozio E, Marucci G, Casulli A, Sacchi L, Mukaratirwa S, Foggin C, La Rosa G. Trichinella papuae and Trichinella zimbabwensis induce infection in experimentally infected varans, caimans, pythons and turtles. *Parasitology.* 2004;128(Pt.3):332-342.

Pozio E, Owen IL, Marucci G, La Rosa G. Trichinella papuae in saltwater crocodiles (Crocodylus porosus) of Papua New Guinea: a potential source of human infection. *Emerging infectious diseases.* 2004;10(8):1507-1509.

Pozio E, Rivasi F, Cacciò SM. Infection with Cryptosporidium hominis and reinfection with Cryptosporidium parvum in a transplanted ileum. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica.* 2004;112(4-5):309-313.

Pozzilli C, Palmisano L, Mainero C, Tomassini V, Marinelli F, Ristori G, Gasperini C, Fabiani M, Battaglia MA. Relationship between emotional distress in caregivers and health status in persons with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis.* 2004;10(4):442-446.

Pregliasco F, Puzelli S, Mensi C, Anselmi G, Marinello R, Tanzi M, Affinito C, Zambon MC, Donatelli I. Influenza virological surveillance in children: the use of QuickVue rapid diagnostic test. *Journal of medical virology.* 2004;73(2):269-273.

Puliti M, Von Hunolstein C, Marangi M, Bistoni F, Tissi L. Artrite settica sperimentale indotta da ceppi non tossinogenici di Corynebacterium diphtheriae [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2004;6(1):157.

Pulsoni A, Pagano L, Latagliata R, Casini M, Cerri R, Crugnola M, De Paoli L, Di Bona E, Invernizzi R, Marmont F, Petti MC, Rigolin G, Ronco F, Spadano A, Tosti ME, Visani G, Mele A, Mandelli F. Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2004;89(3):296-302.

Puopolo M, Venerosi A, Chiarotti F, Ricceri L. Adequate statistical methods to reduce the number of animals used in behavioural experiments: the analysis of the behavioural transitions. *ATLA. Alternatives to laboratory animals.* 2004;32(Suppl 1):249-257.

Puopolo M, Vitale A, Laviola G, ed. Biostatistical and ethological approaches for the promotion of welfare of laboratory animals and quality of experimental data. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):155-244.

Puopolo M. Biostatistical approaches to reducing the number of animals used in biomedical research. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):157-163.

Puoti M, Babudieri S, Rezza G, Viale P, Antonini MG, Maida I, Rossi S, Zanini B, Putzolu V, Fenu L, Baiguera C, Sassu S, Carosi G, Mura MS. Use of pegylated interferons is associated with an increased incidence of infections during combination treatment of chronic hepatitis C: a side effect of pegylation? *Antiviral therapy.* 2004;9(4):627-630.

Puzelli S, Frezza F, Fabiani C, Ansaldi F, Campitelli L, Lin YP, Gregory V, Bennett M, D'Agaro P, Campello C, Crovari P, Hay A, Donatelli I. Changes in the hemagglutinins and neuraminidases of human influenza B viruses isolated in Italy during the 2001-02, 2002-03, and 2003-04 seasons. *Journal of medical virology.* 2004;47(4):629-640.

Puzelli S, Frezza F, Fabiani C, Campitelli L, Ansaldi F, Lin YP, Gregory V, Bennett M, D'Agaro P, Campello C, Crovari P, Hay A, Donatelli I. Phylogenetic analysis of the surface glycoprotein genes of human type B Italian influenza isolates after the reemergence in 2001 of B/Victoria/2/87-lineage viruses. *International congress series.* 2004;1263:708-713.

Quaglia MG, Farina A, Palmery M, Desideri N, Donati E, Bossù E, Strano S. Chiral investigation of midodrine, a long-acting alfa-adrenergic stimulating agent. *Chirality.* 2004;16(6):356-362.

Quaranta MG, Mattioli B, Giordani L, Viora M. HIV-1 Nef equips dendritic cells to reduce survival and function of CD8+ T cells: a mechanism of immune evasion. *FASEB journal.* 2004;18(12):1459-1461.

Quarta D, Ferré S, Solinas M, You Z, Hockemeyer J, Popoli P, Goldberg SR. Opposite modulatory roles for adenosine A1 and A2A receptors on glutamate and dopamine release in the shell of nucleus accumbens. Effects of chronic caffeine exposure. *Journal of neurochemistry.* 2004;88(5):1151-1158.

Queyras A, Carosi M. Non-invasive techniques for analysing hormonal indicators of stress. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):211-221.

Quintieri F, Pugliese O, Mariani M, Testi M, Nanni Costa A. External proficiency testing exercises on human leukocyte antigen typing in Italy between 1998 and 2002. *Accreditation and quality assurance.* 2004;9(8):499-502.

Raimondi S, Benhamou S, Coutelle C, Garte S, Hayes RB, Kiemeney L, Lazarus P, Le Marchand L, Morita S, Povey A, Romkes M, Zijno A, Taioli E. Association of metabolic gene polymorphisms with alcohol consumption in controls. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals.* 2004;9(2):180-189.

Ramoni C, Spadaro F, Barletta B, Dupuis ML, Podo F. Phosphatidylcholine-specific phospholipase C in mitogen-stimulated fibroblasts. *Experimental cell research.* 2004;299(2):370-382.

Raschetti R. L'osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali - OSMED. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(4):i-ii.

Redaelli A, Bothorel H, Votta E, Soncini M, Morbiducci U, Del Gaudio C, Balducci A, Grigioni M. 3-D simulation of the St. Jude Medical bileaflet valve opening process: fluid-structure interaction study and experimental validation. *Journal of heart valve disease.* 2004;13(5):804-813.

Reynolds NR, Testa MA, Marc LG, Chesney MA, Neidig JL, Smith SR, Vella S, Robbins GK. Factors influencing medication adherence beliefs and self-efficacy in persons naive to antiretroviral therapy: a multicenter, cross-sectional study. *AIDS and behavior.* 2004;8(2):141-150.

Rezza G, Marino R, Farchi F, Taranto M. SARS epidemic in the press [letter]. *Emerging infectious diseases.* 2004;10(2):381-382.

Rezza G. Avian influenza: a human pandemic threat? *Journal of epidemiology and community health.* 2004;58(10):807-808.

Rezza G. La sars in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;16(10):i-iii.

Ricceri L, Minghetti L, Moles A, Popoli P, Confaloni A, De Simone R, Piscopo P, Scattoni ML, di Luca M, Calamandrei G. Cognitive and neurological deficits induced by early and prolonged basal forebrain cholinergic hypofunction in rats. *Experimental neurology.* 2004;189(1):162-172.

Riccioni R, Rossini A, Calabrò L, Diverio D, Pasquini L, LoCoco F, Peschle C, Testa U. Immunophenotypic features of acute myeloid leukemias overexpressing the interleukin 3 receptor alpha chain. *Leukemia & Lymphoma.* 2004;45(8):1511-1517.

Ricci-Vitiani L, Pedini F, Mollinari C, Condorelli G, Bonci D, Bez A, Colombo A, Parati E, Peschle C, De Maria R. Absence of caspase 8 and high expression of PED protect primitive neural cells from cell death. *Journal of experimental medicine.* 2004;200(10):1257-1266.

Ridolfi B, Titti F, Fulgenzi D, Maggiorella MT, Tinari A, Superti F, Parolin C, Ensoli B, Borsetti A. Infection of a simian B cell line by human and simian immunodeficiency viruses. *AIDS research and human retroviruses.* 2004;20(7):723-732.

Riganò R, Buttari B, De Falco E, Profumo E, Ortona E, Margutti P, Scotta C, Teggi A, Siracusano A. Echinococcus granulosus-specific T-cell lines derived from patients at various clinical stages of cystic echinococcosis. *Parasite immunology.* 2004;26(1):45-52.

Ristori G, Bocca B, Cannoni S, Visconti A, Figà Talamanca L, Pino A, Forte G, Salvetti M, Alimonti A. Trace and major elements and oxidative stress in twins discordant for multiple sclerosis [abstract]. *Journal of neuroimmunology.* 2004;154(1-2):167.

Ristori G, Bocca B, Cannoni S, Visconti A, Figà Talamanca L, Pino A, Forte G, Salvetti M, Alimonti A. Trace and major elements and oxidative stress in twins discordant for multiple sclerosis [abstract]. *Multiple sclerosis.* 2004;10(Suppl 2):S216.

Programma di formazione in epidemiologia applicata (PROFEA), Gruppo QUADRI. Risultati preliminari dello studio QUADRI (qualità dell'assistenza alle persone diabetiche nelle regioni). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(10):i-iii.
(tra i partecipanti: Binkin N, Perra A, Kodra Y, Maggini M, Caffari B)

Rizzo M, Giombini E, Diverio D, Vignetti M, Sacchi A, Testa U, Lo-Coco F, Blandino G. Analysis of p73 expression pattern in acute myeloid leukemias: lack of DeltaN-p73 expression is a frequent feature of acute promyelocytic leucemia. *Leukemia.* 2004;18(11):1804-1809.

Roceri M, Cirulli F, Pessina G, Peretto P, Racagni G, Riva MA. Postnatal repeated maternal deprivation produces age dependent changes of BDNF expression in selected rat brain regions. *Biological psychiatry.* 2004;55(7):708-714.

Rodolfo C, Mormone E, Matarrese P, Ciccosanti F, Farrace MG, Garofano E, Piredda L, Fimia GM, Malorni W, Piacentini M. Tissue transglutaminase is a multifunctional BH3-only protein. *Journal of biological chemistry.* 2004;279(52):54783-54792.

Rogani A, Tabet E. Risk assessment of external events in nuclear facilities. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):267-271.

Romagnoli G, Nisini R, Chiani P, Mariotti S, Teloni R, Cassone A, Torosantucci A. The interaction of human dendritic cells with yeast and germ-tube forms of Candida albicans leads to efficient fungal processing, dendritic cell maturation, and acquisition of a Th1 response-promoting function. *Journal of leukocyte biology.* 2004;75(1):117-126.

Romani L, Bistoni F, Gaziano R, Bozza S, Montagnoli C, Perruccio K, Pitzurra L, Bellocchio S, Velardi A, Rasi G, Di Francesco P, Garaci E. Thymosin alfa1 activates dendritic cells for antifungal Th1 resistance through Toll-like receptor signaling. *Blood.* 2004;103(11):4232-4239.

Romano S, Fratini S, Di Pietro M, Schiavoni G, Nicoletti M, Chiarotti F, Del piano M, Penco M, Sessa R. Chlamydia pneumoniae infection in patients with acute coronary syndrome: a clinical and serological 1-year follow-up. *International journal of immunopathology and pharmacology.* 2004;17(2):209-218.

Romi R, Boccolini D, D'Amato S, Caraffa De Stefano D, Majori G. Epidemiological features of imported malaria in Italy, 2000-2003 [abstract]. *Parassitologia.* 2004;46(Suppl 1):208.

Romi R, Boccolini D, D'Amato S, Caraffa De Stefano D, Majori G. Malaria in italian travelers under chemoprophylaxis: drug failure or bad compliance? [abstract]. *Parassitologia.* 2004;46(Suppl 1):209.

Romi R, Pontuale G, Ciufolini MG, Fiorentini G, Marchi A, Nicoletti L, Cocchi M, Tamburro A. Potential vectors of West Nile virus following an equine disease outbreak in Italy. *Medical and veterinary entomology.* 2004;18(1):14-19.

Rosi A, Grande S, Guidoni L, Luciani AM, Lojacono PA, Patti VI, Valastro LM, Cherubini R, Gerardi S, Viti V. 1H NMR in alta risoluzione applicata allo studio comparativo degli effetti dell'irraggiamento con

fasci di protoni e di radiazione gamma in cellule di carcinoma mammario [proceedings]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(1).

Rosi A, Palma A. Indicatori di qualità in radioterapia selezionati per patologia [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(2):87.

Rosicarelli B, Serafini B, Sbriccoli M, Lu M, Cardone F, Pocchiari M, Aloisi F. Migration of myeloid dendritic cells in the brain of a mouse model of prion disease [abstract]. *Journal of neuroimmunology.* 2004;154(1-2):46.

Rosmini F, Scuderi G. Ricerca epidemiologica e normative etiche - Perché in Italia gli studi osservazionali sono diventati sperimentazioni non interventistiche? *Epidemiologia e prevenzione.* 2004;29(1):48-50.

Rossi AM. L'Istituto Superiore di Sanità in alcune Mostre-Convegno. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(6):10.

Rota MC, Caporali MG, Massari M. European guidelines for control and prevention of travel associated legionnaires' disease: the Italian experience. *Eurosurveillance monthly.* 2004;9(2).

Rota MC, Ciofi Degli Atti ML, Bella A, Salmaso S, Gruppo di lavoro ICONA. Quali sono oggi le coperture vaccinali e i motivi di mancata vaccinazione nel secondo anno di vita? I risultati di ICONA 2003. *Rivista di immunologia e allergologia pediatrica.* 2004;18(2):18-20.

Rota MC, Ciofi Degli Atti ML, Bella A, Salmaso S, ICONA study group. Qual è la situazione attuale delle coperture vaccinali in Italia? I risultati di ICONA 2003. *Giornale delle vaccinazioni.* 2004;4(3):1-3.

Rota MC, Ricci ML, Caporali MG, Salmaso S. Increase in cases of legionellosis in Italy maintained in 2003. *Eurosurveillance.* 2004;8(49).

Rota MC, Ricci ML, Caporali MG, Salmaso S. La legionellosi in Italia nel 2003. Rapporto annuale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(10):8-13.

Ruggieri A, Murdolo M, Harada T, Miyamura T, Rapicetta M. Cell cycle perturbation in a human hepatoblastoma cell line constitutively expressing hepatitis C virus core protein. *Archives of virology.* 2004;149(1):61-74.

Russo MT, Blasi MF, Chiera F, Fortini P, Degan P, Macpherson P, Furuichi M, Nakabeppu Y, Karran P, Aquilina G, Bignami M. The oxidized deoxynucleoside triphosphate pool is a significant contributor to genetic instability in mismatch repair-deficient cells. *Molecular and cellular biology.* 2004;24(1):465-474.

Russo MT, De Luca G, Degan P, Parlanti E, Dogliotti E, Barnes D, Lindahl T, Yang H, Miller JH, Bignami M. Accumulation of the oxidative base lesion 8-hydroxyguanine in DNA of tumor-prone mice defective in both the Myh and Ogg1 DNA glycosylases. *Cancer research.* 2004;64(13):4411-4414.

Sagliocca L, Bianco E, Amoroso P, Quarto M, Richichi I, Tosti ME, Carannante N, Chironna M, Chiriacò P, Di Bari C, Lopalco P, Resta F, Santantonio T, Tantimonaco G, Mele A. Feasibility of vaccination in preventing secondary cases of hepatitis A virus infection. *Vaccine.* 2004;23(7):910-4.

Sala Frigerio C, Confaloni A, Piscopo P, Crestini A, Malvezzi Campeggi L, Santambrogio S, Blotta I, Marcon G, Maletta R, Bruni AC, Cantafora A, Forloni G. Nicastrin mutation (N417Y) is a risk factor in Alzheimer's disease [abstract]. *Neurobiology of aging.* 2004;25(Suppl 2):S514.

Sale A, Putignano E, Cancedda L, Landi S, Cirulli F, Berardi N, Maffei L. Enriched environment and acceleration of visual system development. *Neuropharmacology.* 2004;47(5):649-660.

Salemi M, Fitch WM, Ciccozzi M, Ruiz-Alvarez MJ, Rezza G, Lewis MJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus sequence characteristics and evolutionary rate estimate from maximum likelihood analysis [letter]. *Journal of virology.* 2004;78(3):1602-1603.

Salmaso S, Bella A, Rota MC. Epidemiologia. Utili controlli di stagione. *Vaccinazione 2000.* 2004;2(Ott):2.

Salmaso S, Bella A, Rota MC. Utili controlli di stagione. *Vaccinazione 2000.* 2004;2(Ott):2.

Salmaso S. Commento a: Indagine di un'estesa epidemia di epatite virale a (HAV) in Campania, gennaio-giugno 2004. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(6):iv.

Salmaso S. Richiami vaccinali: un problema emergente per la Sanità Pubblica. *Journal of preventive medicine and hygiene.* 2004;45(Suppl 1):3-7.

Salvati AL, De Dominicis A, Tait S, Canitano A, Lahm A, Fiore L. Mechanism of action at molecular level of the antiviral drug 3(2H)-isoflavene on type 2 poliovirus. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2004;48(6):2233-2243.

Salvati S, Natali F, Attorri L, Raggi C, Di Biase A, Sanchez M. Stimulation of myelin proteolipid protein gene expression by eicosapentaenoic acid in C6 glioma cells. *Neurochemistry international.* 2004;44(5):331-338.

Salvatore G. Droghe e preparazioni vegetali d'uso farmaceutico - Parte seconda. *Natural 1.* 2004;Anno IV(36):38-45.

Salvatore G. I principi scientifici della sicurezza dei cosmetici. *Medical Team Magazine.* 2004;3(1-2):17.

Salvi M, Stringaro A, Brunati A, Agostinelli E, Arancia G, Clari G, Toninello A. Tyrosine phosphatase activity in mitochondria. Presence of Shp-2 phosphatase in mitochondria. *Cellular and molecular life sciences.* 2004;61(18):2393-2404.

Salvioli RM, Scarpa S, Ciaffoni F, Tatti M, Ramoni C, Vanier MT, Vaccaro AM. Glucosylceramidase mass and subcellular localization are modulated by cholesterol in Niemann-Pick disease type C. *Journal of biological chemistry.* 2004;279(17):17674-16780.

Sammarco S, Ciofi Degli Atti ML, Binkin N, D'Argenio P, Bella A. Indagine sulle coperture vaccinali nella popolazione anziana di undici regioni italiane. *Annali di igiene, medicina preventiva e di comunità.* 2004;16(6):701-708.

ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators. Sampling and methods of the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatrica scandinavica.* 2004;109(Suppl 420):8-20.
(among participants: Morosini P)

Santarsiero A. The feasibility of urban crematoria in Italy. *Pharos International.* 2004;70(2):16-19.

Santini M, Ricci R, Pignalberi C, Biancalani M, Censi F, Calcagnini G, Bartolini P, Barbaro V. Effect of autonomic stressors on rate control in pacemakers using ventricular impedence signal. *Pacing and clinical electrophysiology.* 2004;27(1):24-32.

Santini MT, Ferrante A, Romano R, Rainaldi G, Motta A, Donelli G, Vecchia P, Indovina PL. A 700 MHz 1H-MNR study reveals apoptosis-like behavior in human k562 erythroleukemic cells exposed to a 50 Hz sinusoidal magnetic field. *International journal of radiation biology.* 2004;81(2):97-113.

Santini MT, Rainaldi G, Ferrante A, Romano R, Clemente S, Motta A, De Berardis B, Balduzzi M, Paoletti L, Indovina PL. Environmental fine particulate matter (PM 2.5) activates the RAW 264.7 macrophage cell line even at very low concentrations as revealed by 1H NMR. *Chemical research in toxicology.* 2004;17(1):63-74.

Santini MT, Rainaldi G, Romano R, Ferrante A, Clemente S, Motta A, Indovina PL. MG-63 human osteosarcoma cells grown in monolayer and as three-dimensional tumor spheroids present a different metabolic profile: A 1H NMR study. *FEBS letters.* 2004;557(1-3):148-154.

Sardanelli F, Corcione S, Trecate G, Marra V, Del Maschio A, Podo F. Screening RM di donne ad alto rischio familiare di carcinoma mammario (CM): risultati preliminari [abstract]. *La radiologia medica.* 2004;107(5-6 suppl. 1):295.

Scafato E, Patussi V, Ghirini S, Russo R, Mattioli D, Carosi G, Di Pasquale L. Alcohol Prevention Day 2004. L'analisi dell'Osservatorio Nazionale Alcol-OssFAD sui consumi alcolici in Italia. Roma, 23 aprile 2004. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(5):11-15.

Scafato E. Commento a: Il fumo di sigaretta e i comportamenti legati all'alcol fra gli adolescenti delle scuole superiori di Caltanissetta, 2003. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(5):iii.

Scafato E. Epidemiologia dell'alcol e mondo femminile. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(1):25-33.

Scafato E. Il monitoraggio della salute nell'Unione Europea. *Salute e territorio.* 2004;145:211-213.

Scalfaro C, Delibato E, Orefice L. Metodi di ricerca di batteri patogeni negli alimenti. *Industrie alimentari.* 2004;42(Dic):1257-1275.

Scattoni ML, Calamandrei G, Ricceri L. Short-term behavioural effects of neonatal basal forebrain cholinergic lesions in rats [abstract]. *Behavioural pharmacology.* 2004;15(5-6):A25.

Scattoni ML, Valanzano A, Popoli P, Pezzola A, Reggio R, Calamandrei G. Progressive behavioural changes in the spatial open-field in the quinolinic acid rat model of Huntington's disease. *Behavioural brain research.* 2004;152(2):375-383.

Scaturro M, De Ponte G, Meschini S, Arancia G, Castellani Pastoris M, Ricci ML. Studio di un mutante di legionella pneumophila sierogruppo 6: individuazione di una mutazione nel gene dotA [abstract]. *Bollettino della SIM.* 2004;6(1):157.

Scazzocchio B, Varì R, Di Benedetto R, D'Archivio M, Giovannini C, Masella R. Biophenols reduce oxLDL uptake by macrophage scavenger receptors [abstract]. *Atherosclerosis supplements.* 2004;5(1):17-18.

Schiavoni G, Mattei F, Borghi P, Sestili P, Venditti M, Morse HC, Belardelli F, Gabriele L. ICSBP is critically involved in the normal development and trafficking of Langerhans cells and dermal dendritic cells. *Blood.* 2004;103(6):2221-2228.

Schiavoni G, Mauri C, Carnei D, Belardelli F, Castellani Pastoris M, Proietti E. Type 1 IFN protects permissive macrophages from legionella pneumophila infection through an IFN-gamma-independent pathway. *Journal of immunology.* 2004;173(2):1266-1275.

Schiavoni I, Muratori C, Piacentini V, Giammarioli AM, Federico M. The HIV-1 Nef protein: how an AIDS pathogenetic factor turns to a tool for combating AIDS. *Current drug targets, immune, endocrine & metabolic disorders.* 2004;4(1):19-27.

Schiavoni I, Trapp S, Santarcangelo AC, Piacentini V, Pugliese K, Baur A, Federico M. HIV-1 Nef enhances both membrane expression and virion incorporation of Env products: a model for the Nef dependent increase of HIV-1 infectivity. *Journal of biological chemistry.* 2004;279(22):22996-23006.

Schinaia N, Kodra Y, Sarmati L, Andreoni M, Bino S, Qyra S, Rezza G. Prevalence of HHV-8 infection in Albanian adults and association with HBV and HCV. *European journal of epidemiology.* 2004;19(5):467-469.

Schmidt R, Launer LJ, Nilsson L, Pajak A, Sans S, Berger K, Breteler MM, Ridder Md, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S, Hofman A, CASCADE c. Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes. *Diabetes.* 2004;53(3):687-692.

Scuderi G, Guidoni L, Rosmini F, Petrini C. La normativa sulla protezione dei soggetti partecipanti a studi clinici in Italia: dagli anni Novanta al 2004. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(4):495-507.

Sedyaningsih-Mamahit E, Schinaia N, Lazzari S, Walker N, Vercauteren G. The use of blood donor data for HIV surveillance purposes. *AIDS.* 2004;18(13):1849-1851.

Seganti L, Di Biase AM, Marchetti M, Pietrantoni A, Tinari A, Superti F. Antiviral activity of lactoferrin towards naked viruses. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine.* 2004;17(3):295-299.

Sellitri C, Galati F. Il sito web PIRAMIDE. Dalla citazione al testo completo. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(11):8-10.

Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Aloisi F. Ectopic B-cell follicles with germinal centers form in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis [abstract]. *Journal of neuroimmunology.* 2004;154(1-2):90.

Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Capello E, Mancardi G, Aloisi A. Immature and mature dendritic cells in multiple sclerosis lesions [abstract]. *Journal of neuroimmunology.* 2004;154(1-2):156.

Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliani E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple slerosis. *Brain pathology.* 2004;14(2):164-174.

Serafino A, Sinibaldi-Vallebona P, Lazzarino G, Tavazzi B, Rasi G, Pierimarchi P, Andreola F, Moroni G, Galvano G, Galvano F, Garaci E. Differentiation of human melanoma cells induced by cyanidin-3-O-beta-glucopyranoside. *FASEB journal.* 2004;18(15):1940-1942.

Sestili I, Borioni A, Mustazza C, Rodomonte A, Turchetto L, Sbraccia M, Riitano D, Del Giudice MR. A new synthetic approach of N-(4-amino-2-methylquinolin-6-yl)-2-(4- ethylphenoxymethyl) benzamide (JTC-801) and its analogues and their pharmacological evaluation as nociceptin receptor (NOP) antagonists. *European journal of medicinal chemistry.* 2004;39(12):1047-1057.

Severa M, Remoli ME, Giacomini E, Lande R, Coccia EM. Interferon-beta modulates the chemokine gene expression and the activation of dendritic cells [abstract]. *Minerva biotecnologica.* 2004;16(1):39-40.

Severini C, Menegon M, Di Luca M, Abdullaev I, Majori G, Razakov SA, Gradoni L. Risk of Plasmodium vivax malaria reintroduction in Uzbekistan: genetic characterization of parasites and status of potential malaria vectors in the Surkhandarya region. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2004;98(10):585-592.

Severini F, Di Luca M, Severini C, Davidyants V, Avetisyan L, Romi R, Majori G. Malaria surveillance activities in Armenia: results of an entomological survey [abstract]. *Parassitologia.* 2004;46(Suppl 1):101.

Sgarbanti M, Arguello M, tenOever BR, Battistini A, Lin R, Hiscott J. A requirement for NF-kappaB induction in the production of replication competent HHV-8 virions. *Oncogene.* 2004;23(34):5770-5780.

Sgarbanti M, Marsili G, Remoli AL, Ridolfi B, Stellacci E, Borsetti A, Ensoli B, Battistini A. Analysis of the signal transduction pathway leading to Human Immunodeficiency Virus-1 induced Interferon Regulatory Factor-1 upregulation. *Annals of the New York academy of sciences.* 2004;1030:187-195.

Sgarbanti M, Marsili G, Remoli AL, Ridolfi B, Stellacci E, Borsetti A, Ensoli B, Battistini A. Analysis of the signal transduction pathway leading to IRF-1 up-regulation by HIV-1 [abstract]. *Clinical and investigative medicine-Medecine clinique et experimentale.* 2004;27(4):133B.

Sharakhov I, Braginets O, Grushko O, Cohuet A, Guelbeogo W, Boccolini D, Weill M, Costantini C, Sagnon N, Fontenille D, Yan G, Besansky NJ. A microsatellite map of the african human malaria vector Anopheles funestus. *Journal of heredity.* 2004;95(1):29-34.

Shukla S, Petrucci F, Alimonti A, Cusumano R, Cusumano S, Cristalli M, Atzei G, Cipriani C. "Chemotherapia specifica" for the cure of bladder cancer [abstract]. *Anticancer research.* 2004;24(5D):3631.

Silano M, De Vincenzi M, De Vincenzi A, Silano V. The new European legislation on traditional herbal medicines: main features and perspectives. *Fitoterapia.* 2004;75(2):107-116.

Silano M, Vicentini O, Muzzarelli R, Muzzarelli C, De Vincenzi M. MP-Chitosan protects CACO-2 cells from toxic gliadin peptides. *Carbohydrate polymers.* 2004;58:215-219.

Silvestro L, Caputo M, Blancato S, Decastelli L, Fioravanti A, Tozzoli R, Morabito S, Caprioli A. Asymptomatic carriage of verocytotoxin-producing Escherichia coli 0157 in farm workers in Northern Italy. *Epidemiology and infection.* 2004;04(132):915-919.

Silvestroni L, Mantovani A, Palleschi S. The partial head decondensation test is a new, quick method to assess acrosome status in human spermatozoa. *Fertility and sterility.* 2004;81(4):1007-1011.

Sinibaldi-Vallebona P, Rasi G, Pierimarchi P, Bernard P, Guarino E, Guadagni F, Garaci E. Vaccination with a synthetic nonapeptide expressed in human tumors prevents colorectal cancer liver metastases in syngeneic rats. *International journal of cancer.* 2004;110(1):70-75.

Siracusano A, Buttari B, Delunardo F, Margutti P, Ortona E, Profumo E, Riganò R. Echinococcosi cistica: un problema sanitario che necessita di approcci multidisciplinari. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(2):3-6.

Sjogren A, Kaper JB, Caprioli A, Karpman D. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of shiga toxin-producing Escherichia coli infection by antibodies to Escherichia coli secreted protein B in children with hemolytic uremic syndrome. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases.* 2004;23(3):208-211.

Smacchia C, Piselli P, Rezza G, Boschini A, Carletti F, Parolin A, Scuderi M, Zaniratti S, Serraino D. Infection with human herpesvirus type-8 among foreign female sex workers in Italy [letter]. *Infection.* 2004;32(5):303-305.

Sodano L, Faria S, Di Renzi M, Gabriele S. L'indagine di prevalenza delle infezioni ospedaliere: un utile strumento di conoscenza in una grande azienda ospedaliera. *Annali di igiene, medicina preventiva e di comunità.* 2004;647-663.

Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, Grigoletto F, Maggi S, Del Parigi A, Reiman Erich M, Caselli RJ, Scafato E, Farchi G, Capurso A. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology.* 2004;63(10):1882-1891.

Spada E, Mele A, Berton A, Ruggeri L, Ferrigno L, Garbuglia AR, Perrone MP, del Porto P, Piccolella E, Mondelli MU, Amoroso P, Cortese R, Nicosia A, Vitelli A, Folgori A. Multispecific T cell response and negative HCV RNA test during acute HCV infection are early prognostic factors of spontaneous clearance. *Gut.* 2004;53(11):1673-1681.

Spadafora C. Endogenous reverse transcriptase: a mediator of cell proliferation and differentiation. *Cytogenetic and genome research.* 2004;105(2-4):346-350.

Spampani A, Tenerini A, Brescia A, Alessandri M, Paradiso C, Epifanio A, Morgante L, Casari G, Vanacore N, Marconi R. Neuropsychological disturbances in subjects with familial hemiplegic migraine and mutations in ATP1A2 gene [abstract]. *Neurological sciences.* 2004;25 Suppl(Sep):S119.

Spano D, Branchi I, Rosica A, Pirro MT, Riccio A, Mithbaokar P, Affuso A, Arra C, Campolongo P, Terracciano D, Macchia V, Bernal J, Alleva E, Di Lauro R. Rhes is involved in striatal function. *Molecular and cellular biology.* 2004;24(13):5788-5796.

Spigaglia P, Mastrantonio P. Comparative analysis of Clostridium difficile clinical isolates belonging to different genetic lineages and time periods. *Journal of medical microbiology.* 2004;53(Pt.11):1129-1136.

Spila Alegiani S, Pastore Celentano L, Santuccio C, Caffari B, Raschetti R, Salmaso S, Traversa G, Ciofi Degli Atti ML. Pharmacovigilance of childhood vaccination in Italy, 2001-2002 [abstract]. *Drug safety.* 2004;27(12):960-961.

Stammati AL. European Centre for the Validation of Alternative Methods - ECVAM. Risultati ottenuti, ristrutturazione e nuove sfide. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(9):11-16.

Stampi S, Caprioli A, De Luca G, Quaglio P, Sacchetti R, Zanetti F. Detection of Escherichia coli 0157 in bovine meat products in northern Italy. *International journal of food microbiology.* 2004;90(3):257-262.

Stampone L, Parisi G, Del Grosso M, Valmarin M, Zaccaro C, Pinzi M, Minniti RR, Tronci M, Pantosti A, Sodano L. Circolazione endemica di enterococco resistente alla vancomicina in una grande azienda ospedaliera [abstract]. *Microbiologia medica.* 2004;19(2):208.

Stazi AV, Mantovani A. Malattia celiaca e implicazioni endocrine e nutrizionali nella riproduzione maschile. *Minerva medica.* 2004;95(3):243-254.

Stefanelli P, Di Muccio A, Ferrara F, Attard Barbini D, Generali T, Pelosi P, Amendola G, Vanni F, Di Muccio S, Ausili A. Estimation of intake of organochlorine pesticides and chlorobiphenyls through edible fishes from the Italian Adriatic sea during 1997. *Food control.* 2004;15(1):27-38.

Stefanelli P, Fazio C, Neri A, Sofia T, Mastrantonio P. Emergence in Italy of a Neisseria meningitidis clone with decreased susceptibility to penicillin. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2004;48(8):3103-3106.

Stellacci E, Testa U, Petrucci E, Benedetti E, Orsatti R, Feccia T, Stafsnes M, Coccia EM, Marziali G, Battistini A. Interferon regulatory factor-2 drives megakaryocytic differentiation. *Biochemical journal.* 2004;377(2):367-378.

Stojcevic D, Zivicnajak T, Marinculic A, Marucci G, Andelko G, Brstilo M, Pavo L, Pozio E. The epidemiological investigation of Trichinella infection in brown rats (rattus norvegicus) and domestic pigs in Croatia suggests that rats are not a reservoir at the farm level. *Journal of parasitology.* 2004;90(3):666-670.

Strober W, Fuss I, Boirivant M, Kitani A. Insights into the mechanism of oral tolerance derived from the study of models of mucosal inflammation. *Annals of the New York academy of sciences.* 2004;1029:115-131.

Stroffolini T, Mariano A, Iantosca G. Reported risk factors are useless in detecting HCV-positive subjects in the general population. *Digestive and liver disease.* 2004;36(8):547-550.

Stroffolini T, Sagnelli E, Almasio P, Ferrigno L, Craxi A, Mele A, Italian hospital collaborating groups. Characteristics of liver cirrhosis in Italy: results from a multi-center national study. *Digestive and liver disease.* 2004;36(1):56-60.

Stroffolini T, Sagnelli E, Mele A, Craxi A, Almasio P. The aetiology of chronic hepatitis in Italy: results from a multicentre national study. *Digestive and liver disease.* 2004;36(12):829-833.

Stroffolini T, Sagnelli E, Mele A, Craxi A, Almasio P. The aetiology of chronic hepatitis in Italy: results from a multicentre national study. *Digestive and liver disease.* 2004;36(12):829-833.

Suligoi B, Magliocchetti N, Nicoletti G, Pezzotti P, Rezza G. Trends in HIV prevalence among drug-users attending public drug treatment centres in Italy; 1990-2000. *Journal of medical virology.* 2004;73(1):1-6.

Suligoi B. Epidemiologia dell'infezione da HPV nel tratto genitale. *Esa Dia.* 2004;19:4-11.

Superti F, Pietrantoni A, Di Biase AM, Longhi C, Valenti P, Tinari A. INV-mediated apoptosis of epithelial cells infected with enteropathogenic yersinia: a protective effect of lactoferrin. *Research in microbiology.* 2004;156(6-7):728-737.

Tacconelli E, Savarino A, De Bernardis F, Cauda R, Cassone A. Candidiasis and HIV-protease inhibitors: the expected and the unexpected. *Current medicinal chemistry.* 2004;4(1):49-59.

Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, Shaw A, Kalidas K, Crosby AH, Patton MA, Sorcini M, van der Burgt I, Jeffery S, Gelb BD. Paternal germ-line origin and sex-ratio transmission distortion of PTPN11 mutations in Noonan syndrome. *American journal of human genetics.* 2004;75(3):492-497.

Tartaglia M, Martinelli S, Cazzaniga G, Cordeddu V, Spinelli M, Carta C, Masera G, Basso G, Sorcini M, Biondi A, Gelb BD. Somatic PTPN11 mutations are prevalent in common B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [abstract]. *Pediatric research.* 2004;55(Suppl 4):296A.

Tartaglia M, Martinelli S, Cazzaniga G, Cordeddu V, Spinelli M, Palmi C, Carta C, Pession A, Aricò M, Masera G, Basso G, Sorcini M, Gelb BD, Biondi A. Genetic evidence for lineage and differentiation

stage-related contribution of somatic PTPN11 mutations to leukemogenesis in childhood acute leukemia. *Blood.* 2004;104(2):307-313.

Tartaglia M, Niemeyer CM, Shannon KM, Loh ML. SHP-2 and myeloid malignancies. *Current opinion in hematology.* 2004;11(1):44-50.

Taruscio D, Falbo V, Floridia G, Salvatore M, Pescucci C, Cantafora A, Marongiu C, Baroncini A, Calzolari E, Cao A, Castaldo G, Dagna Bricarelli F, Guanti G, Nitsch L, Pignatti PF, Rosatelli C, Salvatore F, Silv O. Quality assessment in cytogenetic and molecular genetic testing: the experience of the Italian Project on Standardisation and Quality Assurance. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2004;42(8):915-921.

Taruscio D, Mantovani A. Factors regulating endogeneous retroviral sequences in human and mouse. *Cytogenetic and genome research.* 2004;105(2-4):351-362.

Taruscio D, Mantovani A. Factors regulating endogeneous retroviral sequences in human and mouse. *Cytogenetic and genome research.* 2004;105(2-4):351-362.

Taruscio D. Le malattie rare come esemplificazione di contrasto della marginalità. *La rivista delle politiche sociali.* 2004;4(Ott-Dic):183-193.

Taylor A, Branch S, Halls D, Patriarca M, White M. Atomic spectrometry update. Clinical and biological materials, foods and beverages. *Journal of analytical atomic spectrometry.* 2004;19:505-555.

Tcheremenskaia O, Giuliani A, Tomasi M. Computational analysis of hydropathy profiles recognizes similarities between hemagglutin neuraminidase transmembrane domain and homologous F protein fusion peptide of sendai virus and NDV [abstract]. *Italian journal of biochemistry.* 2004;53(Suppl 1):129.

Tcheremenskaia O, Giuliani A, Tomasi M. Recurrence and correlation analysis based on hydropaty contents of sequence unrelated proteins with similar 3D structures: the case of B subunits of cholera toxin and E.coli heat-labile enterotoxin [abstract]. *Italian journal of biochemistry.* 2004;53(Suppl 1):130.

Tebano MT, Pintor A, Frank C, Domenici MR, Martire A, Pepponi R, Potenza RL, Grieco R, Popoli P. Adenosine A2A receptor blockade differntially influences excitotoxic mechanisms at pre- and postsynaptic in the art striatum. *Journal of neuropathology and experimental neurology.* 2004;77(1):100-107.

Terranova ML, Laviola G. Health-promoting factors and animal welfare. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):187-193.

Testa U, Riccioni R, Diverio D, Rossini A, Lococo E, Peschle C. Interleukin-3 receptor in acute leukemia. *Leukemia.* 2004;18(2):219-226.

Testa U, Stellacci E, Pelosi E, Sestili P, Venditti M, Orsatti R, Fragale A, Petrucci E, Pasquini L, Belardelli F, Gabriele L, Battistini A. Impaired myelopoiesis in mice devoid of interferon regulatory factor 1. *Leukemia.* 2004;18(11):1864-1871.

Testa U, Stellacci E, Pelosi E, Sestili P, Venditti M, Orsatti R, Fragale A, Petrucci E, Pasquini L, Belardelli F, Gabriele L. Impaired myelopoiesis in mice devoid of interferon regulatory factor 1. *Leukemia.* 2004;18(11):1864-1871.

Testa U. Apoptotic mechanisms in the control of erythropoiesis. *Leukemia Journal.* 2004;18(7):1176-1199.

Testa U. Interleukin-3 receptor as a target for antileukemic drugs. *Drugs of the future.* 2004;29(8):821-833.

Testai E. La valutazione tossicologica delle sostanze aromatizzanti: l'approccio dell'Unione Europea. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(6):11-16.

Torosantucci A, Romagnoli G, Chiani P, Stringaro A, Crateri P, Mariotti S, Teloni R, Arancia G, Cassone A, Nisini R. Candida albicans yeast and germ tube forms interfere differently with human monocyte differentiation into dendritic cells: a novel dimorphism-dependent mechanism to escape the host's immune response. *Infection and immunity.* 2004;72(2):833-843.

Torre M, Romanini E, Palmieri S, Zanoli G, Zapponi GA. Registri degli interventi di protesi d'anca. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(9):3-10.

Torre M, Romanini E, Palmieri S, Zanoli G, Zapponi GA. Registri di interventi di protesi all'anca. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(9):3-6.

Tosi D, Valenti R, Cova A, Sovena G, Huber V, Pilla L, Arienti F, Belardelli F, Parmiani G, Rivoltini L. Role of cross-talk between IFN-alpha-induced monocyte-derived dendritic cells and NK cells in priming CD8+ T cell responses against human tumor antigens. *Journal of immunology.* 2004;172(9):5363-5370.

Tosini F, Agnoli A, Mele R, Sacchi L, Corona S, Gomez Morales MA, Pozio E. A new modular protein of Cryptosporidium parvum, with ricin B and LCCL domains, expressed in the sporozoite invasive stage. *Molecular and biochemical parasitology.* 2004;134(1):137-147.

Tozzi AE, Pastore Celentano L. Vaccinare bene: i dubbi e gli errori. *Area pediatrica.* 2004;5(3):I-XIX.

Tozzi AE, Pastore Celentano L. Vaccinazioni e autoimmunità. *Rivista di immunologia e allergologia pediatrica.* 2004;18(1):17-21.

Tozzi AE, Salmaso S, Mastrantonio P, Caporali MG, Sofia T. Epidemiologia delle meningiti batteriche prevenibili con vaccinazione pediatrica in Italia. *Vaccinare oggi.* 2004;8-11.

Tozzi AE. Commento a: profilo quantitativo e qualitativo della prescrizione di antibiotici sistemici in età pediatrica nell'ULSS 4, Alto Vicentino. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(4):iii-iv.

Tozzi AE. Field evaluation of vaccine safety. *Vaccine*. 2004;22(15-16):2091-2095.

Traina ME, Guarino M, Urbani E, Saso L, Cordelli E, Eleuteri P, Leter G, Rescia M, Spanò M. Lonidamine, a pharmacological tool to study the effect of drugs on spermatogenesis in immature mice [abstract]. *Toxicology and applied pharmacology.* 2004;197(3):355.

Traversa G, Capuano A, Da Cas R, Menniti Ippolito F, Rossi R, Renna S, Barabino P, Pirozzi N, Cecchetti C, Iori V, Raucci U, Viviano G. Neurological disorders associated with vaccine use: a prospective case-control study [abstract]. *Drug safety.* 2004;27(12):963-964.

Traversa G, Menniti Ippolito F, Da Cas R, Da Dalt L, Bressan E, Morando C, Falcon E, Rossi R, Barabino P, Renna S. Vasculitis associated with drug use in children in Italy [abstract]. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2004;13(Suppl 1):S327.

Trivedi P, Takazawa K, Zompetta C, Cuomo L, Anastasiadou E, Carbone A, Uccini S, Belardelli F, Takada K, Frati L, Faggioni A. Infection of HHV-8+ primary effusion lymphoma cells with a recombinant Epstein-Barr virus leads to restricted EBV latency, altered phenotype, and increased tumorigenicity without affecting TCL1 expression. *Blood.* 2004;103(1):313-316.

Trompier F, Fattibene P, Tikunov D, Bartolotta A, Carosi A, Doca M. EPR dosimetry in a mixed neutron and gamma radiation field. *Radiation protection dosimetry.* 2004;110(1-4):437-442.

Trottein F, Pavelka N, Vizzardelli C, Angeli V, Zouain CS, Pelizzola M, Capozzoli M, Urbano M, Capron M, Belardelli F, Granucci F, Ricciardi-Castagnoli P. A type I IFN-dependent pathway induced by Schistosoma mansoni eggs in mouse myeloid dendritic cells generates an inflammatory signature. *Journal of immunology.* 2004;172(5):3011-3017.

Turrio Baldassarri L, Battistelli CL, Conti L, Crebelli R, De Berardis B, Iamiceli AL, Gambino M, Iannaccone S. Emission comparison of urban bus engine fueled with diesel oil and "biodiesel" blend. *Science of the total environment.* 2004;327(1-3):147-162.

Use of mental health services in Europe: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatrica scandinavica.* 2004;109(Suppl 420):47-54.

Vaccari G, Conte M, Morelli L, Di Guardo G, Petraroli R, Agrimi U. Primer extension assay for prion protein genotype determination in sheep. *Molecular and cellular probes.* 2004;18(1):33-37.

Valanzano A. Rules of good practice in the care of laboratory animals used in biomedical research. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):201-203.

van Asten L, Verhaest I, Lamzira S, Hernandez-Aguado I, Zangerle R, Boufassa F, Rezza G, Broers B, Robertson R, Brettle RP, McMenamin J, Prins M, Cochrane A, Simmonds P, Coutinho RA, Bruisten S. Spread of hepatitis C virus among European injectong drug users infected with HIV: a phylogenetic analysis. *Journal of infectious diseases.* 2004;189(2):292-302.

Van Den Brink CL, Tijhuis M, Van Den Bos GA, Giampaoli S, Kivinen P, Nissinen A, Kromhout D. Effect of widowhood on disability onset in elderly men from three European countries. *American journal geriatric society.* 2004;52(3):353-358.

van Gelder B, Tijhuis M, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinien A, Kromhout D. Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men. The FINE study. *Neurology.* 2004;63(12):2316-2321.

Vanacore N, Maggini M, Sorrentino GC, Caffari B, Raschetti R. Switching acetylcholinesterase inhibitors in the Italian Cronos project [abstract]. *Neurological sciences.* 2004;25 Suppl(Sep):S266-267.

Vandamme A, Sonnerborg A, Ait-Khaled M, Albert J, Asjo B, Bacheler L, Banhegyi D, Boucher C, Brun-Vézinet F, Camacho R, Clevenbergh P, Clumeck N, Dedes N, De Luca A, Doerr H, Faudon J, Gatti G, Gerstoft J, Hall W, Hatzakis A, Hellmann N, Horban A, Lundgren JD, Kempf D, Miller M, Miller V, Myers T, Nielsen C, Opravil M, Palmisano L, Perno CF, Phillips A, Pillay D, Pumarola T, Ruiz L, Salminen M, Schapiro J, Schmidt B, Schmit J, Schuurman R, Shulse E, Soriano V, Staszewski S, Vella S, Youle M, Ziermann R, Perrin L. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. *Antiviral therapy.* 2004;9(6):829-848.

Vannucchi AM, Bianchi L, Paoletti F, Di Giacomo V, Migliaccio G, Migliaccio AR. Impaired GATA-1 expression and myelofibrosis in an animal model. *Pathologie biologie.* 2004;52(5):275-279.

Vanuzzo D, Pilotto L, Uguccioni M, Pede S, Valagussa F, Gaggioli A, Palmieri L, Dima F, Lo Noce C, Seccareccia F, Giampaoli S. Epidemiologia cardiovascolare: andamento dei fattori di rischio in Italia. *Italian heart journal.* 2004;5(Suppl 8):19S-27S.

Vella S. HIV clinical research in developing countries: challenges and priorities [editorial]. *Journal of HIV therapy.* 2004;9(3):49.

Venerosi A, Valanzano A, Cirulli F, Alleva E, Calamandrei G. Acute global anoxia during C-section birth affects dopamine-mediated behavioural responses and reactivity to stress. *Behavioural brain research.* 2004;154(1):155-164.

Venettoni S, Curtoni ES, Scalamogna M, Grossi P, Gianelli A, Grigioni W, Ciancio BC, Rossi M, Gabbrielli F, Rizzato L, Nanni Costa A. Strategies for evaluation of suitable donors: Italian experience. *Annals of transplantation.* 2004;9(2):15-16.

Venettoni S, Rizzato L, Gabbrielli F, Ciancio BC, Di Ciaccio P, Delvecchio C, Ferraro C, Nanni Costa A. Optimizing the organ procurement process: organizational prerequisites and monitoring strategies in a national network. *Transplantation proceedings.* 2004;36(10):2891-2893.

Venettoni S, Scalamogna M, Curtoni ES, Adorno D, Marino IR, Taioli E, Ciancio BC, Rizzato L, Nanni Costa A. Transplant quality in Italy: analysis of the 1995-2000 period. *Transplant international.* 2004;17(8):402-415.

Ventura M, Munno G, Giannoccaro F, Accettura F, Chironna M, Lama R, Hoxha M, Panetta V, Ferrigno L, Rosmini F, Matricardi PM, Barbuti S, Priftanji A, Bonini S,
Tursi A. Allergy, asthma and makers of infections among Albanian migrants to southern Italy. *Allergy.* 2004;59(6):632-636.

Verani P. Prospettive nell'impiego di sostanze biologicamente attive: dal laboratorio ai saggi clinici nei tumori e nell'AIDS. Roma, 19-20 febbraio 2004. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(3):14-16.

Vergari A, Gunnella B, Rodolà F, Frassanito L, Musumeci M, Palazzesi S, Casalinuovo I. A new method of orotracheal intubation in mice. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2004;8(3):103-106.

Vestri R, Massa A. The phenotype of sheep hemoglobins containing distinct alpha chains is influenced by beta chain genotype. *Hemoglobin.* 2004;28(2):163-167.

Vetrugno V. Safety of milk and milk derivatives in relation to BSE: the lactoferrin example. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine.* 2004;17(3):353-356.

Viaggiù E, Melchiorre S, Volpi F, Di Corcia A, Mancini R, Garibaldi L, Crichigno G, Bruno M. Anatoxin-a toxin in the cyanobacterium Planktothrix rubescens from a fishing pond in northern Italy. *Environmental toxicology.* 2004;19(3):191-197.

Viard M, Parolini I, Rawat SS, Fecchi K, Sargiacomo M, Puri A, Blumenthal R. The role of glycosphingolipids in HIV signaling, entry and pathogenesis. *Glycoconjugate journal.* 2004;20(3):213-222.

Vimercati A, Angelici MC, De Cosmo L, Doria G, Cuccovillo A, Lezzi V, Nigro A, Lucaselli R, Pontrelli G, Selvaggi L. Prevenzione e trattamento della toxoplasmosi congenita. *Minerva ginecologica.* 2004;56(2):171-178.

Viora M, Quaranta MG, Mattioli B, Giordani L. HIV-1 Nef equips dendritic cells to reduce survival and function of CD8+ T cells: a mechanism of immune evasion [abstract]. *Minerva biotecnologica.* 2004;16(1):24.

Vitale A, Licata E. Refinement techniques in experimental protocols involving Callitrichids. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):237-240.

Vitale A, Manciocco A. Environmental enrichment techniques in non-human primates. The case of Callitrichids. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;40(2):181-186.

Viti V, Grande S, Giovannini C, Guidoni L, Lojacono PA, Luciani AM, Palma A, Patti VI, Raffaele L, Rosi A, Sapora O, Valastro LM. Studio comparativo mediante spettoscopia di risonanza magnetica nucleare degli effetti dell'irraggiamento con fasci di protoni e di fotoni in cellule tumorali [abstract]. *Bollettino SIRR.* 2004;7 Suppl(2):94.

Vitiello G, Taranto M. 70 anni dell'Istituto Superiore di Sanità. La nostra ricerca per la salute di tutti. 1934-2004. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(7-8):3-7.

Vitiello G. Identifiers and identification Systems. *D-Lib Magazine*. 2004;10(1).

Vitiello G. L'identificazione degli identificatori. *Biblioteche oggi*. 2004;22(2):67-80.

Volpi A, Sarmati L, Suligoi B, Montano M, Rezza G, Andreoni M. Correlates of human herpes virus-8 and herpes simplex virus type 2 infections in Northern Cameroon. *Journal of medical virology.* 2004;74(3):467-472.

Vulcano F, Mattia G, Milazzo L, Pascuccio M, Macioce G, Giampaolo A, Hassan HJ. Engraftment in NOD/SCID mice of human CD34+ cord blood cells after thrombopoietin ex vivo expansion [abstract]. *Vox sanguinis.* 2004;87(Suppl 3):S17-S92.

Vultaggio A, Scaletti C, Mazzetti M, Gomez Miguel MJ, Giudizi MG, Biagiotti R, Matucci A, Cassone A, Romagnani S, Maggi E, Piccinni M. Highly active antiretroviral therapy including inhibitory proteases in HIV-infected patients induces a restored T cell-mediated immune response to C. albicans antigens and Th1 profile [abstract]. *Minerva biotecnologica.* 2004;16(1):24.

Vultaggio A, Scaletti C, Mazzetti M, Gomez Miguel MJ, Livi C, Matucci A, Cassone A, Romagnani S, Maggi E, Piccinni M. Local and systemic T cell immunity against Candida albicans in HIV-infected subjects [abstract]. *Minerva biotecnologica.* 2004;16(1):24.

Wang L, Knudsen E, Jin Y, Gessani S, Maghazachi AA. Lysophospholipids and chemokines activate distinct signal transduction pathways in T helper 1 and T helper 2 cells. *Cellular signalling.* 2004;16(9):991-1000.

WHO World Mental Health Survey Consortium. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health surveys. *JAMA-Journal of the American Medical Association.* 2004;291(21):2581-2590.
(among participants: Morosini P, Polidori G)

Widstrand C, Larsson F, Fiori M, Civitareale C, Mirante S, Brambilla F. Evaluation of MISPE for the multi-residue extraction of beta-agonists from calves urine. *Journal of Chromatography B.* 2004;804(1):85-91.

Witte V, Laffert B, Rosorius O, Lischka P, Blume K, Galler G, Stilper A, Willbold D, D'Aloja P, Sixt M, Kolanus J, Ott M, Kolanus W, Schuler G, Baur A. HIV-1 Nef mimics an integrin receptor signal that recruits the polycomb group protein Eed to the plasma membrane. *Molecular Cell.* 2004;13(2):179-190.

Wolf-Maier K, Kramer H, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres M, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada and the United States. *Journal of hypertension.* 2004;43(1):10-17.

Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS, Schechter M, Carpenter CC, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Volberding PA. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the international AIDS Society-USA panel. *JAMA-Journal of the American Medical Association.* 2004;292(2):251-265.

Zapponi GA, Marcello I. Recent experimental data on extremely low frequency (ELF) magnetic field carcinogenic risk: open questions. *Journal of experimental & clinical cancer research.* 2004;23(2):353-364.

Zbilut JP, Giuliani A, Colosimo A, Mitchell J, Colafranceschi M, Marwan N, Webber CL, Uversky VN. Charge and hydrophobicity patterning along the sequence predicts the folding mechanism and aggregation of proteins: a computational approach. *Journal of proteome research.* 2004;3(6):1243-1253.

Zbilut JP, Mitchell JH, Giuliani A, Colosimo A, Marwan N, Webber CL. Singular hydrophobicity patterns and net charge: a mesoscopic principle for protein aggregation/folding. *Physica A-Statistical mechanics and its applications.* 2004;343:348-358.

Zeuner A, Pedini F, Signore M, Messina C, Peschle C, De Maria R. Defective death receptor signaling in polycythemia vera erythroid precursor cells [abstract]. *Blood.* 2004;102(11).

Zheng X, Aniol K, Armstrong D, Averett T, Bertozzi W, Binet S, Frullani S, Garibaldi F, Urciuoli GM. Precision measurement of the neutron spin asymmetries and spin-dependent structure functions in the valence quark region. *Physical review. C: Nuclear physics.* 2004;70(6).

Zuccaro P, Marchei E, Pellegrini M, Palmi I, Mortali C, Pichini S. Il dosaggio delle droghe d'abuso in urina e nei capelli: linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità. *Esa Dia.* 2004;7(20):10-15.

Zuccaro P, Pichini S, Mortali C, Pacifici R, Viegi G, Baldacci S, Angino A, Martini F, Borbotti M, Scognamiglio A, Simoni M, Silvia P, Di Pede F, Carrozzi L, Porta D, Simonato L, Crispo A, Merletti F, Forastiere F. Fumo e patologie respiratorie. Le carte del rischio per BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva e tumore al polmone. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2004;17(12):6-9.

MONOGRAFIE E CONTRIBUTI IN MONOGRAFIE

Abellan R, Ventura R, Pichini S, Di Giovannandrea R, Pascual JA, Bellver M, Olive R, Pacifici R, Zuccaro P, Segura J. Serum levels of EPO in elite athletes. In: Schänzer W, Geyer H, Mareck-Engelke U, ed. *Manfred Donike workshop: 22. Cologne workshop on dope Analysis. Proceedings.* Koln: Sport und Buch Strauß; 2004. p. 453-457.

Abellan R, Ventura R, Pichini S, Pascual JA, Bellver M, Di Giovannandrea R, Olive R, Pacifici R, Zuccaro P, Segura J. Serum concentrations of P-III and IGF-I in selected populations of athletes. In: Schänzer W, Geyer H, Mareck-Engelke U, ed. *Manfred Donike workshop: 22. Cologne workshop on dope Analysis. Proceedings.* Koln: Sport und Buch Strauß; 2004. p. 465-469.

Abellan R, Ventura R, Pichini S, Remacha AF, Sarda MP, Di Carlo S, Bacosi A, Pacifici R, Pascual JA, Zuccaro P, Segura J. Indirect biomarkers of rhGH and rhEPO misuse. Factors affecting their measurement in serum samples. In: Schänzer W, Geyer H, Mareck-Engelke U, ed. *Manfred Donike workshop: 22. Cologne workshop on dope Analysis. Proceedings.* Koln: Sport und Buch Strauß; 2004. p. 279-287.

Accardi L, Donà MG, Di Bonito P, Giorgi C. Antiproliferative activity of anti HPV16-E7 scFvs. In: *Proceedings of the Free Papers of the II European Congress of Virology.* Bologna: Monduzzi editore; 2004. p. 173-175.

Alleva E, Branchi I, Solimini R. La biodiversità dei ricercatori che scrivono. In: De Castro P, Guida S, Sagone BM, ed. *Diciamolo chiaramente. Testi, immagini, poster e powerpoint per una comunicazione medico-scientifica efficace.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2004. p. XIII-XIX.

Alleva E, Francia N, Olivieri N, Santucci D. *Le specie sentinella: la valutazione ecotossicologica in ambiente montano.* Bologna: Bononia University Press; 2004.

Aloisi F. Cytokine production. In: Kettnman H, Ransom B, ed. *Neuroglia. Second edition.* Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 285-301.

Andreani P, Beltrami ME, Bernabei S, Cecchi G, Ciambella M, D'Angelo AM, Dello Vicario E, Formichetti P, Gramegna C, Pierdominici E, Venanzi D, Mancini L. *Il fiume come esperienza didattica. Introduzione all'ecologia fluviale e ai sistemi di valutazione della qualità dei corsi d'acqua.* Viterbo: Primaprint; 2004.

Andrews G, Hunt C, Jarry M, Morosini P, Roncone R, Tibaldi G. *Disturbi mentali. Competenze di base, strumenti e tecniche per tutti gli operatori.* Torino: Centro Scientifico Editore; 2004.

Angioli R, Benedetti Panici PL, Bianchi U, Colombo N, Didier F, Donati S, Serpieri Eleuteri D, Imparato E, Jefferson T, Martin Wedard B, Odicino F, Pecorelli S, Ponzone R, Sismondi P, Tateo S. *Diagnosi e terapia del carcinoma ovarico. Documento d'indirizzo.* Milano: Zadig; 2004.

Argentini C, Giuseppetti R, D'Ugo E, La Sorsa V, Tritarelli E, Orobello S, Canitano A, Gluck R, Rapicetta M. The human CHO-derived hepatitis B vaccine protects woodchucks from WHV productive infection. In: *Proceedings of the Free Papers of the II European Congress of Virology.* Bologna: Monduzzi editore; 2004. p. 167-171.

Beccaloni E, Musmeci L, Spaziani R, Stacul E. Sequential extraction of heavy metals from polluted marine sediments. In: Gavaskar AR, Chen ASC, ed. *4. International Conference of Remediation of Chlorinated and Recalcitrant Compounds. Proceedings.* Columbus: Battelle Press; 2004.

Beccaloni E, Musmeci L, Stacul E, Ziemacki G. CrIII/CrVI speciation in cleanup soil samples: benchmarking of methods. In: Gavaskar AR, Chen ASC, ed. *4. International Conference of Remediation of Chlorinated and Recalcitrant Compounds. Proceedings.* Columbus: Battelle Press; 2004.

Bedetti C, Angelici MC, Auricchio B, Belloni P, Pietrangeli M. *A.A.A. ricercatore cercasi. Prove di laboratorio per il conseguimento di una borsa di studio.* Roma: IMAGIMOTION; 2004.

Bedetti C, De Castro P, ed. *La doppia elica vista dai ragazzi.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004.

Bedetti C. Disegni e poesie dalle scuole. In: Bedetti C, De Castro P, ed. *La doppia elica vista dai ragazzi.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. p. 7-8.

Benigni R. Prediction of human health endpoints: mutagenicity and carcinogenicity. In: Cronin M, Livingstone D, ed. *Modeling environmental fate and toxicity.* London: Taylor and Francis books; 2004. p. 173-192.

Bignami M, Stefanini M. I sistemi di riparazione. In: Migliore L, ed. *Mutagenesi ambientale.* Bologna: Zanichelli Editore; 2004. p. 121-138.

Bonadonna L. Risorse idriche: quali prospettive per il futuro? In: *Altri sguardi. Acqua.* Riva San Vital: Edizioni del Faro; 2004. p. 30-32.

Boriani G, Biffi M, Martignani C, Camanini C, Valzania C, Diemberger I, Saporito D, Bartolini P, Branzi A. Cardiac resynchronization therapy: the low voltage road or the high voltage road? In: Raviele A, ed. *Cardiac Arrhythmias 2003.* Milano, New York: Springer-Verlag; 2004. p. 785-791.

Briancesco R, Mucedola VM, Bonadonna L. Un'indagine sulla presenza di protozoi patogeni in acque destinate al consumo umano del sud Italia. In: Morselli L, ed. *8. Fiera internazionale del recupero di materia ed energia e dello sviluppo sostenibile (Ecomondo 2004).* Rimini: Maggioli editore; 2004. p. 114-120.

Bruni R, Villano U, D'Ugo E, Giuseppetti R, Conti I, Rapicetta M. Hepatitis B Virus insertion in loci of the N-myc2 chromosomal domain in a survery of HCCs from naturally infected woodchucks. In: *Proceedings of the Free Papers of the II European Congress of Virology.* Bologna: Monduzzi editore; 2004. p. 47-50.

Casacchia M, Roncone R, Cavicchio A, De Marco F, Morosini P. Indagine sul ruolo dei dipartimenti Italiani di salute mentale sull'inserimento lavorativo delle persone afferenti ai servizi psichiatrici. In: Psiche Enterprise, ed. *L'inserimento lavorativo dei disabili psichici. Valorizzazione e sviluppo delle buone prassi e sperimentazione di servizi innovativi. Parte II.* Lecce: Pensa editore; 2004. p. 49-97.

Casorelli I, Blasi MF, Giuliani A, Bignami M. Control of genetic stability and global cellular responses to DNA damage. In: Parisi V, DeFonzo V, Aluffi-Pentini F, ed. *Dynamical genetics.* Kerala: Trivandrum; 2004. p. 121-131.

Ciambella M, Venanzi D, Cecchi G, D'Ulizia U, Dello Vicario E, Andreani P, Formichetti P, Munafò M, Baiocco F, Pastura P, Iaconelli M, Pierdominici E, D'Angelo AM, Mancini L. Convenzione Istituto Superiore di Sanità - Provincia di Viterbo: messa a punto di uno strumento conoscitivo per la gestione delle acque superficiali della Provincia di Viterbo. In: *IDP. Indice di inquinamento diffuso potenziale.* Viterbo: Primaprint; 2004. p. 7-13.

Ciccaglione AR, Tritarelli E, Marcantonio C, Costantino A, Equestre M, Marziliano N, Geraci A, Rapicetta M. Inhibition of cell cycle progression in cells expressing hepatitis C Virus proteins. In:

Proceedings of the Free Papers of the II European Congress of Virology. Bologna: Monduzzi editore; 2004. p. 59-64.

Cimini AM, Cristiano L, Bernardo A, Benedetti E, Di Loreto S, Cerù MP. Peroximes and PPARs in cultured neural cells. In: Roels F, Baes M, De Bie S, ed. *Peroxisomal disorders and regulation of genes.* New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2004.

Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S, Bologna E. Le vaccinazioni in età pediatrica. In: Sabbadini LL, Costa G, ed. *Informazione statistica e politiche per la promozione della salute. Atti del Convegno. Roma 10-11-12 settembre 2002.* Roma: Istituto nazionale di statistica; 2004. p. 97-104.

Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S, Tozzi AE. Il rischio infettivo: epidemiologia delle maggiori infezioni tra i bambini in Italia. In: Figà-Talamanca I, Mantovan A, ed. *Ambiente e infanzia in Italia.* Roma: Verduci Editore; 2004. p. 34-50.

Coccia AM, Gucci PMB, Marini R. Valutazione microbica del bioaerosol in un impianto di trattamento di residui mercatali e sfalci verdi finalizzato alla produzione di ammendante compostato di qualità. In: Morselli L, ed. *Norme, tecnologie e controlli ambientali: compost, rifiuti, ri-prodotti. Atti dei seminari.* Maggioli Editore; 2004. p. 646-655.

Comba P, Fazzo L, Berrino F, ed. *I sarcomi dei tessuti molli a Mantova: revisione delle evidenze epidemiologiche e prospettive di risanamento ambientale.* Roma: La Nuova Italia Scientifica; 2004.

Comba P, Martuzzi M, Zapponi GA. Effetti sull'uomo dei campi magnetici a 50/60 Hz. In: *Campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse (ELF). Rischio cancerogeno.* Roma: LILT; 2004. p. 77-88.

Conti S, Masocco M, Minelli G, Toccaceli V, Vichi M. Variabilità della mortalità evitabile in Italia. In: Morosini P, Palumbo G, ed. *Variabilità nei servizi sanitari in Italia.* Torino: Centro Scientifico Editore; 2004. p. 29-39.

Cordella D. Distance learning at the Istituto Superiore di Sanità. In: Inchingolo P, Pozzi Mucelli R, ed. *EuroPACS-MIR 2004 in the enlarged Europe.* Trieste: EUT Edizioni Università di Trieste; 2004. p. 413-416.

Crebelli R. Valutazione e regolamentazione del rischio mutageno. In: Migliore L, ed. *Mutagenesi ambientale.* Bologna: Zanichelli Editore; 2004. p. 315-332.

D'Ambrosio C, Frullani S, Rosetti M. Monte Carlo simulation with the fluka code of the dose distribution of a proton beam in a water phantom approximating an eye. In: Gualdrini G, Ferrari P, ed. *Intercomparison on the usage of computational codes in radiation dosimetry. Bologna - Italy International Workshop proceedings. July 14-16, 2003.* Roma: Enea; 2004. p. 153-157.

De Bernardis F, Boccanera M, Amantini C, Santoni G. T and B lymphocytes in mucosal candidiasis. In: San-Blas G, Calderone RA, ed. *Pathogenic fungi: host interactions and emerging strategies for control.* Norwich: Horizon Scientific Press; 2004. p. 215-240.

De Castro P, Guida S, Sagone BM, ed. *Diciamolo chiaramente. Testi, immagini, poster e powerpoint per una comunicazione medico-scientifica efficace.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2004.

De Castro P, Salinetti S. La letteratura grigia: scrivere fuori dagli schemi? In: De Castro P, Guida S, Sagone BM, ed. *Diciamolo chiaramente. Testi, immagini, poster e powerpoint per una comunicazione medico-scientifica efficace.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2004. p. 151-172.

De Castro P. Il concorso per i 50 anni della scoperta del DNA. In: Bedetti C, De Castro P, ed. *La doppia elica vista dai ragazzi.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. p. 2-4.

De Girolamo G, Morosini P, Picardi A. Le strutture residenziali e i loro ospiti: i risultati della fase 2 del progetto nazionale PROGRES. Prefazione. In: *Le strutture residenziali e i loro ospiti: i risultati della fase 2 del progetto nazionale PROGRES.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2004. p. 1-2.

De Girolamo G, Picardi A, Santone G, Falloon I, Morosini P, Fioritti A, Micciolo R, Svettini A, Cappiello V. I pazienti ospitati. In: *Le strutture residenziali e i loro ospiti: i risultati della fase 2 del progetto nazionale PROGRES.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2004. p. 45-67.

De Girolamo G, Picardi A, Santone G, Semisa D, Morosini P, Micciolo R. Le strutture residenziali e i loro ospiti: i risultati della fase 2 del progetto nazionale PROGRES. Metodologia. In: *Le strutture residenziali e i loro ospiti: i risultati della fase 2 del progetto nazionale PROGRES.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2004. p. 5-6.

De Girolamo G, Picardi A, Santone G, Semisa D, Morosini P. *Le strutture residenziali e i loro ospiti: i risultati della fase 2 del progetto nazionale PROGRES.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2004.

De Girolamo G, Picardi A, Santone G, Semisa D, Morosini P. Le strutture residenziali e i loro ospiti: i risultati della fase 2 del progetto nazionale PROGRES. Conclusioni. In: *Le strutture residenziali e i loro ospiti: i risultati della fase 2 del progetto nazionale PROGRES.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2004. p. 87-88.

De Girolamo G, Picardi A, Santone G, Semisa D, Morosini P. Le strutture residenziali e i loro ospiti: i risultati della fase 2 del progetto nazionale PROGRES. Introduzione. In: *Le strutture residenziali e i loro ospiti: i risultati della fase 2 del progetto nazionale PROGRES.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2004. p. 3-4.

Della Seta M, Ensoli A. L'informazione scientifica: sanità e ambiente. In: Cavaleri P, Venturini F, ed. *Documenti e dati pubblici sul web. Guida all'informazione di fonte pubblica in rete.* Bologna: Il Mulino; 2004. p. 283-341.

Denaro M, Giamberardini S, Feliciani R, Maggio A, Milana MR. Controlli di migrazione da materie plastiche in olio: sviluppo di metodi innovativi. In: Porretta S, ed. *Ricerche e innovazioni nell'industria alimentare. 6. Congresso italiano di scienza e tecnologia degli alimenti (6° CISETA). Atti. Villa Erba, Cernobbio (Co), 18-19 settembre 2003.* Pinerolo: Chirotti editori; 2004. p. 188-192.

Di Bonito P, Carattoli A, Grasso F, Giorgi C, Blasi F, Niedrig M, Cassone A. An ELISA based on recombinant proteins for detection of antibodies to SARS-Coronavirus. In: *Proceedings of the Free Papers of the II European Congress of Virology.* Bologna: Monduzzi editore; 2004. p. 141-144.

Di Cicco S. *Well being in hospitals. Design-aids functionally environmentally-sound therapeutic buildings.* Eindhoven: Eindhoven University Press; 2004.

Di Dato P, Mancini L, Tancioni L, Scardi M. A neural network approach to the prediction of benthic macroinvertebrate fauna composition in rivers. In: Lek S, Scardi M, Verdonschot PFM, Descy JP, Park YS, ed. *Modelling community structure in freshwater ecosystems.* Berlin: Springer-Verlag; 2004. p. 147-157.

Di Pucchio A, Pizzi E, Pacifici R, Zuccaro P. Fumo e tutela dei bambini. In: Figà-Talamanca I, Mantovan A, ed. *Ambiente e infanzia in Italia.* Roma: Verduci Editore; 2004. p. 155-164.

Donati S, Grandolfo M, Giusti A. L'assistenza alla nascita nelle indagini dell'Istituto Superiore della Sanità. In: *Il percorso nascita fra territorio ed ospedale.* Ravenna: Agenzia Comunicazione - Linee Editoriali; 2004. p. 91-98.

Donati S. Studi consultoriali verificati. In: *Il ruolo dei consultori familiari nel diritto alla salute: approccio alla persona per la salute sessuale e riproduttiva.* Roma: CGIL Dipartimento Politiche del Welfare; 2004. p. 54-65.

Donati S. Variabilità dell'assistenza al percorso nascita in Italia. In: Morosini P, Palumbo G, ed. *Variabilità nei servizi sanitari in Italia.* Torino: Centro Scientifico Editore; 2004. p. 144-154.

D'Ugo E, Orobello S, Canitano A, Giuseppetti R, Palmieri G, Minelli G, Argentini C, Rapicetta M. Viral, host and pathological profile of WHV/HDV infection in woodchuck model. In: *Proceedings of the Free Papers of the II European Congress of Virology.* Bologna: Monduzzi editore; 2004. p. 65-70.

D'Ugo E, Paroli M, Palmieri G, Giuseppetti R, Argentini C, Tritarelli E, Bruni R, Barnaba V, Canitano A, Houghton M, Rapicetta M. Improved long-term survival after viral challenge in woodchucks vaccinated with MF-59 adjuvanted hepatitis Delta antigen. In: Jilbert AR, Grgacic EVL, Vickery K, Burrell CJ, Cossart YE, ed. *Proceedings of the 11th International Symposium on Viral Hepatitis & Liver Disease.* Melbourne: Australian Centre for Hepatitis Virology; 2004. p. 351-353.

Falzano L, Filippini P, Travaglione S, Fiorentini C. Epithelial cytokine response in Escherichia coli infection: role of cytotoxic necrotizing factor 1. In: *Recent research developments in infection and immunity. Vol 2.* Trivandrum: Transworld Research Network; 2004. p. 2-10.

Fedele G, Frasca L, Palazzo R, Ferrero E, Malavasi F, Ausiello CM. CD38 is a novel marker of mature dendritic cells involved in CD83 expression and IL-12 induction. In: *Immunology 2004.* Bologna: Monduzzi editore; 2004. p. 137-142.

Feliciani R, Maggio A, Denaro M, Padula G, Milana MR. Nuovi sistemi simulanti per alimenti solidi secchi. In: Porretta S, ed. *Ricerche e innovazioni nell'industria alimentare. 6. Congresso italiano di scienza e tecnologia degli alimenti (6° CISETA). Atti. Villa Erba, Cernobbio (Co), 18-19 settembre 2003.* Pinerolo: Chirotti editori; 2004. p. 185-187.

Figà Talamanca I, Mantovani A, ed. *Ambiente e infanzia in Italia.* Roma: Verduci Editore; 2004.

Gabriele L, Fragale A, Borghi P, Sestili P, Stellacci E, Venditti M, Belardelli F, Battistini A. IRF-1 is a critical factor in the control of tolerogenic immune functions, affecting the development of tolerogenic dendritic cells and CD4+CD25+regulatory T cells. In: Fenton MJ, ed. *5. Joint meeting of International Cytokine Society (ICS) and International Society for Interferon and Cytokine Research (ISICR). San Juan (Puerto Rico), October 21-25, 2004. Proceedings.* Bologna: Monduzzi editore; 2004. p. 44.

Galeone D, Filippetti G, Borghese B, Carpinelli F, Consales E, D'Amicis A, Farchi G, Galeone D, Gentile M, Ghirardini A, Gnesotto R, Greco D, Russo E, Scafato E, Tagliaferri M, Nanni F. *Stili di vita salutari: educazione, informazione e comunicazione. Documento preparatorio per la conferenza dell'Unione Europea sugli stili di vita e la salute (Milano 3-4 settembre 2003).* Roma: Ministero della Salute; 2004.

Gallus S, Pacifici R, Zuccaro P, Massari M, Iannucci L, Verzino E, Faggiano F, La Vecchia C. Andamento della prevalenza del fumo in Italia. In: Sabbadini LL, Costa G, ed. *Informazione statistica e politiche per la promozione della salute. Atti del Convegno. Roma 10-11-12 settembre 2002.* Roma: Istituto nazionale di statistica; 2004. p. 75-96.

Gigli A, Simonetti A, Capocaccia R, Mariotto A. A statistical method for the estimation of childhood cancer prevalence among adults. In: Biggeri A, Dreassi E, Lagazio C, Marchi M, ed. *Statistical*

Modelling. Proceedings of the International Workshop on Statistical Modelling. Florence (Italy) 4-8 July, 2004. Firenze: Firenze University Press; 2004. p. 356-360.

Giuliani A, Zbilut JP. NL 3213 Algorithmic complexity. In: Scott A, ed. *Encyclopedia of non linear science.* New York: Taylor and Francis Routledge; 2004.

Gramiccioni L, Feliciani R, Milana MR. *Normativa sui materiali e oggetti a contatto con gli alimenti. Volume I - Parte generale.* Roma: Di Renzo Editore; 2004.

Gramiccioni L, Feliciani R, Milana MR. *Normativa sui materiali e oggetti a contatto con gli alimenti. Volume II - Le materie plastiche e le gomme.* Roma: Di Renzo Editore; 2004.

Gramiccioni L, Feliciani R, Milana MR. *Normativa sui materiali e oggetti a contatto con gli alimenti. Volume III - Carte e cartoni, legno e sughero, cellulosa rigenerata.* Roma: Di Renzo Editore; 2004.

Gramiccioni L, Feliciani R, Milana MR. *Normativa sui materiali e oggetti a contatto con gli alimenti. Volume IV - I materiali metallici, le ceramiche, il vetro.* Roma: Di Renzo Editore; 2004.

Grandolfo M, Donati S, Giusti A, Medda E. La nascita: una sfida per i sistemi socio-sanitari e per le professioni ostetriche. In: Giambanco V, ed. *Epidemiologia e sanità.* Cento: EDITEAM; 2004. p. 27-37.

Grandolfo M, Seniori Costantini A. Gli aspetti normativi. In: *Campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse (ELF). Rischio cancerogeno.* Roma: LILT; 2004. p. 101-117.

Grandolfo M. Effetti biologici e sanitari dei campi statici. In: *Campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse (ELF). Rischio cancerogeno.* Roma: LILT; 2004. p. 41-45.

Grandolfo M. I concetti fisici di base. In: *Campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse (ELF). Rischio cancerogeno.* Roma: LILT; 2004. p. 15-27.

Grandolfo M. Le sorgenti. In: *Campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse (ELF). Rischio cancerogeno.* Roma: LILT; 2004. p. 29-39.

Grandolfo M. Ruolo dei consultori familiari nella tutela della salute nel contesto delle raccomandazioni nazionali. In: *Il ruolo dei consultori familiari nel diritto alla salute: approccio alla persona per la salute sessuale e riproduttiva.* Roma: CGIL Dipartimento Politiche del Welfare; 2004. p. 20-29.

Grandolfo M. Strategie vaccinali. In: Figà-Talamanca I, Mantovan A, ed. *Ambiente e infanzia in Italia.* Roma: Verduci Editore; 2004.

La Rocca C, Abate V, Alivernini S, Iacovella N, Mantovani A, Silvestroni L, Spera G, Turrio Baldassarri L. Levels of PCBs, DDT, DDE and DDD in Italian human blood samples. In: *Organohalogen compounds. Vol. 66.* Natick: RPJ Associates; 2004. p. 2789-2794.

Macchia T, Giannotti CF, ed. *La tutela della salute nei luoghi di divertimento. La formazione del personale delle discoteche.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004.

Macchia T, Giannotti CF, Taggi F. *I servizi e le sostanze ricreazionali. Una rilevazione clinica in Italia.* Milano: Franco Angeli; 2004.

Maggini M, Spila Alegiani S, Raschetti R, Gruppo di studio DAI. Variabilità delle complicanze macro-angiopatiche nei pazienti diabetici di tipo 2: frequenza e fattori di rischio. In: Morosini P, Palumbo G, ed. *Variabilità nei servizi sanitari in Italia.* Torino: Centro Scientifico Editore; 2004. p. 192-205.

Maggio A, Panico O, Feliciani R, Denaro M, Milana MR. Controlli di composizione di materie prime plastiche a contatto con alimenti: sviluppo di metodi alternativi. In: Porretta S, ed. *Ricerche e innovazioni nell'industria alimentare. 6. Congresso italiano di scienza e tecnologia degli alimenti (6° CISETA). Atti. Villa Erba, Cernobbio (Co), 18-19 settembre 2003.* Pinerolo: Chirotti editori; 2004. p. 193-197.

Martuzzi M, Seniori Costantini A, Grandolfo M. Valutazione del rischio e tutela della collettività. In: *Campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse (ELF). Rischio cancerogeno.* Roma: LILT; 2004. p. 89-100.

Mattei D, Melchiorre S, Messineo V, Bruno M. Toxic algal blooms: monitoring, remedial strategies and experiences on Italian lakes. In: Pandalai SG, ed. *Recent research developments in environmental biology Vol. 1. Part I.* Trivandrum: Research Signpost; 2004. p. 1-16.

Migliaccio G, Novelli G, Cancellieri E. Le nuove frontiere della ricerca clinica. In: Tomino C, ed. *Manuale tecnico-pratico sulla sperimentazione clinica dei medicinali.* Roma: Critical medicine publishing; 2004. p. 335-389.

Milana MR, Maggio A, Denaro M, Gesumundo C, Feliciani R. Applicazione di modelli matematici diffusionali a matrici plastiche non convenzionali. In: Porretta S, ed. *Ricerche e innovazioni nell'industria alimentare. 6. Congresso italiano di scienza e tecnologia degli alimenti (6° CISETA). Atti. Villa Erba, Cernobbio (Co), 18-19 settembre 2003.* Pinerolo: Chirotti editori; 2004. p. 180-184.

Milana MR, Maggio A, Feliciani R. Materie plastiche a contatto con gli alimenti: nuovi orientamenti tecnici. In: Porretta S, ed. *Ricerche e innovazioni nell'industria alimentare. 6. Congresso italiano di scienza e tecnologia degli alimenti (6° CISETA). Atti. Villa Erba, Cernobbio (Co), 18-19 settembre 2003.* Pinerolo: Chirotti editori; 2004. p. 95-98.

Miraglia M, Debegnach F, Brera C. Le micotossine nella filiera agroalimentare: informazioni generali ed impatto sulla salute dell'uomo e degli animali. In: Lanzola E, Piva G, ed. *Sicurezza in alimentazione. Dal campo alla tavola.* Milano: Istituto Danone; 2004. p. 101-121.

Mollica RF, Guerra R, Bhasin R, Lavelle J, ed. *Trauma and the role of mental health in post-conflict recovery. Book of best practices.* Roma: 2004.
Morosini P, Palumbo G, ed. *Variabilità nei servizi sanitari in Italia.* Torino: Centro Scientifico Editore; 2004.

Morosini P, Piacentini D, Leveni D, McDonald G, Michelin P, ed. *La depressione. Manuale di psicoterapia cognitivo-comportamentale per chi soffre di depressione per chi è a rischio di soffrirne e per i suoi familiari.* Roma: Avverbi Edizioni; 2004.

Morosini P. Il significato della variabilità. In: Morosini P, Palumbo G, ed. *Variabilità nei servizi sanitari in Italia.* Torino: Centro Scientifico Editore; 2004. p. 1-26.

Musmeci L, Beccaloni E, Coccia AM, Gucci PMB. Compost di qualità e trattamento biologico: le scelte strategiche. Qualità e sicurezza per il compost. In: *Rifiuti e bonifiche. Contributi dai seminari. Normativa di riferimento.* Venezia: Regione Veneto. Assessorato alle politiche per l'ambiente e la mobilità; 2004. p. 181-198.

Palmieri L, Panico S, Dima F, Lo Noce C, Vanuzzo D, Giampaoli S, Gruppo di ricerca dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare. Variabilità nella prevenzione cardiovascolare. In: Morosini P, Palumbo G, ed. *Variabilità nei servizi sanitari in Italia.* Torino: Centro Scientifico Editore; 2004. p. 41-53.

Paradiso R, Nusca A, Ottaviani M, Bonadonna L. Controlli microbiologici e monitoraggio di corpi idrici superficiali del bacino idrografico del fiume Sarno. In: Morselli L, ed. *8. Fiera internazionale del*

recupero di materia ed energia e dello sviluppo sostenibile (Ecomondo 2004). Rimini: Maggioli editore; 2004. p. 134-138.

Pernotti E, Ilari R, Morsilli O, Testa U, Marziali G, Battistini A. Role of ETS-1 in transcriptional regulation of transferrin receptor. In: Fenton MJ, ed. *5. Joint meeting of International Cytokine Society (ICS) and International Society for Interferon and Cytokine Research (ISICR). San Juan (Puerto Rico), October 21-25, 2004. Proceedings.* Bologna: Monduzzi editore; 2004. p. 97-101.

Petrucci F, Forte G, Bocca B, Senofonte O, Sancesario G, Violante N, Alimonti A. Metals in whole blood, serum, hair, cerebrospinal fluid and urine in Parkinson's disease. In: Korczyn AD, ed. *Mental dysfunctions in Parkinson's Disease. Salzburg (Austria), October 24-27, 2004.* Bologna: Monduzzi editore; 2004. p. 183-187.

Picardi A, De Girolamo G, Santone G, Zanalda E, Falloon I, Fioritti A, Micciolo R, Morosini P, Svettini A. Le caratteristiche strutturali delle SR. In: *Le strutture residenziali e i loro ospiti: i risultati della fase 2 del progetto nazionale PROGRES.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2004. p. 7-21.

Ponzani V, ed. *Rapporto sulle biblioteche italiane 2001-2003.* Roma: Associazione italiana biblioteche; 2004.

Ponzani V, ed. *Rapporto sulle biblioteche italiane 2004.* Roma: Associazione italiana biblioteche; 2004.

Ponzani V. La letteratura professionale in Italia. In: *Rapporto sulle biblioteche italiane 2004.* Roma: Associazione italiana biblioteche; 2004. p. 116-126.

Principe S, Cardone F, Pocchiari M. Le encefalopatie spongiformi trasmissibili. In: *30. Seminario sulla Evoluzione biologica e i grandi problemi della biologia. Molecole e malattie. Proceedings.* Roma: Accademia nazionale dei lincei; 2004. p. 69-82.

Rapicetta M. L'emergenza dell'infezione da Coronavirus SARS-CoV. In: *Il libro dell'anno 2003.* Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana; 2004. p. 454-472.

Rodriguez A, Bordin G, Ciranni Signoretti E, Gagliardi L, Anselmi C, Lippi A, ed. *Analytical methods for cosmetics. Edition 2004.* Auderghem - Brussels: COLIPA; 2004.

Rucci P, Picardi A, De Girolamo G, Santone G, Borsetti G, Morosini P. La qualità della vita degli ospiti delle SR. In: *Le strutture residenziali e i loro ospiti: i risultati della fase 2 del progetto nazionale PROGRES.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2004. p. 68-76.

Ruggieri A, Franco M, Gatto I, Harada T, Miyamura T, Rapicetta M. Cell cycle perturbation in a human hHepG2 cell line constitutively expressing hepatitis C virus core protein. In: *Proceedings of the Free Papers of the II European Congress of Virology.* Bologna: Monduzzi editore; 2004. p. 41-45.

Santone G, De Girolamo G, Falloon I, Fioritti A, Micciolo R, Picardi A, Zanalda E, Svettini A. Il processo assistenziale nelle SR. In: *Le strutture residenziali e i loro ospiti: i risultati della fase 2 del progetto nazionale PROGRES.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2004. p. 22-44.

Scafato E, Massari M. Il consumo di bevande alcoliche: generazioni a confronto. In: Sabbadini LL, Costa G, ed. *Informazione statistica e politiche per la promozione della salute. Atti del Convegno. Roma 10-11-12 settembre 2002.* Roma: Istituto nazionale di statistica; 2004. p. 61-74.

Scafato E, Patussi V, Surrenti C, Rossi A, Bazzani O, Mezzani L, Russo R, Gandin C, Galluzzo L. *Alcol: sai cosa bevi? Più sai meno rischi!* Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri; 2004.

Scucchi S, Massignan C. Fabbisogni nutrizionali nell'anziano. In: Quinci ML, Carminucci R, ed. *Sport e movimento per la terza età.* Roma: EDUP; 2004. p. 127-150.

Settimi L, Davanzo F, Faraoni L. Intossicazioni acute nei bambini. In: Figà-Talamanca I, Mantovan A, ed. *Ambiente e infanzia in Italia.* Roma: Verduci Editore; 2004. p. 215-224.

Severini F, Toma L, Di Luca M, Romi R. Aedes albopictus (Skuse, 1894) a Roma: relazione tra fattori climatici e deposizione di uova diapausanti. In: *19. Convegno nazionale italiano di entomologia. Atti. Vol. II.* Sondrio: Polaris; 2004. p. 1101-1106.

Silvestri S, Rogante M, Bufano M, Fruscione M, Macellari V. The ITACA project: a telemedicine infrastructure for the continuity of health-care. In: Inchingolo P, Pozzi Mucelli R, ed. *EuroPACS-MIR 2004 in the enlarged Europe.* Trieste: EUT Edizioni Università di Trieste; 2004. p. 325-328.

Spinelli A, Medda E, Guasticchi G. La nascita da donne straniere nel Lazio. In: Regione Veneto Osservatorio regionale della patologia in età pediatrica, ed. *La nascita dall'informazione all'intervento. Flussi informativi e politiche assistenziali a confronto.* Padova: CLEUP scarl; 2004. p. 117-124.

Stellacci E, Testa U, Battistini A. IRF-1 and IRF-2 drive specific lineage development during myeloid differentiation. In: Fenton MJ, ed. *5. Joint meeting of International Cytokine Society (ICS) and International Society for Interferon and Cytokine Research (ISICR). San Juan (Puerto Rico), October 21-25, 2004. Proceedings.* Bologna: Monduzzi editore; 2004. p. 91-95.

Tartaglia M, Gelb BD. PTPN11 and the Noonan syndrome. In: Epstein CJ, Erickson RP, Wynshav-Boris A, ed. *Inborn errors of development. The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis.* Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 895-903.

Tollis M. Current concepts and future approaches to the development of autologous/autogenous vaccines for veterinary use. In: Jungback, ed. *Developments in biologicals. Vol. 117.* Karger; 2004. p. 55-60.

Toma L, Severini F, Di Luca M, Romi R. Aedes albopictus a Roma: cinque anni di monitoraggio della zanzara tigre. In: *19. Convegno nazionale italiano di entomologia. Atti. Vol. II.* Sondrio: Polaris; 2004. p. 1107-1112.

Tomassen M, De Jong J, Van Egmond H, Van Rhijn J, Rath G, Michard J, Genouel C, Brambilla G, Nunes da Costa J, Nordkvist E, Wagner B, Thalmann A, Ploger A, von Holst C. Control strategy to detect banned antibiotics and growth promoters in feeds. In: Stephany RW, Bergwerff AA, ed. *Residues of veterinary drugs in food.* Bilthoven: National Institute of Public Health and the Environment RIVM; 2004. p. 952-959.

Traversa G, Bianchi C. Variabilità nell'uso dei farmaci. In: Morosini P, Palumbo G, ed. *Variabilità nei servizi sanitari in Italia.* Torino: Centro Scientifico Editore; 2004. p. 75-98.

Vecchia P. Il principio di precauzione per i campi elettromagnetici: giustificazione ed efficacia. In: Battaglia F, Rosati A, ed. *I costi della non-scienza. Il principio di precauzione.* Milano: 21mo Secolo; 2004. p. 161-171.

Vendetti S, De Magistris MT. Cholera toxin induces CTLA-4 up-regulation and inhibits human CD4+ T lymphocyte response. In: *Immunology 2004.* Bologna: Monduzzi editore; 2004. p. 407-414.

Verdecchia A. Variabilità della sopravvivenza per tumore in Italia e in Europa. In: Morosini P, Palumbo G, ed. *Variabilità nei servizi sanitari in Italia.* Torino: Centro Scientifico Editore; 2004. p. 136-143.

Vitale A, Cirulli F, Capone F, Alleva E. Animal welfare issues under laboratory constraints: an ethological perspective. In: Kaliste E, ed. *The welfare of laboratory animals.* Dordrecht: Kluwer; 2004.

Vitale A. Ethological aspects of environmental enrichment for new world monkeys. In: Bekoff M, ed. *Encyclopedia of animal behavior.* Westport: Greenwood Press; 2004.

Vitale A. Helpers in common marmosets. In: Bekoff M, ed. *Encyclopedia of animal behavior.* Westport: Greenwood Press; 2004.

Vitiello G. L'identificazione dei documenti nell'economia della comunicazione scientifica. In: Valente A, Luzi D, ed. *Partecipare la scienza.* Roma: Biblink editore; 2004. p. 181-218.

Zapponi GA. Relazioni dose-risposta in animali esposti a campi magnetici a 50/60 Hz. In: *Campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse (ELF). Rischio cancerogeno.* Roma: LILT; 2004. p. 57-76.

Zuccaro P, Pichini S, Mortali C, Pacifici R, Viegi G, Baldacci S, Angino A, Martini F, Borbotti M, Scognamiglio A, Simoni M, Silvi P, Di Pede F, Carrozzi L, Porta D, Simonato L, Crispo A, Merletti F, Forastiere F. *Fumo e patologie respiratorie. Le carte del rischio per broncopneumopatia cronica ostruttiva e tumore al polmone.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004.

RAPPORTI TECNICI

Accorsi S. Coping with the impact of recurrent crises. Analysis of epidemiologic and service data from Lacor hospital, Gulu (Northern Uganda) over a 12-year period (1992-2003). *Coping with the impact of recurrent crises. Analysis of epidemiologic and service data from Lacor hospital, Gulu (Northern Uganda) over a 12-year period (1992-2003).* 2004;1-38.

Agazio E, Salerno P, Taruscio D, ed. Servizi socio-sanitari: dalle Legge 833/1978 alla devolution. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(18).

Antonelli F, Belli M, Bettega D, Calzolari P, Cera F, Cherubini R, Dalla Vecchia M, Durante M, Favaretto S, Gialanella G, Grossi G, Marchesini R, Moschini G, Piazzola A, Poli G, Pugliese MG, Sapora O, Scampoli P, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA, Tallone L, Tiveron P. Inattivazione di cellule umane esposte a fasci di protoni monoenergetici con dosi acute e frazionate. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):123-128.

Aulicino FA, Volterra L, ed. Microbiologia delle acque di diversa derivazione. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(14).

Aulicino FA. Microbiologia delle acque sotterranee e aspetti sanitari. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(14):1-11.

Aureli P. Metodi microbiologici di identificazione. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(21):98-103.

Aureli P. Trattamento degli alimenti con radiazioni ionizzanti. Introduzione. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(21):1-4.

Bedini R, Ioppolo P, Filippini P, Gricia R, Majori M, Caiazza S, Colangelo P, Bianco A. Valutazione in vitro degli effetti di due diversi tipi di trattamento laser sui tessuti dentali. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(6).

Bedini R, Ioppolo P, Filippini P, Nastasi V, Caiazza S, Bianco A, Ortolani E, Barra P. Studio in vitro e in vivo della biointegrazione di impianti dentali. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(2).

Belardelli F, Capone I, Rizza P, Ferrantini M. Tumor immunotherapy and perspectives for the development of cancer vaccines in Italy. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(17):1-7.

Belletti S, Ghedi B, Fiume A, Luraschi F, Marzoli L, Cirio R, Donetti M, Marchetto F, Peroni C, Freire CS. Sistemi di monitoraggio. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):77-86.

Belli M, Caccia B, Grandolfo M, Onori S, Tabocchini MA, ed. Progetto Sviluppo dell'uso di protoni in terapia oncologica. Relazione sulle ricerche di biofisica, radiobiologia, dosimetria e sviluppo dei piani di trattamento e degli strumenti informatici. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40).

Belli M, Campa A, Ermolli I, Rosetti M. Fasci terapeutici: valutazione degli effetti biologici con codici Monte Carlo. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):154-161.

Belli M, Cera F, Cherubini R, Dalla Vecchia M, Dini V, Esposito G, Moschini G, Sapora O, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA, Tiveron P. Valutazione della radiosensibilità cellulare attraverso l'analisi del danno al DNA. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):162-167.

Belli M, Esposito G, Fanti V, Picardi L, Ronsivalle C. Linee di fascio per radiobiologia del TOP LINAC. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):178-184.

Belli M. Sottoprogetto Biofisica e radiobiologia dei protoni. Introduzione. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):109-115.

Belli S, Binazzi A, Comba P, Mastrantonio M, Uccelli R. Analisi della mortalità causa-specifica in prossimità di impianti per lo smaltimento di rifiuti solidi urbani. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(5):63-72.

Bellino M, Falleni F, Forte T, Piccardi A, Trinca S. Caratterizzazione ambientale dei siti di discarica oggetto dello studio. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(5):7-59.

Biti G, Bucciolini M, Cellai E, Corsa P, Fellin G, Fiume A, Gobbi G, Maggi S, Maurizi Enrici R, Orecchia R, Parisi S, Rosi A, Tosi G, Viti V. Valutazione finale del corso. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(7):26.

Biti G, Bucciolini M, Cellai E, Rosi A, Viti V, ed. Garanzia di qualità in radioterapia: la pianificazione del trattamento. Dalle esperienze del secondo corso-dibattito sulla Garanzia di Qualità in Radioterapia. Firenze, 4-5 dicembre 2000 e 2-4 aprile 2001. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(7).

Biti G, Bucciolini M, Cellai E, Rosi A, Viti V. Scopo e impostazione del corso. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(7):1-13.

Boniglia C, Onori S, Sapora O, ed. Trattamento degli alimenti con radiazioni ionizzanti. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(21).

Boniglia C. Aspetti normativi: applicazioni e sviluppi. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(21):5-12.

Boniglia C. Identificazione degli alimenti irradiati. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(21):69-75.

Bottoni P, Crobe A. Metaboliti dei fitofarmaci nell'ambiente idrico: stato dell'arte. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(35):35-56.

Bottoni P, ed. Problematiche relative ai prodotti fitosanitari e loro metaboliti nelle acque. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(35).

Bruno M, Messineo V, Mattei D, Melchiorre S. Dinamica di specie algali tossiche nei laghi di Albano e Nemi. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(32).

Caccia B. Sottoprogetti Rete multimediale per terapia con protoni, Piani di trattamento, Validazione clinica. Introduzione. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):191-195.

Caciolli S, Guerra R, Guerrera D, ed. Primo modulo del Corso di formazione per Dirigenti degli Uffici Relazioni con il Pubblico nelle aziende sanitarie. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 8-12 aprile 2002. Atti. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(9).

Caciolli S. Iniziative formative per dirigenti URP dal 1998. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(09):1-5.

Calicchia MC. Settore ambiente: terminologia nella ricerca per soggetto nel recupero dell'informazione. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(14):63-73.

Carrani E, Roazzi P, Santaquilani M, Sellitri C. Statistiche del sito istituzionale www.iss.it: analisi del traffico come ausilio alla ottimizzazione. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(34).

Catalano L, Abbonizio F, Giampaolo A, Hassan HJ. Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma. Rapporto 2003. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(36).

Cherubini R, Gerardi S, Grande S, Guidoni L, Luciani AM, Rosi A, Viti V. Studi di 1H MRS delle modificazioni del metabolismo cellulare indotte dall'irraggiamento con fasci di protoni in cellule tumorali in coltura. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):168-172.

Cisbani E, Colilli S, Daniele M, Frullani S, Giuliani F, Gricia M, Mostarda A, Stucchi S, Vacca G. Monitor di fascio per il TOP LINAC. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):87-98.

Conti S, Masocco M, Minelli G, Toccaceli V, Vichi M. Differenze di genere nella speranza di vita in Italia. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(20):9-15.

Conti S. Rapid elaboration of information: the summer 2003 heat-wave experience in Italy. *Extreme weather events and public health responses.* 2004;27-28.

Costantini S, Bodano L, Giordano R, D'Ilio S, ed. Contaminazione ambientale da metalli pesanti connessa con attività mineraria dismessa in Sardegna. Studio preliminare. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(28).

Costantini S, Mazzanti G, Menniti Ippolito F, ed. Medicine tradizionali ayurvedica e cinese: qualità e sicurezza di alcune preparazioni. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(33).

De Angelis C, Onori S, Pacilio M, Petetti E, Azario L, Fidanzio A, Miceli R, Piermattei A, Cirrone GAP, Cuttone G, Raffaele L, Bucciolini M, Mazzocchi S, Kacperek A. Diamanti naturali. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):39-46.

De Angelis C, Onori S, Pacilio M, Petetti E, Azario L, Fidanzio A, Miceli R, Piermattei A, Cirrone GAP, Cuttone G, Raffaele L, Kacperek A. Diodi al silicio. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):47-53.

De Nardo P. Esposizione a rifiuti e rischio sanitario: il contributo di studi di popolazioni animali. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(5):123-130.

De Santi AM, Casella P, Penna L, ed. Prevenzione degli incidenti stradali: promozione di interventi formativi nelle autoscuole. Documento di indirizzo. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(22 Pt.1).

De Santi AM, Casella P, Penna L, ed. Prevenzione degli incidenti stradali: promozione di interventi formativi nelle autoscuole. Manuale operativo per insegnanti e istruttori. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(22 Pt 2).

Donatelli I, Puzelli S, Affinito C, Fabiani C, Fiaccavento S, Frezza F, Grisetti T, ed. Centro nazionale influenza. Sorveglianza virologica dell'influenza in Italia (stagione 2003-2004). Rapporto preliminare. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(11).

Drago F, Massotti M, Racagni G, ed. Gli antidepressivi. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(38).

EUVAC - NET. Pertussis surveillance. Final report. *EUVAC - NET. Pertussis surveillance. Final report.* 2004;1-120.

Fava L, Crobe A, Orrù MA, Bottoni P. Potenziale di lisciviazione dei metaboliti dei fitofarmaci. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(35):57-64.

Ferdinandi M, Settimo GV, Alessandroni P, Viviano G. Monitoraggio della qualità dell'aria ambiente nella stazione di rilevamento dell'Istituto Superiore di Sanità nel 2002. *Rapporti ISTISAN.* 2004;14(23).

Ferrara F, Funari E, ed. Rischio chimico associato alla qualità delle acque del mare Adriatico. Rapporto finale delle attività finanziate dal Progetto MURST/CNR "Prisma 2". *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(4).

Fiore A, Casale M, Aureli P. Pericoli microbiologici emergenti nell'alimentazione del neonato: il caso Enterobacter sakazakii. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(13).

Franceschini S, Formichetti P, Damiani G, Venanzi D, Fabiani S, Schirone B, Mancini L, ed. Qualità ambientale della Riserva Naturale dei laghi Lungo e Ripasottile (Rieti). *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(39).

Giammarioli S. Metodi chimici di identificazione. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(21):89-97.

Giampaoli S, Vanuzzo D, Liguori G, Nante N. Malattie cardiovascolari, fattori di rischio e stili di vita. *Rapporto Osservasalute 2004. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2004;53-76.

Giampaolo A, Barca A, Catalano L, Hassan HJ, ed. Convegno nazionale Buon uso del sangue. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 25-26 febbraio 2003. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(10).

Gradoni L, Gramiccia M, Khoury C, Maroli M, ed. Linee guida per il controllo del serbatoio canino della leishmaniosi viscerale zoonotica in Italia. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(12).

Grandolfo M. Introduzione generale al progetto. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):1-14.

Grigioni M, Daniele C, Romanelli C, Morbiducci U, Del Gaudio C, Barbaro V. Caratterizzazione di dispositivi di assistenza meccanica ventricolare. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(3).

Gruppo di lavoro FLU-ISS, De Mei B. FLU-ISS. Sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza basata su medici di medicina generale e pediatri di libera scelta. Rapporto sulla stagione influenzale 2003-2004. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(24).

Guerra AS, Gargioni E, Laitano RF, Petrocchi A, Quini M, Fattibene P, Onori S, Petetti E. Calorimetro ad acqua realizzato per il progetto TOP. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):20-30.

Guerra R, Marzolini A, ed. 7. International conference Sino-Italian health days. Istituto Superiore di Sanità. Rome, April 3-4, 2003. Proceedings. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(17):1-63.

Guidoni L, Fratoni R, Luciani AM, Mostarda A. Progettazione e costruzione di un collimatore per l'irraggiamento di colture cellulari con fasci protonici. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):185-187.

Guidoni L, Luciani AM, ed. Convegno Imaging in radioterapia: presente e futuro. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 8-11 dicembre 2002. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(25).

Gruppo di lavoro Miglioramento Continuo di Qualità in Radioterapia. Indicatori generali di valutazione per radioterapia alla luce di un primo audit clinico. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(27).
(tra i partecipanti: Morosini P, Palma A, Roazzi P, Rosi A, Tallon M, Viti V)

Gruppo di studio ISS Assicurazione di Qualità in Radioterapia. Indicazioni per l'assicurazione di qualità nella radioterapia conformazionale. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(34).
(tra i partecipanti: Rosi A, Tabocchini MA, Viti V)

Istituto Superiore di Sanità. Comitato Pari Opportunità. Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2003. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(30).

Lauria L, Spinelli A, Trinca S. Studio esplorativo su esiti riproduttivi in aree con presenza di discariche. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(5):105-122.

Leonardi A, Scaravelli G, ed. Salute della donna e del concepito: prevenzione dei rischi ambientali e occupazionali. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(20).

Longo B, Pezzotti P, Dorrucci M, Rezza G, ed. Storia naturale dell'infezione da HIV: contributo dell'Italian Seroconversion Study. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(19).

Luciani AM, Pacilio M, Barone P, De Pasquale F, D'Errico F, Di Capua S, Guidoni L, Egger E, Manfredi R, Piermattei A, Rosi A, Sebastiani G, Viti V. Dosimetria di fasci protonici con il sistema fricke-agarosio. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):68-76.

Maggio A, Feliciani R. Normativa vigente e normativa in cantiere. *Rapporti GSISR.* 2004;175(10):13-17.

Mancini L, Iaconelli M, Zapponi GA, Aulicino FA, D'Angelo AM. Fattori di pressione per la salute connessi con la balneazione. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(14):139-144.

Mantovani A. Esposizione a composti chimici: criteri per la valutazione del rischio embriotossico e teratogeno. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(20):59-64.

Mantovani A. Interferenti endocrini (endocrine disrupters). Identificazione, analisi del rischio e prospettive. *Rapporti GSISR.* 2004.

Marcheggiani S, Iaconelli M, D'Angelo AM, Mancini L, ed. Salute degli ecosistemi fluviali: i clostridi solfito-riduttori come indicatori dello stato dei sedimenti. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(37).

Marzi S. Confronto tra tecniche conformazionali 3D in radioterapia con fasci di fotoni e di protoni. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):217-223.

Massotti M, Popoli P. Basi razionali per l'avvio alla sperimentazione clinica di fase I di nuovi antidepressivi. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(38):25-45.

Mattia M, Del Pinto D, Marchi A, Caccia B. Analisi e gestione in rete di immagini cliniche. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):207-216.

Mattia M, Marzi S, Del Giudice P, Caccia B, Benassi M. Sviluppo di metodi computazionali per la valutazione del piano di trattamento in radioterapia. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):196-206.

Menichini E, Viviano G, ed. Trattamento dei dati inferiori al limite di rivelabilità nel calcolo dei risultati analitici. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(15).

Gruppo di lavoro Metodi Microbiologici. Metodi analitici per le acque. Volume primo. *APAT Rapporti.* 2004;29/2003.
(tra i partecipanti: Bonadonna L)

Miceli R, Benassi R, D'Andrea M, De Angelis C, Onori S, Pacilio M, Azario L, Fidanzio A, Piermattei A. Sviluppo di un algoritmo per il calcolo della distribuzione di dose in tessuto di un fascio di protoni da 62 MeV. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):224-231.

Morace G, Rapicetta M. Epidemie di epatite A in Italia e possibili indagini su matrici ambientali. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(14):110-117.

Morosini P. Indicatori in valutazione e miglioramento della qualità professionale. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(29).

Musmeci L, ed. Valutazione del rischio sanitario e ambientale nello smaltimento dei rifiuti urbani e pericolosi. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(5).

Onori S, Fattibene P, De Angelis C, Petetti E, D'Errico F, Egger E, Janovsky I, Cherubini R, Cuttone G, Bartolotta A, Kacperek A. Dosimetria ad alanina. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):31-38.

Onori S. Metodi fisici di identificazione. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(21):76-88.

Onori S. Sottoprogetto Dosimetria e microdosimetria. Introduzione. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):17-19.

Parisi S, Bucciolini M, Cellai E, Corsa P, Fellin G, Fiume A, Gobbi G, Maggi S, Maurizi Enrici R, Orecchia R, Parisi S, Rosi A, Tosi G, Viti V. Valutazione del dummy run. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(7):24-25.

Petrini C. Appunti di storia dell'ambiente e dell'ambientalismo. *Global report 2004. Lo stato del pianeta tra preoccupazioni etiche e miti ambientalisti.* 2004;70-85.

Piermattei A, Fidanzio A, Azario L, De Angelis C, Pacilio M, Onori S, Kacperek A. Correzione della dipendenza dal LET della risposta di un rilevatore a stato solido per un fascio di protoni da 62 MeV. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):61-67.

Piermattei A, Fidanzio A, Azario L, De Angelis C, Pacilio M, Onori S. Dosimetria di fasci di protoni con film radiocromici. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):54-60.

Ramoni C, Spadaro F, Belli M, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Attività funzionale delle cellule Natural Killer umane a seguito di irradiazione. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(40):129-136.

Retrospective Mortality Survey Among the Internally Displaced Population, Greater Darfur, Sudan, August 2004. *Retrospective Mortality Survey Among the Internally Displaced Population, Greater Darfur, Sudan, August 2004.* 2004;1-45.

Rota MC, Pontrelli G, Bella A, Bellomo AR, Scaturro M, Trinito MO, Graziani S, Losardo M, Salmaso S, Ricci ML, ed. Un'epidemia di legionellosi nel IX Municipio del Comune di Roma. Rapporto dell'indagine epidemiologica e ambientale. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(16).

Salvatore G. Criteri di qualità alla base dello studio e dell'uso medicinale delle droghe vegetali. *Rapporti GSISR.* 2004;172(09/04):31-39.

Sanzini E. Sicurezza d'uso: aspetti nutrizionali e organolettici. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(21):28-32.

Sapora O, Di Carlo B. Metodi biologici di identificazione. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(21):104-112.

Sapora O. Sicurezza d'uso: aspetti tossicologici. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(21):33-49.

Scafato E, Ghirini S, Russo R. Consumo di alcol. *Rapporto Osservasalute 2004. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2004;57-59.

Seguinot J, Braem A, Chesi E, Joram C, Mathot S, Weilhammer P, Chamizo Llatas M, Correia J, Ribeiro da Silva M, Garibaldi F, De Leo R, Nappi E, Corsi F, Dragone A, Schoenahl F, Zaidi H. Novel geometrical concept of a high performance brain PET scanner - principe, design and performance estimates. *PH-EP Publications.* 2004;CERN PH-EP/2004-050.

Settimi L, Spinelli A, Lauria L, Figà Talamanca I, Angotzi G, Bramanti L, Fedi A, Donati S, Leonardi A, Miceli G, Maiozzi P, Miligi L, Pupp N. Aborto spontaneo e lavoro in serra: dati preliminari. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(20):83-89.

Severa M, Giacomini E, Monneron D, Remoli ME, Julkunen I, Cella M, Lande R, Uzé G, Coccia EM. Viral infection and toll like receptor agonists induce a differential expression of human type I interferons in plasmacytoid and monocyte-derived dendritic cells. *Perspective in the use of biologically active substances: from the laboratory to the clinical trials in cancer and AIDS. Abstract book.* 2004;31.

Spinelli A. Fattori di rischio dell'aborto spontaneo. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(20):38-44.

Taggi F, Dosi G, ed. Guida e comportamenti a rischio: risultati generali dell'indagine AMR 2003. Secondo Rapporto. *Guida e comportamenti a rischio: risultati generali dell'indagine AMR 2003. Secondo Rapporto.* 2004.

Taruscio D, ed. Folic acid: from research to public health practice. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(26).

Testa U, Rossini A, Riccioni R, Peschle C. Molecular abnormalities of acute leukemias. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(17):8-14.

Testai E, Buratti FM, Di Consiglio E. Rilevanza tossicologica dei metaboliti di fitofarmaci. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(35):65-74.

Traina ME, Urbani E. Inquinanti ambientali con attività simil-ormonali: effetti sul sistema riproduttivo maschile del concepito. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(20):65-73.

Traversa G, Da Cas R, Romagnoli C, Rossi M, Abraha I, Di Loreto P, Gamboni B, Venegoni M. Prescrizione farmaceutica in Umbria. Analisi dei dati relativi al 2003. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(8).

Tucci G, Bianco E, Bianconi M, Bozzolan M, Iovine R, Jefferson T, Lo Monaco A, Padua R, Romanini E, Testa M, Torre M, Traina F, Tucci G, Zagra L, Zanoli G. Revisione sistematica sulle protesi d'anca: affidabilità dell'impianto. *Programma nazionale per le linee guida (PNLG).* 2004;8.

Turrio Baldassarri L, La Rocca C, ABATE V, Alivernini S, Battistelli CL, Casella ML, Iacovella N, Iamiceli AL. Interferenti endocrini come contaminanti organici persistenti (POPs): i policlorobifenili (PCB). *Rapporti GSISR.* 2004;166(05/04):27-30.

Vanacore N, Benedetti A, Conte D, De Nardo P, Edito F, Giovani A, Gobba F, Isidori A, Lorenzi F, Massimi E, Mastrocola C, Meco G, Napolitani I, Nordio M, Pacifici R, Polichetti AV, Raucci U, Tubani L, Comba P. Approccio metodologico multidisciplinare allo studio degli effetti neurocomportamentali associati all'esposizione al campo magnetico a 50 Hz. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(1).

Vecchia P. I rischi da campi elettromagnetici: valutazione, percezione, protezione. *Global report 2004. Lo stato del pianeta tra preoccupazioni etiche e miti ambientalisti.* 2004;237-262.

Vetrugno V, Pocchiari M. Transmissible spongiform encephalopathies. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(17):22-24.

Volterra L, Aulicino FA. Problematiche concernenti le acque destinate al consumo umano. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(14):12-23.

Volterra L, Aulicino FA. Protocollo analitico per lo studio microbiologico di acque di falda. *Rapporti ISTISAN.* 2004;04(14):24-36.

ATTI DI CONGRESSO

Abellan R, Ventura R, Di Giovannandrea R, Pellegrini M, Marchei E, Pichini S, Pascual JA, Pacifici R, Zuccaro P, Segura J. Pre- and post-race serum levels of EPO and STFR in long-distance runners. In: *36. Convegno nazionale della Società Italiana Biochimica clinica e biologia molecolare clinica. Abstracts*; 8-11 giugno, 2004; Padova. 2004.

Accardi L, Donà MG, Di Bonito P, Giorgi C. Antiproliferative action of intracellularly expressed anti-HPV16 E7 antibodies in single-chain format. In: *Annual meeting of the "Gesellschaft fur Virologie". Abstracts*; March 17-20, 2004; Tubingen. 2004.

Accardi L, Donà MG, Di Bonito P, Giorgi C. HPV16 E7 Knock out by E7-specific intrabodies. In: *4. National congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*; September 20-22, 2004; Orvieto. 2004.

Adone R, Ardenghi P, Paoli C, Pasquali P, Ciuchini F. Validazione di un kit emolitico a lunga conservazione per la sierodiagnosi brucellare. Dati preliminari sull'automazione della fissazione del complemento con "Seramat". In: *6. Congresso nazionale della Società italiana di diagnostica di laboratorio veterinaria (SIDiLV). Abstracts*; 10-12 novembre 2004; Abano Terme. 2004.

Adriani W, Granstrem O, Macrì S, Izykenova G, Dambinova S, Laviola G. Behavioral and neurochemical vulnerability during adolescence in mice: studies with nicotine. In: *4. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2004). Abstracts, Vol 2*; July 10-14, 2004; Lisbon. 2004.

Agazio E, Salerno P, Palmieri S, Gabrielli O, Taruscio D. Il registro nazionale delle malattie rare e il registro delle malattie rare della regione Marche: modello collaborativo. In: *7. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 13-15 ottobre 2004; Pisa. 2004. p. 234.

Agresti C, Meomartini ME, Amadio S, Ambrosiani E, Serafini B, Volontè C, Aloisi F, Visentin S. P2Y1 receptor activation regulates oligodendrocyte progenitor migration and proliferation. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C3):16.

Agresti C, Meomartini ME, Amadio S, Ambrosini E, Franchini L, Volontè C, Aloisi F, Visentin S. ATP regulates oligodendrocyte progenitor migration and proliferation: involvement of metabotropic P2 receptors. In: *1. International OASI workshop and satellite symposium. Glia-neuron crosstalk in neuroinflammation, neurodegeneration and neuroprotection. Abstracts*; May 13-17, 2004; Troina, Catania. 2004. p. 6.

Agrimi U. Strategie di controllo delle malattie da prioni. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):9.

Alimonti A, Bocca B, Forte G, Petrucci F, Senofonte O, Pino A, Brusa L, Sancesario G. Metals imbalance in Parkinson's disease: levels in the cerebrospinal fluid. In: *7. Conference of the international society for trace element research in humans (ISTERH). Abstracts*; November 7-12, 2004; Bangkok. 2004.

Amendola G, Dommarco R, Attard Barbini D, Vanni F, Generali T, Pelosi P, Stefanelli P, Fidente P, Girolimetti S, Di Muccio A. Determination of pesticide residues in vegetable baby foods. In: *5. European pesticide residues workshop (EPRW 2004). Pesticides in food and drink. Abstracts*; June 13-16, 2004; Stockholm. 2004. p. 71.

Ammendola S, Pasquali P, Berducci G, Rotilio G, Battistoni A. Il trasportatore ad alta affinità dello zinco ZnuABC è essenziale per la virulenza di S. Typhimurium. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):56.

Arancia S, Sandini S, La Valle R, Carattoli A, Cassone A, De Bernardis F. Costruzione e uso di primers da un gene di una mannoproteina di 65 KDA per l'identificazione di C. albicans in campioni biologici con PCR e real time PCR. In: *7. Congresso nazionale della Federazone italiana micopatologia umana ed animale (FIMUA). Abstracts*; 7-9 ottobre 2004; Grado. 2004. p. 17.

Aricò E, Monque DM, D'Agostino G, Venditti M, Canini I, Kalinke U, Robertson K, Proietti E, Nash A, Ferrantini M, Belardelli F. Vaccination strategies against long-term latent gammaherpesvirus infection in the model of murine herpesvirus 68 (MHV-68). *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):89.

Attard Barbini D, Di Muccio A, Dommarco R, Pelosi P, Generali T, Amendola G, Girolimetti S, Stefanelli P, Vanni F, Fidente P, Morrica P. Analisi multiresiduo di insetticidi neonicotinoidi mediante LC/ESI(+)/MS. In: *5. Convegno nazionale Fitofarmaci ed ambiente. Riassunti*; 21-22 ottobre 2004; Palermo. 2004. p. 28.

Attard Barbini D, Di Muccio A, Dommarco R, Pelosi P, Generali T, Amendola G, Girolimetti S, Stefanelli P, Vanni F, Fidente P, Morrica P. Solid-matrix partition cleanup of aqueous-acetone vegetable extracts for nicotinoid pesticide residues determination by LC/ESI(+)-MS. In: *5. European pesticide residues workshop (EPRW 2004). Pesticides in food and drink. Abstracts*; June 13-16, 2004; Stockholm. 2004. p. 4.

Aureli P, Gianfranceschi MV, Franciosa G. Recenti acquisizioni su lysteria monocytogenes. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):11.

Bargagna S, Astrea G, Perelli V, Stoppioni V, Olivieri A, Fazzini C, Moschini L, Chiovato L, Perri A, Cassio A, Calaciura F, Baserga M, Lorini R, Sorcini M. Indagine sullo sviluppo neuropsichico dei bambini del registro nazionale per l'ipotiroidismo congenito. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C2):33-34.

Bartolomei M, Rodomonte A. Thermal behavior of two diclofenac sodium hydrate forms. In: *13. International Congress on Thermal Analysis and Calorimetry (ICTAC 13). Abstracts*; September 12-19, 2004; Chia Laguna (Cagliari). 2004.

Battaglia M, Ogliari A, Zanoni A, Patriarca V, D'Ippolito C, Cirrincione R, Stazi MA. Endophenotypes in developmental anxiety disorders. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C7):68-69.

Battista P, Monini P, Di Bartolo I, Falcone E, Gavazza A, Ruggeri FM. Caratterizzazione molecolare di Rotavirus di gruppo A isolati da bovini in Italia settentrionale. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):94.

Battistelli CL, Crebelli R, Gambino M, Iamiceli AL, Iannaccone S, Turrio Baldassarri L. Regulated and unregulated exhaust emissions and toxicity evaluation of heavy duty engines fuelled with diesel fuel and natural gas. In: *International conference on Vehicle Alternative Fuel System and Environmental Protection. (VAFSEP2004). Proceedings*; July 6-9, 2004; Dublin. 2004.

Beccaloni E, Boni MR, Musmeci L, Sbaffoni S, Stacul E. Benchmarking of quantification and separation techniques for heavy metals in leachate from lab-scale landfill. In: *World environment congress and exibition (ISWA Roma 2004). Proceedings*; October 17-21, 2004; Roma. 2004.

Beccaloni E, Coccia AM, Gucci PMB, Musmeci L, Stacul E, Ziemacki G. Presence of indoor microbial and inorganic pollutants with relation to stabilised biowaste production. In: *World environment congress and exibition (ISWA Roma 2004). Proceedings*; October 17-21, 2004; Roma. 2004.

Beccaloni E, Coccia AM, Musmeci L, Stacul E. Impatto chimico-microbiologico sul comparto acque profonde da smaltimento di rifiuti solidi urbani: caso di studio reale in condizioni di criticità. In: *Simposio*

Internazionale di Ingegneria Sanitaria Ambientale (SIDISA 2004). Atti; 23-26 giugno 2004; Taormina. 2004.

Beccaloni E, Musmeci L, Stacul E, Ziemacki G. Determinazione del CrVI in campioni reali di suolo provenienti da un sito inquinato di interesse nazionale. In: *Simposio Internazionale di Ingegneria Sanitaria Ambientale (SIDISA 2004). Atti*; 23-26 giugno 2004; Taormina. 2004.

Bedini B, Falcone E, Vignolo E, Nenci M, Di Pasquale IR, Di Trani L. Caratterizzazione di coronavirus felini isolati in Italia. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):95.

Bejta F, Moore EH, Napolitano M, Avella M, Suckling KE, Bravo E, Botham KM. The induction of foam cell formation by chylomicron remnants is promoted by antioxidants and depressed by oxidation of the particles. In: *2. Spanish and Portoguese congress on free radicals. Abstract book*; November 25-28, 2004; Leioa-Bizkaia. 2004. p. 64.

Belardelli F, Proietti E, Ferrantini M, Capone I. Adjuvants, cytokines and vaccine development. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):21.

Belli S, Vanacore N. Elevata frequenza di sclerosi laterale amiotrofica tra i calciatori professionisti italiani. In: *28. Riunione annuale della Associazione italiana di epidemiologia. L'epidemiologia, la prevenzione e le cure: quali ponti costruire o consolidare. Abstracts*; 15-17 settembre 2004; Torino. 2004. p. 1.

Bellomo AR, Rota MC, Pontrelli G, Bella A, Scaturro M, Trinito MO, Graziani S, Losardo M, Ricci ML, Cassone A, Salmaso S. Un'epidemia di legionellosi in un municipio del comune di Roma, 2003. In: *Workshop: Prima conferenza internazionale sul programma di formazione in epidemiologia applicata (PROFEA). Abstracts*; 20 luglio 2004; Roma. 2004.

Berardinelli F, Antoccia A, Di Masi A, Salvatore M, Fiorini C, Plebani A, Taruscio D, Tanzarella C. Caratterizzazione genetica e cellulare di linee linfoblastoidi allestite da pazienti con fenotipo Nijmegen breakage. In: *7. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 13-15 ottobre 2004; Pisa. 2004.

Bernardo A, Ajmone-Cat M, Gasparini L, Ongini E, Minghetti L. HCT1026, a NO-releasing derivative of flurbiprofen, activates PPARgamma and prevents IL-1beta synthesis in microglial cells. In: *4. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2004). Abstracts, Vol 2*; July 10-14, 2004; Lisbon. 2004.

Bernardo A, Ajmone-Cat M, Gasparini L, Ongini E, Minghetti L. The NO-releasing derivative of flurbiprofen NCX2216 prevent IL-1beta synthesis and induce PPAR-gamma activation and nitration in microglial cells. In: *1. International OASI workshop and satellite symposium. Glia-neuron crosstalk in neuroinflammation, neurodegeneration and neuroprotection. Abstracts*; May 13-17, 2004; Troina, Catania. 2004. p. 39.

Bertocchi P, Antoniella E, Valvo L, Alimonti S, Memoli A. Diclofenac sodium multisource prolonged release tablets - a comparative study on the dissolution profiles. In: *Jaherestagung and Joint meeting 2004. DPhG. Abstracts*; October 6-9, 2004; Regensburg. 2004. p. 152.

Bilei S, Tolli R, Di Giampietro G, Marrocco MG, Terracciano G, Stefanelli S, Gradassi S, Ricci A, Dionisi AM, Filetici E, Salinetti AP. Isolamenti di s. enterica subspecies diarizonae serovar 61:k:1,5,(7) da ovini. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):35.

Bocca B, Alimonti A, Senofonte O, Petrucci F, Bomboi G, Giubilei F, Forte G. Simultaneous determination by SF-ICP-MS of twenty trace and ultratrace elements in serum and whole blood of

patients with neurological disorders. In: *12. Biennial national atomic spectroscopy symposium. Abstracts*; July 12-14, 2004; Plymouth. 2004. p. 196.

Bocca B, Senofonte O, Alimonti A, Forte G. Determination of 20 trace elements by SF-ICP-MS in human fluids of patients with neurological disorders. In: *MASSA 2004. An international symposium on mass spectrometry. Book of Abstracts*; September 26-30, 2004; Bari. 2004. p. 116.

Bochicchio F, Nuccetelli C, Carelli V, Bianco V. A new study for mapping natural radioactivity in Italy: a short description of the project. In: *11. International congress of the International Radiation Protection Association (IRPA 11). Full papers*; May 23-28, 2004; Madrid. 2004.

Bochicchio F. Ricerche epidemiologiche a livello nazionale ed internazionale sugli effetti sanitari dei prodotti di decadimento del radon: risultati e prospettive. In: Moccaldi R, Giovannazzi A, ed. *18. Congresso nazionale AIRM Radioprotezione e rischi emergenti. Atti*; 4-7 giugno 2003; Riva del Garda. Roma: Mediapubbligrafica; 2004. p. 167-177.

Bonardi S, Brindari F, Foni E, Morabito S. Isolamento di escherichia coli verocitotossici O157 e non-O157 da bovini macellati in Italia. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):36.

Bossù E, Farina A, Gostoli G, Montinaro A, Lestingi C, Lecce R, Draisci G. Development of capillary electrophoresis method for determination of remifentanil in plasma. In: *14. International symposium on capillary electroseparation techniques. Abstracts*; September 13-15, 2004; Roma. 2004.

Branchi I, Bichler Z, Minghetti L, Delabar JM, Malchiodi Albedi F, Smith DJ, Rubin EM, Migliore-Samour D, Alleva E. DYRK1A overexpression is associated with brain development abnormalities and cell cycle protein alteration. In: *4. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2004). Abstracts, Vol 2*; July 10-14, 2004; Lisbon. 2004.

Branchi I, Bichler Z, Minghetti L, Delabar JM, Malchiodi Albedi F, Smith DL, Rubin EM, Migliore-Samour D, Alleva E. DYRK1A overexpressing mice show development abnormalities and cell cycle protein alteration in the brain. In: *34. Annual meeting of the Society for neuroscience. Abstracts*; October 23-27, 2004; San Diego. 2004.

Branchi I, Santucci D, Alleva E. Ontogeny of behavioral inhibiton induced by the odor of an unfamiliar adult male conspecific and absence of maternal potentiation in the mouse. In: *37. Annual meeting of the International Society for Developmental Psychobiology*; June 25-28, 2004; Aix en Provence. 2004. p. 16.

Brera C, Debegnach F, Minardi V, Pazzaglini B, Miraglia M. Valutazione dell'esposizione a ocratossina A in campioni di siero di donatori sani. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C5):10.

Brera C, Grossi S, Angelini S, De Sanctis B, Debegnach F, Miraglia M. Valutazione della esposizione della popolazione italiana alla fumosina B1: uno studio di dieta totale. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):8.

Brera C. Le problematiche legate alla fase analitica nella determinazione delle micotossine nei prodotti alimentari. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C5):37.

Bruzzese N, Censi F, Taruscio D. Alu mediated mRNA-folding cause exon skipping of the Galectin-1 gene. In: *European human genetics conference 2004. Abstracts*; June 12-15, 2004; Munich. 2004. p. 332.

Bucciolini M, Borchi E, Bruzzi M, Casati M, Cirrone GAP, Cuttone G, De Angelis C, Lovik I, Onori S, Raffaele L, Sciortino S. Review on diamond dosimetry: the Candido-Conrad projects. In: *5. International conference on radiation effects on semiconductor materials detectors and devices (RESMOD'04). Abstracts*; October 10-13, 2004; Firenze. 2004.

Busani L, Graziani C, Dionisi AM, Scalfaro C, Caprioli A, Ricci A. Subtyping of salmonella enterica serotype typhimurium of human and animal origin as a tool for estimating the fraction of human infections attributable to a given source. In: *International Conference "Veterinary public health and food safety. Towards a risk based chain control". Proceedings*; October 22-23, 2004; Rome. Rome: IZS delle Regioni Lazio e Toscana; 2004.

Busani L, Graziani C, Ricci A, Luzzi I. Tipizzazione di salmonella Typhimurium: stima della frazione di casi umani attribuibile a una data fonte animale. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):6.

Cacciò SM. Ruolo dell'acqua e degli alimenti nella trasmissione dei protozoi cryptosporidium e giardia. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):13.

Caforio MP, Maffi D, Knijn A, Caprari P, Pasquino MT, Cianciulli P, Sorrentino F, Roazzi P, Di Benedetto C, Salvati AM. Una base di dati clinici e di laboratorio per lo studio del deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi. In: *36. Convegno nazionale della Società Italiana Biochimica clinica e biologia molecolare clinica. Abstracts*; 8-11 giugno, 2004; Padova. 2004.

Camilli R, Del Grosso M, Memmi G, Pozzi G, Pantosti A, Oggioni MR. Presence of zinc metalloproteinases in clinical isolates of Strptococcus pneumoniae. In: *4. International symposium on pneumococci and pneumococcal diseases (ISPPD-4 2004). Abstracts*; May 9-13, 2004; Helsinki. 2004. p. 162.

Camoni L, Borghi V, Ferro A, Pasqualini C, Pompa MG, Rocco G, Rossetti G, Suligoi B. Aumento dell'età mediana tra i soggetti con nuova diagnosi di infezione da HIV. In: *18. Convegno nazionale AIDS e sindromi correlate (ANLAIDS). Libro riassunti*; 28-30 novembre 2004; Milano. 2004. p. 5.

Capolunghi F, Rosado M, Giorda E, Cascioli S, Pantosti A, Quinti I, Carsetti R. B-cell receptor-dependent and independent mechanisms regulating serological memory. In: *4. International symposium on pneumococci and pneumococcal diseases (ISPPD-4 2004). Abstracts*; May 9-13, 2004; Helsinki. 2004. p. 185.

Caprari P, Tarzia A, Caforio MP, Salvati AM. Protocollo diagnostico per le anemie emolitiche da difetto congenito delle proteine di membrana eritrocitaria. In: *36. Convegno nazionale della Società Italiana Biochimica clinica e biologia molecolare clinica. Abstracts*; 8-11 giugno, 2004; Padova. 2004.

Caprioli A, Luzzi I, Lana S, ed. 4. Workshop nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Diagnostica ed epidemiologia delle zoonosi trasmesse da alimenti. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4).

Carati G, Carlini E, Curcuruto S, Romano V. Studio acustico di un ambiente scolastico in una realtà urbana complessa del Comune di Roma. In: *31. Convegno nazionale dell'Associazione italiana di acustica. Atti*; 5-7 maggio 2004; Venezia. 2004. p. 61-64.

Carattoli A, Di Bonito P, Grasso F, Giorgi C, Blasi F, Niedrig M, Cassone A. Recombinant N and M protein-based ELISA for detection of antibodies to SARS-Coronavirus. In: *International conference on SARS one year after the (first) outbreak. Abstracts*; May 8-11, 2004; Lubeck. 2004.

Cattani G, Ziemacki G, Settimo GV, Cusano MC, Inglessis M, Menichini E. I metalli: la distribuzione delle concentrazioni in Italia. In: Fino A, Leonardi C, Petracchini F, Penna M, Allegrini I, ed. *Convegno Inquinamento atmosferico e qualità dell'aria: recepimento e attuazione delle direttive europee: situazione nazionale e prospettive future. Abstracts*; 22-23 marzo 2004; Roma. 2004. p. 27.

Ceccarini M, Torreri P, Bernassola M, Lombardi DG, Macchia G, Macioce P, Petrucci TC. A coiled-coil interaction mediates the formation of a ternary complex between dystrophin, dystrobrevin and kinesin heavy chain. In: *Special meeting on cytoskeletal dynamics: from cell biology to development and disease (FEBS). Abstracts*; June 12-16, 2004; Helsinki. 2004. p. 42.

Ceccarini M, Torreri P, Bernassola M, Macchia G, Macioce P, Petrucci TC. A coiled-coil interaction mediates the formation of a ternary complex between dystrophin, dystrobrevin and kinesin heavy chain: possible implications in the mechanisms of transport. In: *The World of the synapse: molecular basis, pathology and drug discovery. Abstracts*; December 9-10, 2004; Gif-sur Yvette. 2004. p. 41.

Ceccarini M, Torreri P, Bernassola M, Macchia G, Macioce P, Petrucci TC. Dystrobrevin-kinesin interaction as a possible mechanism of transport for the dystrophin-associated protein complex. In: *6. Convegno della Federazione italiana scienze della vita (FISV). Atti*; 30 settembre-3 ottobre 2004; Riva del Garda. 2004. p. 342-343.

Cecchi G, Formichetti P, Mancini L. Effects of base flow reduction on aquatic ecosystems. In: *Symposium on world subterranean biodiversity CNRS-UCBL. Abstracts*; December 8-10, 2004; Villeurbanne. 2004.

Censi F, Bruzzese N, Taruscio D. Una singolare struttura del mRNA stabilizzata da Alu-S complementari "integrata" ai meccanismi di regolazione del gene per la galectina-1. In: *7. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 13-15 ottobre 2004; Pisa. 2004. p. 329.

Chimenti F, Bolasco A, Manna F, Secci D, Chimenti P, Granese A, Befani O, Turini P, Cirilli R, La Torre F, Alcaro S, Ortuso F. Sintesi e attività inibitrice selettiva sulle Amino Ossidasi di derivati della pirazolina. In: *17. Convegno nazionale della divisione di chimica farmaceutica della società chimica italiana. Atti*; 10 settembre 2004; Pisa. 2004. p. 103.

Ciampoli R, Da Cas R, Gattaceca E, Maggini M, Raschetti R. Prescrizione dei farmaci a base di eritropoietina alfa nelle province di Pescara e Chieti. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C6):16.

Ciaralli L, Costantini S, Sepe A, Rossi P, Giordano R. Aluminium concentration in fruit juices. In: Korsten B, Bickel M, Grobecker KH, ed. *2. International IUPAC Symposium. Trace elements in food. Abstracts*; October 7-8, 2004; Brussels. 2004. p. 67.

Ciofi Degli Atti ML, Spila Alegiani S, Pastore Celentano L, Santuccio C, Caffari B, Raschetti R, Salmaso S, Traversa G. Reazioni avverse da vaccino in Italia, 2001-2003. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C6):17.

Ciofi Degli Atti ML. Il punto sul piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. In: *14. Congresso interregionale Calabro-Siculo. Abstracts*; 28/29/30 maggio 2004; Isola Capo Rizzuto. SItI. Socità Italiana d'Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica; 2004. p. 75-80.

Cirilli R, Ferretti R, Gallinella B, La Torre F, Turchetto L, Silvestri R, La Regina G, De Martino G, Mereghetti I, Cagnotto A. Direct HPLC enantioseparation of chiral aptazepine derivatives on two different polysaccharide-based chiral stationary phases, using normal-phase and polar organic eluents. In: *25. International symposium on chromatography. Abstracts*; October 4-8, 2004; Parigi. 2004. p. 93.

Cirilli R, Ferretti R, Gallinella B, Turchetto L, Bolasco A, Secci D, Chimenti P, Pierini M, Fares V, Befani O, La Torre F. Enantiomers of C5-chiral 1-acetyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives: analytical and semipreparative HPLC separation, chiroptical properties, absolute configuration and anti-MAO activity. In: *34. Congresso nazionale di cristallografia 2004. Abstracts*; 26-29 settembre 2004; Roma. 2004. p. 39.

Cirilli R, Ferretti R, La Torre F, Zanitti L, Silvestri R, Di Pasquali A, Pierini M. Studies of enantiomerization barrier of 1-[2-(2-methoxycarbonyl acetamido)benzenesulfonyl]-1H-pyrrole by enantioselective dynamic HPLC. In: *25. International symposium on chromatography. Abstracts*; October 4-8, 2004; Parigi. 2004. p. 93.

Coccia EM, Severa M, Giacomini E, Monneron D, Remoli ME, Julkunen I, Cella M, Lande R, Uzé G. Subset distribution of human alpha, beta, omega and lambda interferons induced in plasmacytoid and monocyte-derived dendritic cells by viral infection and toll like receptor agonists. In: *Toll. Abstracts*; 8-11 Maggio 2004; Taormina. 2004.

Colucci A, Camoni L, Balzano R, Grisetti S, Sampaolesi A, Ravasio L, Cafaro L, Starace F, Aloisi MS, Pezzotti P, Rezza G, Girardi E. Determinanti del ritardo di diagnosi di infezione da HIV tra i pazienti con AIDS. In: *18. Convegno nazionale AIDS e sindromi correlate (ANLAIDS). Libro riassunti*; 28-30 novembre 2004; Milano. 2004. p. 21.

Colucci A, Gallo P, Valli R, D'Agostini A, Luzi AM. I giovani e l'infezione da HIV: quali bisogni informativi, quali possibili interventi. In: *18. Convegno nazionale AIDS e sindromi correlate (ANLAIDS). Libro riassunti*; 28-30 novembre 2004; Milano. 2004. p. 223.

Conedera G, Bregoli M, Iob L, Pasolli C, Bellino M, Morabito S, Tozzoli R. Primi isolamenti di Escherichia coli O157 in ruminanti selvatici in Italia. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):39.

Conedera G, Mattiazzi E, Russo F, Chiesa C, Scorzato I, Grandesso S, Bessegato A, Fioravanti A, Caprioli A. Episodio familiare di colite emorragica da E. coli 0157 da insaccato suino contaminato. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):21.

Conte M, Morelli L, Di Bari MA, Antonucci G, Chiappini B, Esposito E, Parisi C, Frassanito P, Simson S, Nonno R, Vaccari G. Polimorfismi del gene della proteina prionica e suscettibilità alla scrapie in razze ovine e caprine italiane. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):40.

Conti L, Cardone M, Varano B, Belardelli F, Gessani S. Peripheral blood monocytes cultured in the presence of GM-CSF acquire the phenotypical and functional features of activated dendritic cells. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):101.

Cordeddu V, Dentice M, Rosica A, Ferrara AM, Santarpia L, Salvatore D, Chiovato L, Moschini L, Fazzini C, Olivieri A, Costa P, Baserga M, Stoppioni V, Fenzi GF, Sorcini M, Di Lauro R, Tartaglia M, Macchia PE. Mutazioni nel gene NKX2-5 identificano un nuovo evento molecolare associato a disgenesia tiroidea. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C2):12.

Cordeddu V, Dentice M, Rosica A, Ferrara AM, Santarpia L, Salvatore D, Chiovato L, Moschini L, Olivieri A, Costa P, Baserga M, Stoppioni V, Sorcini M, Fenzi GF, Di Lauro R, Tartaglia M, Macchia PE. Missense mutations in NKX2.5 define a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. In: *7. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 13-15 ottobre 2004; Pisa. 2004. p. 259.

Cordeddu V, Zampino G, Carta C, Petrangeli V, Fodale V, Chang H, Patton MA, van der Burgt I, Jeffery S, Sorcini M, Gelb BD, Tartaglia M. Molecular spectrum, paternal germ-line origin and sex-ratio distortion in transmission of PTPN11 mutations in Noonan syndrome. In: *7. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 13-15 ottobre 2004; Pisa. 2004. p. 151.

Crateri P, Vitale I, Antonaccia A, Leone S, Arancia G, Tanzarella C. Diazepam induces aberrant chromosome segregation and apoptosis-like death in cultured tumor cells. In: Verbelen JP, Wisse E, ed. *13. European microscopy congress (EMC 2004). Proceedings*; August 22-27, 2004; Antwerp. Liège: Belgian Society for Microscopy; 2004. p. 125-126.

Crebelli R, Leopardi P, Siniscalchi E, Veschetti E, Ottaviani M, Cordelli E, Villani P. Indagini sugli effetti tossici prodotti dalla presenza di vanadio nell'acqua da bere. In: *Simposio Internazionale di Ingegneria Sanitaria Ambientale (SIDISA 2004). Atti*; 23-26 giugno 2004; Taormina. 2004. p. 217.

Creti R, Koch S, Hufnagel M, Huebner J. Environmental maltose and glucose concentrations regulate biofilm formation through bopD in E. faecalis. In: *104. General meeting of the American Society for Microbiology (ASM). Abstracts*; May 23-27, 2004; New Orleans. 2004. p. 120.

Croci L, Cozzi L, Suffredini E, Milandri A, De Medici D, Toti L. Toxic bacteria associated to microalgae collected from Adriatic sea. In: *11. International conference on harmful algae. Abstracts*; November 15-19, 2004; Cape Town. 2004. p. 95.

Croci L, Suffredini E, Pavoni E, Fallacara F, Toti L, Losio N. Noroviruses circulation in molluscs harvested from the morthern Adriatic Sea. In: *2. International Calicivirus conference 2004. Abstracts*; November 6-9, 2004; Digione (Francia). 2004.

Crudeli S, Monini M, Ruggeri FM. Metodi diagnostici nello studio delle epidemie di gastroenterite causate da Norovirus. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):99.

Crudeli S, Suffredini E, De Medici D, Ruggeri FM. Molecular studies on Norovirus gastroenteritis outbreaks in Italy. In: *2. International Calicivirus conference 2004. Abstracts*; November 6-11, 2004; Dijon. 2004.

Cubadda F, Baldini M, Raggi A, Colonna M, Marconi E. Microelementi nutrizionali in genotipi di frumenti vestiti esaploidi e tetraploidi (Triticum spelta L. e T. dicoccon Schrank). In: Cubadda R, Marconi E, ed. *5.Convegno Cereali: scienza e benessere dal campo alla tavola (AISTEC). Atti*; 26-28 giugno 2003; Alghero. 2004. p. 167-171.

Cubadda F, Iosi F, Raggi A, Coni E, Carcea M. Geographical variations of bioavailable selenium in Italian soils as assessed through the measurement of selenium concentration in wheat. In: Korsten B, Bickel M, Grobecker KH, ed. *2. International IUPAC Symposium. Trace elements in food. Abstracts*; October 7-8, 2004; Brussels. 2004. p. 68.

Cubadda F, Raggi A, Coni E. Determination of six elemental contaminants at trace and ultra-trace levels in drinking and mineral water by UN-ICP-MS. In: Korsten B, Bickel M, Grobecker KH, ed. *2. International IUPAC Symposium. Trace elements in food. Abstracts*; October 7-8, 2004; Brussels. 2004. p. 80.

Curti M, Lazzari L, Motta S, Querini R, Simone D, Aceti A, Toni F, Piccinin R. BIBLIOSAN: a project to set up a network of the libraries in the Italian biomedical research centres. In: *9. European conference of medical and health libraries (EAHIL). From Altamira until now: information transference ways. Abstracts*; September 20-25, 2004; Santander. 2004. p. 70.

D'Agostino C, Borroni R, De Grossi L, Rosone F, Vaccari G, Marcon S, Giordani F, Palazzini N, Calciolo D, Nonno R, Pifferi A, Acocella F, Brizioli NR. Patogenesi e suscettibilità genetica in pecore di razza sarda infettate sperimentalmente con la scrapie: risultati preliminari. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):41.

D'Arcangelo G, Panuccio G, Merlo D, Tancredi V, Avoli M. Effect of low-frequency repetitive stimulation on neuronal limbic networks synchronization: an intrinsic optical signal analysis. In: *4. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2004). Abstracts, Vol 2*; July 10-14, 2004; Lisbon. 2004.

De Angelis C, Onori S, Bucciolini M, Casati M, Lovik I, Bruzzi M, Lagomarsino S, Sciortino S. Improvements in CVD diamond properties for radiotherapy dosimetry. In: *14. International conference on solid state dosimetry. Book of abstracts*; June 27-July 2, 2004; New Haven. 2004. p. 77.

De Angelis C, Onori S, Soriani A, Benassi MC. Reference dosimetry for an iort dedicated accelerator. In: *14. International conference on solid state dosimetry. Book of abstracts*; June 27-July 2, 2004; New Haven. 2004. p. 27.

De Berardis B, Arrizza L, Paoletti L. Physico-chemical characterization of PM2.1 in the urban area of Rome by analytical electron microscopy (SEM/EDX, TEM/EELS) and photo-electron spectroscopy (XPS). In: *1. Convegno nazionale sul particolato atmosferico: problematiche e prospettive (PM2004). Abstracts*; 12-14 maggio 2004; Milano. 2004.

De Bernardis F, Tacconelli E, Mondello F, Cataldo A, Arancia S, Cassone A, Cauda R. HIV-protease inhibitors and mucosal candidiasis. In: *104. General meeting of the American Society for Microbiology (ASM). Abstracts*; May 23-27, 2004; New Orleans. 2004. p. 267.

De Castro P, Poppi G. Librarians as producers of publications: new experiences to improve old roles. In: *9. European conference of medical and health libraries (EAHIL). From Altamira until now: information transference ways. Proceedings*; September 20-25, 2004; Santander. 2004.

De Luca A, Schirinzi A, Bottillo I, Conti E, Sarkozy A, Pizzuti A, Majore S, Grammatico P, Zampino G, Digilio C, Tartaglia M, Dallapiccola B. Mutazioni del gene NF1 associate alla sindrome neurofibromatosi-noonan (NFNS). In: *7. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 13-15 ottobre 2004; Pisa. 2004. p. 154.

De Magistris MT. Bacterial enterotoxins as mucosal adjuvants and their effects on cells of the immune system. In: *2. International workshop on vaccine adjuvants and glycoconjugates. Abstracts*; April 11-15, 2004; Matanzas (Cuba). 2004. p. 35.

De Medici D, Crudeli S, Suffredini E, Ruggeri FM. Effectiveness of an RT-booster-PCR method to detect noroviruses in faeces collected late after an outbreak of gastroenteritis. In: *2. International Calicivirus conference 2004. Abstracts*; November 6-11, 2004; Dijon. 2004.

De Santis B, Brera C, Debegnach F, Miraglia M. Determinazione di micotossine in prodotti alimentari da agricoltura biologica e convenzionale. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C5):58.

De Santis P, Salinetti AP, Ciabatti I, Tolli R, Luzzi I, Bilei S. Caratterizzazione di stipiti di salmonella sierotipo 4,[5], 12:i:- isolati nelle regioni Lazio e Toscana negli anni 2003-2004. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):23.

De Simone R, Ajmone-Cat M, Minghetti L. A functional nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is expressed in microglial cells: modulation of the inflammatory response by nicotine. In: *4. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2004). Abstracts, Vol 2*; July 10-14, 2004; Lisbon. 2004.

Deiana E, Cherchi R, Confaloni A, Piscopo P, Crestini A, Puopolo M, Lubino C, Piras MR. Malattia di Alzheimer e demenze degenerative primarie nella popolazione sarda. In: *8. Annual meeting of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer Disease (ITINAD). Abstracts*; June 3-5, 2004; Sorrento. 2004. p. 50-51.

Del Grosso M, Iannelli F, Camilli R, Monaco M, D'Ambrosio F, Pozzi G, Pantosti A. Different properties of streptococcus pneumoniae isolates carrying the two subclasses of the efflux gene mef(A). In: *44. Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy (ICAAC). Abstracts*; October 30 - November 2, 2004; Washington. Washington; 2004. p. 98.

Del Grosso M, Scotto D'Abusco A, Iannelli F, Pozzi G, Pantosti A. Streptococcus pneumoniae carrying the resistence deteminants mef(E) and tet(M): characterization of mega and Tn916-like genetic elements and their linkage. In: *4. International symposium on pneumococci and pneumococcal diseases (ISPPD-4 2004). Abstracts*; May 9-13, 2004; Helsinki. 2004. p. 124.

Delibato E, Bancone M, Volpe G, Moscone D, Croci L, Palleschi G. Sviluppo di saggi ELISA per la determinazione dello stafilococco aureo negli alimenti. In: *Qualità e sicurezza degli alimenti. 5. Congresso nazionale di chimica degli alimenti. Atti*; 10-12 giugno 2003; Parma. Milano: Morgan Edizioni Tecniche; 2004. p. 669-673.

Delibato E, Bancone M, Volpe G, Moscone D, De Medici D, Toti L, Palleschi G. Staphylococcus aureus: saggi immunomagnetici e PCR. In: *Conferenza nazionale La sicurezza microbiologica nella produzione di alimenti per il 21° secolo. Aggiornamenti sui principali patogeni enterici nella filiera alimentare: Salmonella campylobacter E. coli patogeni virus. Atti*; 11 maggio 2004; Bologna. 2004. p. 150.

Delibato E, Croci L, De Medici D, Di Pasquale S, Filetici E, Arena S, Toti L. PCR duplex real time per la determinazione di Salmonella spp. e Salmonella Enteritidis. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):62.

Della Seta M, Pizzarelli S. A new Italian information resource on bioethics and its integration with other European systems. In: *9. European conference of medical and health libraries (EAHIL). From Altamira until now: information transference ways. Proceedings*; September 20-25, 2004; Santander. 2004.

Denaro M, Feliciani R, Giamberardini S, Panico O, Milana MR, Maggio A. A semi-automated procedure for sample clean-up and determination of badge in canned foodstuffs. In: *3. International symposium on food packaging: ensuring the safety, quality and traceability of foods (ILSI Europe). Abstracts*; November 17-19, 2004; Barcelona. 2004. p. 121.

D'Errico F, Pacilio M, Luciani AM, Palma A, Grande S, Ranghiasci C, Guidoni L, Rosi A, Viti V, Ranade M, De Pasquale F, Barone P, Sebastiani G. Optical images of dose distributions in Fricke-Agarose-XO gel. In: *14. International conference on solid state dosimetry. Book of abstracts*; June 27-July 2, 2004; New Haven. 2004. p. 52.

Di Bonito P, Carattoli A, Grasso F, Giorgi C, Blasi F, Niedrig M, Cassone A. Recombinant proteins based ELISA and immunocytochemical assay in diagnosis of SARS. In: *International symposium "Molecular aspects and prevention of SARS". Abstracts*; October 18-19, 2004; Madrid. 2004.

Di Giannuario A, Fidanza S, Urciuoli A, Pieretti S. Orphanin/FQ blocked the tolerance to the antinociceptive effect of morphine. In: *Traditional and innovative approaches to pain. Abstracts*; September 16-19, 2004; Siena. 2004. p. 44.

Di Luca M, Menegon M, Severini F, Davidyants V, Avetisyan L, Raymond M, Severini C. Use of microsatellite markers to investigate the genetic structure of Anopheles maculipennis s.l. natural populations from Armenia. In: *9. European multicolloquium of parasitology (EMOP IX). Abstracts*; July 18-23, 2004; Valencia. 2004. p. 120.

Di Pasquale S, Suffredini E, Alessi E, Croci L, Toti L. Determination of Escherichia coli, HAV, noroviruses and vibrionaceae in shellfish from Adriatic sea. In: *5. International conference on molluscan shellfish safety (ICMSS 2004). Abstracts*; June 14-18, 2004; Galway. 2004. p. 131.

Di Pucchio T, Capone I, Pilla L, Patuzzo R, Pennacchioli E, Santinami M, Cova A, Sovena G, Arienti F, Lombardo C, Montefiore E, Ferrantini M, Urbani F, Lombardi A, D'Atri S, Marchetti P, Bonmassar E, Parmiani G, Belardelli F, Rivoltini L. Immunization of stage IV melanoma patients with MART-1 and

GP100 peptides together with IFN-alpha as adjuvant results in an increased number of monocytes/dendritic cell precursors. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):74.

Di Pucchio T, Montefiore E, Urbani F, Belardelli F. Chemokine expression and transendothelial migration properties of highly active dendritic cells generated after a 4 hour treatment of monocytes with IFN-alpha and GM-CSF. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):102.

Di Stasi AMM, Mallozzi C, Macchia G, Torreri P, Ceccarini M, Minetti M, Petrucci TC. Tyrosine modification of synaptophysin induced by peroxynitrite modulates src kinase activity. In: *4. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2004). Abstracts, Vol 2*; July 10-14, 2004; Lisbon. 2004.

D'Ilio S, Caimi SM, Petrucci F, Senofonte O, Bocca B, Forte G. A comparison between dynamic reaction cell (DRC-ICP-MS) and magnetic sector field inductively coupled plasma-mass spectometry (SF-ICP-MS) for quantitative determination of trace elements in serum. In: *Euroanalysis.13. European Conference on Analytical Chemistry. Book of Abstracts*; September 5-10, 2004; Salamanca. 2004.

Domenici MR, Tebano MT, Martire A, Pepponi R, Jang-Fan C, Schwarzschild A, Grò MC, Popoli P. Adenosine A2A receptors enable metabotropic glutamate 5 receptors (mGLU5R)-mediated effects in the rodent hippocampus. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C3):10.

Dommarco R, Santilio A, Cataldi L, Sorbo A. Separation of metalaxyl enantiomers by capillary zone electrophoresis with succinylated-beta cyclodextrin and its application for quali-quantitative determination of metalaxyl M (r-isomer) in one plant protection product. In: *27. International symposium on capillary chromatography. Abstracts*; 31 maggio-4 giugno 2004; Riva del Garda. 2004.

Donelli G, Lasagna E, Macrì A, Mantovani A. Sull'afferenza dei servizi veterinari all'amministrazione pubblica italiana: una ricostruzione storica di alterne vicende. In: *35. International Congress of the World Association for the History of veterinary medicine. 4. Congresso italiano di Storia della medicina veterinaria CISO-Veterinaria. Book of abstracts*; 8-11 settembre 2004; Grugliasco. 2004. p. 67.

D'Onofrio M, Battaglia G, Carpinelli G, Santoro F, Bruno V, Casolini P, Ngomba RT, Giangaspero F, Nicoletti F, Arcella A. Pharmacological blockade of MGU3 metabotropic glutamate receptors reduces proliferation of human glioma cells in vivo. In: *2004 International annual meeting of the Society for Neuroscience. Abstracts*; October 23-27, 2004; San Diego. 2004.

Esposito E, Marcon S, Vaccari G, Cartoni C, Frassanito P, Simson S, Borroni R, Di Bari MA, Baron T, Bruce M, Ligios C, Nonno R. Analisi molecolare di isolati di scrapie naturale proveniente da diversi paesi europei e confronto con la BSE ovina sperimentale. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):44.

Fadda A, Giacomozzi C, Macellari V. Comparative measurements to validate a new telemetric pressure insoles system. In: *2. International symposium on Measurement, Analysis and Modelling of Human Functions. 1. Mediterranean conference on Measurement. Workshop on Evaluation Check of Traceability. Proceedings*; June 14-16, 2004; Genova. 2004. p. 425-427.

Fagnani C, Cirrincione R, Cotichini R, D'Ippolito C, Nisticò L, Patriarca V, Pulciani S, Brescianini S, Medda E, Stazi MA. Quantitative genetic analysis of height, weight, and BMI in 20-year-old Italian twins: univariate models and bivariate cholesky approach. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C7):27.

Farina A, Gostoli G, Bossù E, Montinaro A, Lestingi C, Lecce R. Determination of MPTP at sub-PPM level in pethidine hydrochloride raw material by LC-MS with electrospray ionisation. In: *15. International symposium on pharmaceutical and biomedical analysis. PBA 2004. Abstracts*; May 2-6, 2004; Firenze. 2004. p. 140.

Fasanella A, Ciuchini F, Muscillo M, Schiavone M, La Rosa G, De Carolis E, Sali M, Buonavoglia C, Adone R. Analysis of the genes encoding for the major virulence factors in bacillus anthracis. In: *International conference on emerging infectious diseases(ICEID) 2004. Abstracts*; February 29-March 3, 2004; Atlanta. 2004. p. 93.

Fateh-Moghadam P, Kodra Y, Colitti S, Perra A, Bella A, Bellomo AR. Qualità della vita e comportamenti a rischio degli adolescenti, Ostia 2004. In: *Workshop: Prima conferenza internazionale sul programma di formazione in epidemiologia applicata (PROFEA). Abstracts*; 20 luglio 2004; Roma. 2004.

Fattibene P, Carosi A, De Coste V. EPR properties of intact and deproteinated dentin. In: *14. International conference on solid state dosimetry. Book of abstracts*; June 27-July 2, 2004; New Haven. 2004. p. 121.

Fattibene P, Gorelov M, Knyazev V, Onori S, Smetanin M, Vasilenko E. Estimation of the neutron contribution to the total tooth Enamel dose in the Mayak plant. In: *11. International congress of the International Radiation Protection Association (IRPA 11). Full papers*; May 23-28, 2004; Madrid. 2004.

Fauci A, Mazzaccara A. Health services delivery. In: *Rome health conference. Health care in the Palestinian territories. A chart for the future. Proceedings*; December 14-16, 2004; Rome. 2004.

Fava L, Funari E, Orrù MA, Scardala S, Bottoni P. Aged residue leaching study of some phenylureas and their main degradation products. In: *9. Conference (FECS) and 2. Meeting on Chemistry and the environment (SFC). Behaviour of chemicals in the environment. Abstracts*; 29 August-1 September, 2004; Bordeaux. 2004. p. 420.

Fedele G, Frasca L, Palazzo R, Spensieri F, Ferrero E, Malavasi F, Ausiello CM. CD38 is a novel maturation marker for human monocyte-derived dendritic cells and is involved in CD83 and IL-12 induction. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):96.

Federici E, Meschini S, Marra M, Calcabrini A, Galeffi C, Arancia G. Voacamine, a bisindolic alkaloid from Peschiera fuchsiaefolia, enhances the cytotoxic effect of doxorubicin on resistant tumor cells. In: *1. Congresso intersocietà sulle piante medicinali. FITOMED2004. Volume degli Abstracts*; 16-19 settembre 2004; Trieste. 2004. p. 82.

Feliciani R, Denaro M, Maggio A, Garavaglia MG, Incarnato L, Milana MR. Dynamic-mechanic analysis (DMA) in the assessment of recycled plastics. In: *3. International symposium on food packaging: ensuring the safety, quality and traceability of foods (ILSI Europe). Abstracts*; November 17-19, 2004; Barcelona. 2004. p. 104.

Ferrantini M, Santodonato L, D'Agostino G, Gabriele L, Parlato S, Lattanzi L, Di Biase L, Rozera C, Aricò E, Santini MT, Lapenta C, Belardelli F. Dendritic cells generated with type I IFN: potential advantages for their use in the development of therapeutic vaccines. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):47.

Ferrara F, Fabietti F, Del Giovine L, Delise M, Funari E. Occurence of alkylphenols in seafood from the Tyrrhenian sea: preliminary results. In: *9. Conference (FECS) and 2. Meeting on Chemistry and the environment (SFC). Behaviour of chemicals in the environment. Abstracts*; 29 August-1 September, 2004; Bordeaux. 2004. p. 419-420.

Figliomeni M, Schinaia N, Avellis L, Itro I, Rezza G. Immigrati e infezione da HIV/AIDS in Italia. In: *8. Consensus Conference sull'immigrazione e 6. Congresso nazionale SIMM. Atti*; 5-8 maggio 2004; Lampedusa. 2004. p. 108-113.

Figliomeni M, Schinaia N, Itro I, Rezza G. L'uso di sostanze stupefacenti nella popolazione immigrata. In: *8. Consensus Conference sui sistemi sanitari delle migrazioni. Atti*; 5-8 maggio 2004; Lampedusa. 2004. p. 122-124.

Fiore L, Martini I, Marturano J, Lepri A, D'Ambrosio R, Amato C, Palmieri A, Di Lonardo A. Pathogenicity of CAV9 infection in mouse model. In: *7. International symposium on positive strand RNA viruses. Abstracts*; May 27 - June 1, 2004; San Francisco. 2004. p. 106.

Fiore L, Martini I, Marturano J, Lepri A, Rossi G, Amato C, Palmieri A, Di Lonardo A. A mouse model for the pathogenesis of Coxsackievirus infection. In: *4. National congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*; September 20-22, 2004; Orvieto. 2004.

Floridia G, Censi F, Marongiu C, Salvatore M, Taruscio D. Il controllo esterno di qualità in citogenetica: l'esperienza triennale dell'Istituto Superiore di Sanità e dei laboratori italiani. In: *7. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 13-15 ottobre 2004; Pisa. 2004. p. 226.

Floridia G, Marongiu C, Salvatore M, Taruscio D. The external quality assessment in classical cytogenetics: the Italian experience. In: *European human genetics conference 2004. Abstracts*; June 12-15, 2004; Munich. 2004. p. 340-341.

Floridia M. Pregnant women with HIV in Italy: current picture from a national study. In: *World conference Securing treatment and care for people living with HIV. Low-income countries: where are we now? Abstracts*; January 21-24, 2004; Firenze. 2004. p. 47.

Forte G, Bocca B, Ronchi A, Balducci C, Alimonti A, Minoia C. Tentative reference values of nickel in serum samples from a non-exposed population group living in central Italy. In: *6. International symposium on biological monitoring in occupational & environmental health. Abstracts*; September 6-8, 2004; Heidelberg. 2004. p. 130.

Fragale A, Tartaglia M, Wu J, Gelb BD. Noonan syndrome-causative PTPN11 mutations promote EGF-dependent prolonged binding of SHP-2 to GAB1 and sustained ERK2 activation. In: *7. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 13-15 ottobre 2004; Pisa. 2004. p. 152.

Francia N, Pietropaolo S, Cirulli F, Alleva E. Neurobehavioural effects of ageing in CD-1 mice. In: *21. Convegno nazionale della Società Italiana di Etologia. Abstracts*; 15-17 settembre 2004; Padova. 2004. p. 50.

Francia N, Pietropaolo S, Cirulli F, Alleva E. Neurobehavioural effects of ageing in CD-1 mice. In: *4. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2004). Abstracts, Vol 2*; July 10-14, 2004; Lisbon. 2004.

Francia N, Santucci D, Aloe L, Alleva E. Neurobehavioural responses to hypergravity environment in CD-1 mouse. In: *21. Convegno nazionale della Società Italiana di Etologia. Abstracts*; 15-17 settembre 2004; Padova. 2004. p. 49.

Franciosa G, Maugliani A, Floridi F, Aureli P. Virulence assessment of listeria monocytogenes strains associated with invasive and gastro-enteric listeriosis. In: *15. International symposium on problems of listeriosis (ISOPOL 15). Abstracts*; September 12-15, 2004; Uppsala. Uppsala; 2004.

Franciosa G, Maugliani A, Floridi F. Listeria monocytogenes da listeriosi invasiva e gastroenterica: caratterizzazione della virulenza. In: *1. Forum InterLaboratorio sulla Listeria monocytogenes. Abstracts*; 11-12 ottobre 2004; Roma. 2004. p. 44-45.

Franco A, Busani L, Graziani C, Ricci A, Vio D, Paterlini F, Merialdi G, Ferrari G, Di Giannatale E, Zanoni RG, Sanguinetti V, Rossi M, Battisti A. Resistenza agli antibiotici E. coli, Ent. faecium ed Ent. faecalis isolati da varie specie animali in italia. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):65.

Francolini I, Donelli G, Guaglianone E, Piozzi A, Norris P, Stoodley P. Inhibition of bacterial biofilm formation on polymer surfaces by a natural antimicrobial agent. In: *104. General meeting of the American Society for Microbiology (ASM). Abstracts*; May 23-27, 2004; New Orleans. 2004.

Franconi R, Cirilli A, Illiano E, Di Bonito P, Muller A, Accardi L, Donà MG, Grasso F, Massa S, Venuti A, Giorgi C. A therapeutic vaccine against HPV-associated neoplastic lesions based on crude plant extracts containing HPV16-E7. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):88.

Frati A, Valli R, Gallo P, Colucci A, D'Agostini A, Luzi AM. Prevenzione e informazione per una società multietnica. In: *18. Convegno nazionale AIDS e sindromi correlate (ANLAIDS). Libro riassunti*; 28-30 novembre 2004; Milano. 2004. p. 257.

Gabriele L, Fragale A, Borghi P, Sestili P, Stellacci E, Venditti M, Belardelli F, Battistini A. Generation of immature DCs characterized by a tolerogenic phenotype in IRF-1 deficient mice. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):97.

Galetta P, Salmaso S, Massari M, Lana S, Bagnato B, Filetici E, Arena S, Dionisi AM, Benedetti I, Cawthorne A, Tozzi AE, Argentieri M, Portanova A, Piccoli A, Napoli PA, Trinito MO, Loffredo R, Pendenza A, Santarelli E, Luzzi I. Cluster di infezioni da salmonella typhimurium DT 104A nell'area di Roma: uno studio caso-controllo. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):25.

Galiero G, Conedera G, Alfano D, Caprioli A. Indagine sulla presenza di E. coli 0157 in allevamenti bufalini dell'Italia meridionale: risultati preliminari. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):47.

Gallo FR, Galeffi C, Palazzino G, Federici E, Delle Monache F, Chifundera K. Oligomer secoiridoids from Jasminum abyssinicum. In: *1. Congresso intersocietà sulle piante medicinali. FITOMED2004. Volume degli Abstracts*; 16-19 settembre 2004; Trieste. 2004. p. 72.

Garaci E, Guerra R, De Virgilio G, Mele A. Empowerment del cittadino: il contributo dell'Istituto Superiore di Sanità. In: *Forum P.A. 2004. Atti*; 11 maggio 2004; Roma. 2004.

Garaci E. Biological bases of combination therapies. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):10.

Genghi L, Ferrini R, Vai L, Dionisi AM, Filetici E, Scalfaro C, Luzzi I. Salmonella thompson: episodio epidemico in una mensa scolastica. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):26.

Genovese D, Dettori S, Argentini C, Kondili LA, La Sorsa V, Tisone G, Angelico M, Rapicetta M. Comparison of TTV and SENV detection and characterization using primers from the untranslated (UTR) and ORF1 region in liver transplant patients. In: Jilbert AR, Grgacic EVL, Vickery K, Burrell CJ, Cossart YE, ed. *11. International symposium on viral hepatitis & liver disease. Proceedings*; April 6-10, 2003; Sidney. Australian Center for Hepatitis Virology; 2004. p. 485-487.

Gentili A, Demarco F, Dimpraga B, Corrò M, Ricci A, Morabito S, Macrì A, Caprioli A. Caratterizzazione di stipiti di Escherichia coli isolati da polli e tacchini allevati in Italia e in Croazia. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):66.

Giorgi C, Accardi L, Donà MG, Di Bonito P. Analysis of anti-HPV16E7. In: *21. International Papillomavirus Conference and HPV Clinical Workshop. Abstracts*; February 20-26, 2004; Mexico City. 2004.

Giufrè M, Cardines R, Mastrantonio P, Cerquetti M. Monitoraggio delle resistenze agli antibiotici in ceppi di haemophilus influenzae isolati da malattie invasive in Italia. In: *Bollettino della SIM*; 26-29 settembre 2004; Milano. 2004. p. 100.

Giuliani M, di Carlo A, Palamara G, Dorrucci M, Latini A, Prignano G, Stivali F, Rezza G. Dramatic increase in HIV-1 incidence among men who have sex with men in Rome, Italy. In: *Conference on sexually transmitted infections. Abstracts*; October 7-9, 2004; Myconos. 2004. p. 182-183.

Giuliani M, di Carlo A, Palamara G, Latini A, Maini A. Increased incidence of syphilis among men who have sex with men in Rome, Italy. In: *Conference on sexually transmitted infections. Abstracts*; October 7-9, 2004; Myconos. 2004. p. 136-137.

Giuliano M. La prevenzione della trasmissione materno-infantile dell'HIV nei paesi in via di sviluppo: la problematica dell'allattamento. In: *18. Convegno nazionale AIDS e sindromi correlate (ANLAIDS). Libro riassunti*; 28-30 novembre 2004; Milano. 2004. p. 150.

Gobba F, Benedetti M, De Nardo P, Fabrizio E, Giovani A, Meco G, Napoletani I, Nordio M, Polichetti AV, Raucci U, Tubani L, Vanacore N, Comba P. An Italian archive of subjects with self-reported hypersensitivity to electric, magnetic or electromagnetic fields. In: *WHO International seminar and working group meeting on EMF hypersensitivity. Proceedings*; October 25-27, 2004; Prague. 2004.

Gramegna M, Pavan A, Macchi L, Fontana G, Ulissi MA, Pilla MT, Busani L, Pontello M. S. Napoli in Lombardia: lavori epidemiologici in corso per un sierotipo emergente. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):5.

Granstrem O, Adriani W, Giannakopoulou D, Izykenova G, Dambinova S, Laviola G. Autoantibodies to the brain opiate and glutamate receptors as putative biomarkers of morphine addiction in rats. In: *7. International congress of the international society of neuroimmunology. Abstracts*; September 28-October 2, 2004; Venice. 2004.

Grasso M, Gambara G, Veroni C, Torreri P, Macchia G, Ramoni C, Ceccarini M, Petrucci TC, Macioce P. Beta-dystrobrevin interacts directly with RI-alpha subunit of protein kinase A. In: *Special meeting on cytoskeletal dynamics: from cell biology to development and disease (FEBS). Abstracts*; June 12-16, 2004; Helsinki. 2004. p. 52.

Graziani C, Busani L, Ricci A, Vio D, Arena S, Owczarek S, Caprioli A, Luzzi I. Fagotipizzazione e resistenza agli antibiotici in s. typhimurium e s. enteritidis isolate da casi umani e da animali in Italia nel 2003. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):28.

Grisanti F, Torre M, ed. Bone and Joint Decade 2000-2001. 3. Convegno annuale Nation Action Network Italia. Riassunti. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C8).

Guarino M, Urbani E, Saso L, Cordelli E, Eleuteri P, Leter G, Rescia M, Romeo A, Spanò M, Traina ME. Effetti della lonidamina a breve e lungo termine sulla spermatogenesi, nel topo CD1 immaturo: dati preliminari. In: *Ambiente e Riproduzione (SITOR). Abstracts*; 2-3 aprile 2004; Chieti. 2004. p. 32.

Guidoni L. L'etica in radioterapia. In: Gabriele P, ed. *14. Congresso nazionale AIRO. Atti*; 17-20 ottobre 2004; Torino. Torino; 2004. p. 277-280.

Iaffaldano G, Cabezas C, Carratù M, Alleva E, Aloisi F, Cirulli F. Experimental autoimmune encephalomyelitis susceptibility in C57bL and sjl inbred mice: effects of early manipulations. In: *1. International Alfried Krupp Kolleg Symposium on Stress - Behaviour - Immune response. Abstracts*; November 11-13, 2004; Greifswald. 2004. p. 6.

Iorio E, Spadaro F, Ramoni C, D'Ascenzo S, Millimaggi D, Dolo V, Pavan A, Mazzanzanica D, Alberti P, Canevari S, Podo F. MRS signals of choline metabolites as indicators of human ovarian tumour progression. In: *21. Annual meeting of the European society for magnetic resonance in medicine and biology (ESMRMB). Abstracts*; September 9-12, 2004; Cophenagen. 2004.

ISS-QoL: un nuovo questionario di valutazione della qualità della vita per le persone con infezione da HIV nell'era HAART. In: *Convegno "I questionari per la valutazione della qualità della vita: stato dell'arte e prospettive future". Abstracts*; 30 giugno 2004; Milano. Milano: Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri; 2004. p. 50.

La Rosa G, De Carolis E, Sali M, Papacchini M, Riccardi C, Mansi A, Paba E, Alquati C, Bestetti G, Muscillo M. Caratterizzazione molecolare di microrganismi in suoli contaminanti da idrocarburi mediante sequenziamento del 16S rDNA e analisi AFLP. In: *Bollettino della SIM*; 26-29 settembre 2004; Milano. 2004. p. 143.

La Rosa G, Marucci G, Pozio E. Ricerca di marcatori genetici per un approccio all'epidemiologia molecolare della Trichinellosi. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):101.

La Valle R, Sandini S, Adriani D, De Bernardis F, Cassone A. CaMP65, a mannoprotein-encoding gene of candida albicans, is required for morphogenesis and virulence. In: *104. General meeting of the American Society for Microbiology (ASM). Abstracts*; May 23-27, 2004; New Orleans. 2004. p. 273.

Labbozzetta S, Valvo L, Bertocchi P, Manna L. Focused microwave-assisted extraction and LC determination of the active ingredient in naproxen based suppositories. In: *10. International Symposium on Separation Science "New achievements in chromatography". Abstracts*; October 12-15, 2004; Opatija (Croazia). 2004. p. 132.

Lagorio S, Iavarone I, Barbieri E, Carnovale Scalzo C, Tesei C, Rossi R. Interphone Project. International epidemiologic study on brain tumors and celluar phone use. In: *3. Convegno nazionale Interazione tra campi elettromagnetici e soggetti esposti. Atti*; 1-2 aprile 2004; Roma. Roma: ENEA; 2004. p. 53-59.

Lande R, Giacomini E, Serafini B, Rosicarelli B, Sebastiani GD, Minisola G, Tarantino U, Riccieri V, Valesini G, Coccia EM. Characterization and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in synovial fluid and tissue of patients with chronic inflammatory arthritis. In: *12. International congress of immunology and 4. Annual conference of FOCIS. Abstracts*; July 18-23, 2004; Montreal. 2004.

Lauria L, Settimi L, Spinelli A, Miceli G, Angotzi G, Bramanti L, Donati S, Fedi A, Leonardi A, Maiozzi P, Miligi L, Pupp N, Figà Talamanca I, Osborn J. Tempo al concepimento e lavoro materno in serra. In: *Congresso della Società Italiana di Tossicologia della Riproduzione (SITOR). Abstracts*; 2-3 aprile 2004; Chieti. 2004. p. 31.

Laviola G, Adriani W, Gaudino C, Marino R, Keller F. Perturbated behavioral development in reeler mice: effects of gestational chlorpyrifos exposure. In: *34. Annual meeting of the Society for neuroscience. Abstracts*; October 23-27, 2004; San Diego. 2004.

Lazo T, Frullani S. The regulatory application of authorisation: the view of the NEA commitee on radiological protection and Public Health. In: *IRPA 11-International congress of the international radiation protection association. Abstracts*; May 23-28, 2004; Madrid. 2004. p. 1-7.

Leone A, Ripabelli G, Fanelli I, Sammarco ML, Luzzi I. Ricerca di integroni e valutazione dei profili di antibiotico-resistenza in Campilobacter spp. di origine umana. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):69.

Lichtner M, Vullo V, Sebastiani M, Miccoli A, D'Agostino C, Forcina G, D'Ettorre G, Massetti P, Francavilla R, Di Campli E, Dell'Isola S, Scorzolini L, Mastroianni CM, Ceccarelli G, Vullo G, Cipressi

S, Marchili M, Luzi AM, Nicastri E, Ferri P, Mazzini D, Saccomanno S, Ghenzer M. "No, non sono un soggetto a rischio!": l'esperienza di un intervento informativo-formativo nelle scuole di Roma e provincia. In: *18. Convegno nazionale AIDS e sindromi correlate (ANLAIDS). Libro riassunti*; 28-30 novembre 2004; Milano. 2004. p. 253.

Lico C, Benvenuto E, Capone I, Ferrantini M, Belardelli F, Baschieri S. Cancer vaccine derived from a plant viruses: chimeric potato virus X particles expressing a melanoma associated T cells epitope. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):107.

Lo Noce C, Santaquilani A, Nisticò L, Cotichini R, Pulciani S, Stazi MA, Marcianò P, Tieghi A, Zuccaro P, Giampaoli S. The CNESPS biobank: progetto cuore, twins, morgam and others. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C7):62.

Longhi C, Ranaldi S, Cossu A, Penta M, Tinari A, Superti F, Valenti P, Seganti L, Conte MP. Lactoferricin modulates early events of Listeria monocytogenes infection and the death of infected human macrophages. In: *15. International symposium on problems of listeriosis (ISOPOL 15). Abstracts*; September 12-15, 2004; Uppsala. Uppsala; 2004.

Luzi AM, Colucci A. L'esperienza formativa del National Focal Point italiano in ambito transculturale. In: *8. Consensus Conference sull'immigrazione e 6. Congresso nazionale SIMM. Atti*; 5-8 maggio 2004; Lampedusa. 2004. p. 228-231.

Luzzi I, Dionisi AM, Filetici E, Arena S, Benedetti I, Owczarek S, Scalfaro C, Galetta P, Bella A, Lana S, Busani L, Graziani C, Salmaso S. Le infezioni da salmonella in Italia. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):3.

Maccalli C, Piris A, Nonaka D, Castelli C, Rivoltini L, Pende D, Robbins P, Parmiani G. NKG2D+ cells are present in tumor infiltrating lymphocytes (TILS) of melanoma patients and exert in-vitro anti-tumor activity. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):105.

Maccalli C, Spadaro F, Deho P, Castelli C, Parmiani G, Ramoni C, Belardelli F. Characterization of cellular localization and transportation of a novel colorectal tumor associated antigen (COA-1) that can elicit tumor specific immune response. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):84.

Macioce P, Grasso M, Gambara G, Veroni C, Torreri P, Macchia G, Ramoni C, Ceccarini M, Petrucci TC. Direct interaction between beta-dystrobrevin and PKA-RIalpha. In: *Convegno Meccanismi di traduzione del segnale in adesione e differenziamento cellulare. Abstracts*; 19-20 marzo 2004; Roma. 2004.

Macioce P, Grasso M, Veroni C, Gambara G, Bernassola M, Torreri P, Macchia G, Ramoni C, Ceccarini M, Petrucci TC. Beta-dystrobrevin links to the neuronal protein kinase A signaling pathway by binding the PKA-RIalpha subunit. In: *The World of the synapse: molecular basis, pathology and drug discovery. Abstracts*; December 9-10, 2004; Gif-sur Yvette. 2004. p. 62.

Macioce P, Grasso M, Veroni C, Gambara G, Torreri P, Macchia G, Ramoni C, Ceccarini M, Petrucci TC, Pizzi E. Direct interaction of beta-dystrobrevin and protein kinase A-RI-alpha subunit. In: *6. Convegno della Federazione italiana scienze della vita (FISV). Atti*; 30 settembre-3 ottobre 2004; Riva del Garda. 2004. p. 349.

Maggio A, Denaro M, Feliciani R, Panico O, Scarfato P, Milana MR. Polylactide (PLA) as food contact material: migrational, mechanical and technological performances. In: *3. International symposium on food packaging: ensuring the safety, quality and traceability of foods (ILSI Europe). Abstracts*; November 17-19, 2004; Barcelona. 2004. p. 107.

Magistrali C, Dionisi AM, Filippini G, Benedetti I, Owczarek S, Luzzi I, Carattoli A, Scuota S, Pezzotti G. Discriminazione di ceppi di S. enterica sierotipo abortusovis mediante elettroforesi in campo pulsato. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):70.

Mallozzi C, Di Stasi AMM, De Franceschi L, Minetti M. Peroxynitrite inhibits PP1alpha and activates KCl-cotransport in erythrocytes by different mechanisms. In: *4. International conference on peroxynitrite and reactive nitrogen species in biology and medecine. Abstracts*; 27-31 luglio 2004; Costanza (Germania). 2004.

Mancini C, Zedda M, Barbaro A, Corsi MG. Users with different abilities and the Italian health websites accessibility: a survey. In: *9. European conference of medical and health libraries (EAHIL). From Altamira until now: information transference ways. Proceedings*; September 20-25, 2004; Santander. 2004.

Marcon F, Leopardi P, Conti L, Andreoli C, Rossi S, Zijno A, Galati R, Verdina A, Crebelli R. Phenotypic effects of polymorphisms in DNA repair enzymes as detected by mutagen sensitivity assays. In: *6. Convegno della Federazione italiana scienze della vita (FISV). Atti*; 30 settembre-3 ottobre 2004; Riva del Garda. 2004. p. 441.

Mariutti GF, Bortolin E, Giovanazzi A, Malesani F, Polichetti AV. Radiazione ultravioletta: rilevazioni ambientali e metodiche. In: Moccaldi R, Giovanazzi A, ed. *18. Congresso dell'Associazione italiana radioprotezione medica (AIRM). Radioprotezione e rischi emergenti. Atti*; 4-7 giugno 2003; Riva del Garda. 2004. p. 235-246.

Mariutti GF. Exposure and protection of workers. In: *International non-ionizing radiation (NIR) workshop & symposium. Proceedings*; May 20-22, 2004; Seville. 2004.

Martinelli S, Cazzaniga G, Cordeddu V, Iavarone I, Spinelli M, Palmi C, Carta C, Pession A, Aricò M, Masera G, Basso G, Gelb BD, Sorcini M, Biondi A, Tartaglia M. Genetic evidence for lineage-related and differentiation stage related contribution of somatic PTPN11 mutations to leukemogenesis in childhood acute leukemia. In: *7. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 13-15 ottobre 2004; Pisa. 2004. p. 600.

Martinelli S, Cazzaniga G, Corral L, Leszl A, Dell'Oro M, Beretta C, Spinelli M, Fazio G, Scicchitano B, Basso G, De Rossi G, Tartaglia M, Biondi A. SHP-2 and RAS function in infant all. In: *9. Congress of the European Hematology Association. Abstracts*; June 10-13, 2004; Geneva. 2004.

Martire A, Tebano MT, Domenici MR, Popoli P. Changes in A2AR-mediated effects in the striatum of mice transgenic for Huntington's disease. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C3):41.

Matteocci L, Rogani A, Zeppa P. Emergenze RDD: analisi delle conseguenze e requisiti di pianificazione. In: *Convegno nazionale di radioprotezione Sanità e ambiente: ricerca e radioprotezione operativa. Atti*; 16-18 settembre 2004; Verona. 2004.

Matteucci A, Frank C, Domenici MR, Balduzzi M, Demarco A, Paradisi S, Malchiodi Albedi F. Curcumin treatment protects rat retinal neurons against excitotoxicity: effect on N-methyl-D-aspartate receptor-mediated Ca2+ influx. In: *4. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2004). Abstracts, Vol 2*; July 10-14, 2004; Lisbon. 2004.

Maugliani A, Floridi F, Franciosa G. Tipizzazione molecolare dei ceppi di Listeria monocytogenes isolati da campioni clinici nel corso della sorveglianza attiva della listeriosi. In: *1. Forum InterLaboratorio sulla Listeria monocytogenes. Abstracts*; 11-12 ottobre 2004; Roma. 2004. p. 34-35.

Menichini E. Gli idrocarburi policiclici aromatici: quadro delle concentrazioni rilevate a livello nazionale. In: Fino A, Leonardi C, Petracchini F, Penna M, Allegrini I, ed. *Convegno Inquinamento atmosferico e qualità dell'aria: recepimento e attuazione delle direttive europee: situazione nazionale e prospettive future. Abstracts*; 22-23 marzo 2004; Roma. 2004. p. 25.

Menniti Ippolito F, Ruggeri P, Sorrentino GC, ed. 13. Seminario Nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Riassunti. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C6).

Meschini S, Marra M, Calcabrini A, Condello M, Federici E, Galeffi C, Dupuis ML, Cianfriglia M, Arancia G. Effect of the plant alkaloid voacamine on the P-glycoprotein function in cultured multidrug resistant osteosarcoma cells. In: Verbelen JP, Wisse E, ed. *13. European microscopy congress (EMC 2004). Proceedings*; August 22-27, 2004; Antwerp. Liège: Belgian Society for Microscopy; 2004. p. 99-100.

Meschini S, Marra M, Calcabrini A, Falzano L, Colone M, De Berardis B, Fiorentini C, Arancia G, Paoletti L. Morphological and functional alterations induced by PM2.5 in human lung ephitelial cells (A549). In: *1. Convegno nazionale sul particolato atmosferico: problematiche e prospettive (PM2004). Abstracts*; 12-14 maggio 2004; Milano. 2004.

Meschini S, Marra M, Condello M, Federici E, Galeffi C, Dupuis ML, Cianfriglia M, Calcabrini A, Arancia G. Enhancement of the cytotoxic effect of doxorubicin induced by the plant alkaloid voacamine on multidrug resistant tumor cells. In: *International journal of molecular medicine*; October 14-16, 2004; Hersonissos. Athens: D.A. Spandidos; 2004. p. S28.

Micheli L, Volpe G, Esti M, Compagnone D, Delibato E, Palleschi G. Monitoraggio della fermentazione malo-lattica in relazione alla crescita dell'Oenococcus Oeni. In: *Qualità e sicurezza degli alimenti. 5. Congresso nazionale di chimica degli alimenti. Atti*; 10-12 giugno 2003; Parma. Milano: Morgan Edizioni Tecniche; 2004. p. 363-367.

Milana MR, Denaro M, Gesumundo C, Feliciani R, Maggio A, Panico O. Acido polilattico (PLA) come contenitore per alimenti: migrazione e prestazioni. In: *Convegno internazionale sulla sicurezza alimentare. Abstracts*; 8-11 giugno 2004; Bologna. 2004.

Milana MR, Feliciani R, Denaro M, Maggio A, Padula G, Giamberardini S. Recycled polypropylene in contact with solid foodstuffs. In: *3. International symposium on food packaging: ensuring the safety, quality and traceability of foods (ILSI Europe). Abstracts*; November 17-19, 2004; Barcelona. 2004. p. 108.

Milana MR, Feliciani R, Panico O, Falcioni F, Iori D. Modelli diffusionali di stima della migrazione di sostanze da materie plastiche ad alimenti. Concetti di base e verifiche sperimentali. In: *Convegno Imballaggio nel settore alimentare. Problematiche di ricerca e innovazione. Atti*; 12 ottobre 2004; Milano. 2004. p. 1-12.

Miraglia M, Brera C, ed. 1. Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C5).

Miraglia M. Approccio olistico nell'analisi del rischio da micotossine. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C5):4.

Mochi S, Di Bonito P, Grasso F, Accardi L, Donà MG, Giorgi C. Analysis of the HPV types prevalence and of the anti-HPV antibodies in a cohort of women with HPV -associated lesions. In: *4. National congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*; September 20-22, 2004; Orvieto. 2004.

Molinari A, Colone M, Cianfriglia M, Gentile M, Stringaro A, Toccacieli L, Arancia G. Role of P-glycoprotein in the invasion of melanoma cells. In: *European Life Scientist Organization (ELSO 2004). Proceedings*; September 4-8, 2004; Nice. 2004. p. 301.

Mondello F, Ricci ML, Girolamo A, Salvatore G. Evidenze sperimentali di attività in vitro anti-legionella dell'olio essenziale di melaleuca alternifolia cheel. In: *10. Congresso nazionale di fitoterapia (S.I.FIT.). Abstracts*; 4-6 giugno 2004; Fiuggi. 2004. p. 41.

Morabito S, Franco A, Fioravanti A, Cordaro G, Di Matteo P, Sorbara L, Buccella C, Onorati C, Cerci T, Lovari S, Di Egidio A, Battisti A. Resistenza agli antibiotici in E. coli VTEC, EPEC isolati nel 2002 e 2003 da varie specie animali in Italia. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):73.

Moretti F, Ferrantini M, Belardelli F, ed. International meeting on cancer vaccines. Abstract book. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):115.

Moscone D, Bancone M, Delibato E, Volpe G, Palleschi G. Food06 - Rapid and innovative analytical methods for Staphylococcus aureus determination. In: *6. Workshop on biosensors and bioAnalytical micro-techniques in environmental and clinical analysis. Abstract book*; October 8-12, 2004; Rome. 2004.

Mustazza C, Borioni A, Sestili I, Sbraccia M, Del Giudice MR. Nuovi spiro [piperidin-4,2'-(1'H-chinazolin)]-4'(3'H)-oni e spiro[piperin-4,5'-[1,2,4]-triazolo[1,5-c] chinazoline qualli antagonisti del recettore della nocicettina (NOP, OP4). In: *17. Congresso nazionale della divisione di chimica farmaceutica della Società chimica italiana. 25 anni. Atti*; September 6-10, 2004; Pisa. 2004. p. 194.

Napolitano M, Avanzi L, Manfredini S, Bravo E. Effect of the antioxydant feaox6 and feaox335 on foam cell formation and inflammatory response. In: *15. International symposium on drugs affecting lipid metabolism. Abstracts*; October 24-27, 2004; Venice. 2004. p. 5.

Napolitano M, Giuliani A, D'Offizi G, Alonzi T, Tripodi M, Bravo E. Different stage of HCV liver disease is associated with a different pattern of lipoperoxidation. In: *2. Spanish and Portoguese congress on free radicals. Abstract book*; November 25-28, 2004; Leioa-Bizkaia. 2004. p. 72.

Nattabi B, Fabiani M, Nigro L, Rizzardini G, Okwey R, Cocca G, Ouma J, Ranghiasci A, Di Vincenzo A, Ogwang M, Declich S. Disease-specific HIV prevalence and level of immune-suppression among hospitalized patients in North Uganda. In: *eJIAS: eJournal of the International AIDS Society*; July 11-16, 2004; Bangkok. New York: Medscape; 2004.

Nuccetelli C, Bochicchio F, Ruocco G. Natural radioactivity in mineral and spa waters: the current regulatory approach in Italy. In: *11. International congress of the International Radiation Protection Association (IRPA 11). Full papers*; May 23-28, 2004; Madrid. 2004.

Nuccetelli C, Grandolfo M, Risica S. Depleted uranium: possible health effects and experimental issues. *ISTISAN Congressi.* 2004. 03(C3):83.

Ognibene E, Bovicelli P, Adriani W, Caprioli A, Saso L, Laviola G. Behavioral effects of 6-bromoflavanone and 5-methoxy-6,8-dibromaflavanone as anxiolytic compounds. In: *14. Congresso della Società Italiana di Neuropsicofarmacologia. La ricerca neurobiologica per la personalizzazione delle cure. Abstracts*; 1-4 giugno 2004; Bologna. 2004. p. 457.

Ognibene E, Middei S, Daniele S, Adriani W, Ghirardi O, Caprioli A, Laviola G. Aspects of spatial memory and basal activity levels in Tg2576 transgenic mice as a model of Alzheimer's disease. In: *21. Convegno nazionale della Società Italiana di Etologia. Abstracts*; 15-17 settembre 2004; Padova. 2004. p. 81.

Ognibene E, Middei S, Daniele S, Laviola G, Ghirardi O, Caprioli A. Deficit of different aspects of spatial memory in Tg2576 transgenic mice as a model of Alzheimer's disease. In: *4. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2004). Abstracts, Vol 2*; July 10-14, 2004; Lisbon. 2004.

Olivieri A, Stazi MA, Moschini L, Costa P, Weber G, Vigone MC, Cassio A, Bal M, Calaciura F, Fazzini C, Medda E, De Angelis S, Cordeddu V, Sorcini M. Il registro nazionale degli ipotiroidei congeniti: lo studio sui gemelli. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C2):15-16.

Onori S, Calicchia A, Carosi A, De Angelis C, Fattibene P, Grande S. Use of commercial alanine and TL dosimeters for dosimetry intercomparisons among Italian radiotherapy centres. In: *14. International conference on solid state dosimetry. Book of abstracts*; June 27-July 2, 2004; New Haven. 2004. p. 116.

Onori S, Carosi A, De Angelis C, De Coste V, Fattibene P, Petetti E. Electron paramagnetic resonance in radiation and health-related fields: ISS activity. In: *10. Mediterranean conference on medical and biological engineering Health in the information society. Proceedings*; July 31-August 5, 2004; Ischia. AIIMB & IFMBE; 2004.

Owczarek M, De Marco A, Pierdominici E, D'Angelo AM, Mancini L. Evaluation of the toxic and genotoxic activity in plantulae of Vicia faba grown in soils enriched with sediments coming from Tiber river. In: *6. Convegno FISV. Abstracts*; 30 settembre-3 ottobre 2004; Riva del Garda. 2004.

Palazzino G, Gallinella B, Turchetto L, Gallo FR, Federici E, Iurilli R, Zanitti L. Ginseng: quali-quantitative analysis in italian commercial products. In: *1. Congresso intersocietà sulle piante medicinali. FITOMED2004. Volume degli Abstracts*; 16-19 settembre 2004; Trieste. 2004. p. 68.

Palmisano L, Giuliano M, Bucciardini R, Galluzzo CM, Andreotti M, Fragola V, Arcieri R, Amici R, Weimer LE, Germinario E, Pirillo MF, Vella S. Emergence of resistance mutations during intermittent HAART. Rate, predicting factors, and effect on virologic response. In: *11. Conference on retroviruses and opportunistic infections. Abstracts*; February 8-11, 2004; San Francisco. 2004. p. 263.

Parlato S, Gabriele L, Sirabella P, Canini I, Avitabile D, Belardelli F. Molecular signature of human dendritic cells generated after exposure of GM-CSF-treated monocytes to IFN-alpha. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):99.

Parnaudeau S, Bon F, Ruggeri FM, Loisy F, Doyle A, De Medici D, Kohli E, le Guyader FS. Multiple norovirus contamination of oysters implicated in outbreaks in Italy and France. In: *2. International Calicivirus conference 2004. Abstracts*; November 6-9, 2004; Digione (Francia). 2004. p. 82.

Pavan A, Thomaseth K, Salvan A, Aprea C, Terenzoni B, De Angelis V, Lunghini L, Prisco T, De Rossi M, Quercia A, Settimi L. A pilot study of a kinetic model for occupational exposure to dimethoate and its use in absorbed dose estimation. A comparison with indirect estimates of absorbed dose. In: *14. Annual Conference of International Society of Exposure Analysis (ISEA 2004). Society of exposure analysis. Abstracts*; October 17-21, 2004; Philadelfia. 2004. p. 103.

Pavoni E, Croci L, Losio M, Suffredini S, Panteghini C, Di Pasquale S, Alessi E, De Medici D, Boni P. Incidence of enteric viruses in mussels harvested in the Northern Adriatic sea production areas. In: *4. National congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*; September 20-22, 2004; Orvieto. 2004.

Pavoni E, Fallacara F, Croci L, Suffredini E, De Medici D, Rubini S, Arcangeli G, Losio N, Boni P. Caratterizzazione di norovirus in campioni di molluschi eduli lamellibranchi provenienti dal nord Adriatico. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):104.

Pellegrini GE, Carpico G, Coni E. Food09 - Possibilities and limitations of a novel hybrid biosensor for detecting toxic compounds in food. In: *6. Workshop on biosensors and bioAnalytical micro-techniques in environmental and clinical analysis. Abstract book*; October 8-12, 2004; Rome. 2004.

Pelosi P, Dommarco R, Attard Barbini D, Amendola G, Generali T, Stefanelli P, Vanni F, Fidente P, Girolimetti S, Di Muccio A. A selective multiresidue extraction method of N-Methyl Carbamate residues from milk. In: *5. European pesticide residues workshop (EPRW 2004). Pesticides in food and drink. Abstracts*; June 13-16, 2004; Stockholm. 2004. p. 125.

Petrucci F, Forte G, Bocca B, Senofonte O, Sancesario G, Violante N. Metals in whole blood, serum, hair, cerebrospinal fluid and urine in Parkinson's disease. In: *Mental dysfunctions in Parkinson's disease. Abstracts*; October 24-27, 2004; Salzburg. 2004.

Petrucci F, Violante N, Senofonte O, Cristaudo A, Di Gregorio M, Forte G, Alimonti A. Biomonitoring of a worker population exposed to palladium and platinum dust in a catalyst production plant. In: *MASSA 2004. An international symposium on mass spectrometry. Book of Abstracts*; September 26-30, 2004; Bari. 2004. p. 59.

Petrucci TC, Ceccarini M, Macioce P. Role of dystrobrevins in cytoskeletal communication. In: *Emerging pathways in cytoskeletal communication. Abstracts*; June 5-9, 2004; Umea. 2004. p. 35.

Petrucci TC, Torreri P, Macchia G, Bernassola M, Grasso M, Macioce P, Ceccarini M. Dystrobrevin forms a ternary complex with kinesin heavy chain and dystrophin through coiled-coil motifs. In: *4. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2004). Abstracts, Vol 2*; July 10-14, 2004; Lisbon. 2004. p. A221.8.

Petrucci TC, Torreri P, Macchia G, Bernassola M, Grasso M, Macioce P, Ceccarini M. Dystrobrevin forms a ternary complex with kinesin heavy chain and dystrophin through coiled-coil motifs. In: *4. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2004). Abstracts, Vol 2*; July 10-14, 2004; Lisbon. 2004. p. A221.8.

Pieretti S, Di Giannuario A, Dalpiaz A, Vertuani G. The involvement of formyl peptide receptors (FPRs) in inflammatory pain: the effects of FPRs agonists in the formalin test in mice. In: *Traditional and innovative approaches to pain. Abstracts*; September 16-19, 2004; Siena. 2004. p. 49.

Pilla L, Squarcina P, Coppa J, Mazzaferro V, Huber V, Maccalli C, Valentini R, Canese C, Cova A, Sovena G, Pende D, Castelli C, Parmiani G, Rivoltini L. Increased NK activity in colon carcinoma patients vaccinated with autologous tumor-derived HSP96. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):86.

Pintor A, Pepponi R, Galluzzo M, Grieco R, Pezzola A, Reggio R, Popoli P. Regulation of glutamate reuptake in the striatum as a possible neuroprotective mechanism of adenosine A2A receptor antagonists. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C3):40.

Pizzuti R, Giugliano F, Ferrara AM, D'Argenio P, Bove C, D'Argenzio A, Simonetti A, Parlato A, Peluso F, Palombino R, Caiazzo AL, Panico MG, Di Fiuri G, Pontrelli G, Boccia D, Di Renzi M, Massari M, Pastore Celentano L, Rapicetta M, Croci L, De Mattè L, Salmaso S. Indagini sull'epidemia di epatite A in Campania nel 2004. In: *41. Convegno Nazionale della società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica. "Obiettivo salute: l'evoluzione culturale in Europa". Abstract Book*; 20-23 ottobre 2004; Genova. 2004.

Poltronieri E, Cammarano RR, Dracos A. Evaluation of scientific publications in Italy: an overview of methods and tools. In: *9. European conference of medical and health libraries (EAHIL). From Altamira until now: information transference ways. Proceedings*; September 20-25, 2004; Santander. 2004.

Popoli P, Cristalli G, ed. Purine Club annual meeting. Abstract book. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C3):48.

Poppi G, Ferrara R. User services: what's new? In: *9. European conference of medical and health libraries (EAHIL). From Altamira until now: information transference ways. Proceedings*; September 20-25, 2004; Santander. 2004.

Proietti E, Bracci L, Canini I, Moschella F, Venditti M, Aricò E, Belardelli F. Immunotherapy-induced tumor regression in mice treated with myelotoxic drugs: new rationales and perspectives of clinical applications. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):16.

Rapicetta M, D'Ugo E, Orobello S, Canitano A, Giuseppetti R, Palmieri G, Argentini C. Viral, host and pathological profle of WHV/HDV infection in woodchucks model. In: *2. European Congress of Virology. Eurovirology 2004. Abstracts*; September 5-9, 2004; Madrid. 2004. p. 281.

Rapicetta M, Franco M, Gatto I, Harada T, Miyamura T, Ruggieri A. Cell cycle perturbation in a human hHepG2 cell line constitutively expressing hepatitis C virus core protein. In: *2. European Congress of Virology. Eurovirology 2004. Abstracts*; September 5-9, 2004; Madrid. 2004. p. 282.

Rapicetta M, Giuseppetti R, D'Ugo E, La Sorsa V, Tritarelli E, Orobello S, Canitano A, Gluck R, Argentini C. The human CHO-derived hepatitis B virus vaccine protects woodchucks from WHV productive infection. In: *2. European Congress of Virology. Eurovirology 2004. Abstracts*; September 5-9, 2004; Madrid. 2004. p. 100.

Rapicetta M, Marcantonio C, Tritarelli E, Costantino A, Equestre M, Tataseo P, Geraci A, Ciccaglione AR. Inhibition of cell cycle progression in cells expressing hepatitis C Virus proteins. In: *2. European Congress of Virology. Eurovirology 2004. Abstracts*; September 5-9, 2004; Madrid. 2004. p. 282.

Rapicetta M, Villano U, D'Ugo E, Giuseppetti R, Conti I, Bruni R. Hepatitis B Virus insertion in loci of the N-myc2 chromosomal domain in a survery of HCCs from naturally infected woodchucks. In: *2. European Congress of Virology. Eurovirology 2004. Abstracts*; September 5-9, 2004; Madrid. 2004. p. 284.

Raschetti R. Farmaci biologici ed artrite reumatoide: risultati dello studio ANTARES. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C8):16.

Remoli AL, Marsili G, Sgarbanti M, Borsetti A, Ridolfi B, Pernotti E, Ilari R, Orsatti R, Stellacci E, Ensoli B, Battistini A. IRF-1 binds the enhancer region of the HIV-1 LTR and cooperates with NF-KB in inducing LTR transcription. In: *Joint meeting of International Cytokine Society (ICS) and International Society for Interferon and Cytokine Research (ISICR). Cytokines in cancer and immunity. Abstracts*; October 21-25, 2004; San Juan. 2004. p. 47.

Ricceri L, Scattoni ML, Calamandrei G. Growing up without basal forebrain cholinergic neurons: effects on rat neonatal behaviour. In: *37. Annual meeting of the International Society for Developmental Psychobiology*; June 25-28, 2004; Aix en Provence. 2004. p. 48.

Ricceri L, Scattoni ML, Cutuli D, Calamandrei G. Effects of neonatal cholinergic lesions on fear conditioning in 18-day-old rats. In: *34. Annual meeting of the Society for neuroscience. Abstracts*; October 23-27, 2004; San Diego. 2004.

Ricceri L, Venerosi A, Chiarotti F, Scattoni ML, Calamandrei G. Neonatal behavioural endpoints as valuable tools in animal models of early brain injury. In: *4. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2004). Abstracts, Vol 2*; July 10-14, 2004; Lisbon. 2004.

Ripabelli G, Fanelli I, Sammarco ML, Luzzi I. Confronto fra tecniche tradizionali e molecolari per l'identificazione di campylobacter Spp. in campioni di carne. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):83.

Rodomonte A, Montinaro A, Bartolomei M. Measurement uncertainty: how reliable the bottom-up approach is? The case of a drug titrimetric assay. In: *15. International symposium on pharmaceutical and biomedical analysis. PBA 2004. Abstracts*; May 2-6, 2004; Firenze. 2004.

Romi R, Boccolini D, D'Amato S, Caraffa De Stefano D, Majori G. Assessing incidence and risk factors of malaria in Italian travelers to endemic countries. In: *9. European multicolloquium of parasitology (EMOP IX). Abstracts*; July 18-23, 2004; Valencia. 2004. p. 119.

Rosi A, Palma A, Morosini P, Viti V. The Italian experience on practical implementation of audits in radiotherapy by means of clinical indicators. In: *11. International congress of the International Radiation Protection Association (IRPA 11). Full papers*; May 23-28, 2004; Madrid. 2004.

Rosi A, Tabocchini MA, Morosini P, Guidoni L, Onori S, Viti V. Continuous quality improvement in radiotherapy: the experience of the Italian National Institute of Health. In: *11. International congress of the International Radiation Protection Association (IRPA 11). Full papers*; May 23-28, 2004; Madrid. 2004.

Rota MC, Pontrelli G, Scaturro M, Bella A, Bellomo AR, Graziani S, Trinito MO, Ricci ML, Cassone A, Salmaso S. Indagini su un'epidemia comunitaria di legionellosi in Roma, 2003. In: *41. Convegno Nazionale della società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica. "Obiettivo salute: l'evoluzione culturale in Europa". Abstract Book*; 20-23 ottobre 2004; Genova. 2004.

Salmaso S. Il piano nazionale d'eliminazione del morbillo e possibili ricadute. In: *23. Congresso nazionale di antibioticoterapia in età pediatrica. Abstracts*; 27-28 ottobre 2004; Milano. 2004.

Salvatore M, Bruzzese N, Censi F, Falbo V, Floridia G, Tosto F, Taruscio D. Progetto Nazionale per la standardizzazione e l'assicurazione di qualità dei test genetici: tecniche utilizzate dai laboratori partecipanti. In: *7. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 13-15 ottobre 2004; Pisa. 2004. p. 437.

Sampaolo L, Bianco E. Guidelines national plan: promotion, management, and application of tools for its accomplishment. In: *9. European conference of medical and health libraries (EAHIL). From Altamira until now: information transference ways. Proceedings*; September 20-25, 2004; Santander. 2004.

Santini MT, Ferrante A, Romano R, Rainaldi G, Clemente S, Motta A, Donelli G, Vecchia P, Indovina PL. Early signs of apoptosis in human K562 erythroleukemic cells exposed to a50 Hz sinusoidal magnetic field as revealed by 700 MHz 1H-NMR. In: *International NIR Workshop & Symposium. Proceedings*; May 20-22, 2004; Seville. 2004.

Santini MT, Ferrante A, Romano R, Rainaldi G, Donelli G, Vecchia P, Indovina PL. Evidenza di apoptosi precoce nella linea cellulare eritroleucemica umana K562 esposta a un campo magnetico sinusoidale a 50 Hz rilevata da1H-NMR a 700 MHz. In: *3. Convegno nazionale Interazione tra campi elettromagnetici e soggetti esposti. Atti*; 1-2 aprile 2004; Roma. Roma: ENEA; 2004. p. 71-74.

Santini MT, Rainaldi G, Ferrante A, Donelli G, Vecchia P, Indovina PL. Effetti dei campi magnetici sinusoidali a 50 Hz sull'Espressione delle molecole di adesione su due linee cellulari umane di osteosarcoma (MG-63 e Saos-2). In: *3. Convegno nazionale Interazione tra campi elettromagnetici e soggetti esposti. Atti*; 1-2 aprile 2004; Roma. Roma: ENEA; 2004. p. 75-78.

Santini MT, Rainaldi G, Ferrante A, Romano R, Clemente S, Vecchia P, Donelli G, Indovina PL. 1H-NMR studies of the effects of a 50 Hz sinusoidal magnetic field on the K562 human leukemic cell line.

In: *11. International congress of the International Radiation Protection Association (IRPA 11). Full papers*; May 23-28, 2004; Madrid. 2004.

Santodonato L, D'Agostino G, Lattanzi L, Di Biase L, Rozera C, Aricò E, Belardelli F, Ferrantini M. Dendritic cells generated after a short-term culture of monocytes with IFN-alfa and GM-CSF: evaluation of their potency as cellular adjuvants. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):100.

Santucci D, Francia N, Simeoni M, Alleva E. Short-medium- and long-term effects of neonatal exposure to hypergravity environment in CD-1 mouse. In: *4. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2004). Abstracts, Vol 2*; July 10-14, 2004; Lisbon. 2004.

Sardanelli F, Corcione S, Manoukian S, Cortesi L, Di Maggio C, Podo F. Multicenter screening of 235 women at genetic and/or familial high risk of breast cancer: mammography, ultrasound, and MR. In: *90. Scientific assembly and annual meeting of Radiological Society of North America (RSNA'04). Radiology's global forum. Abstracts*; November 28 - December 3, 2004; Chicago. 2004. p. 654.

Sardanelli F, Trecate G, Marra V, Corcione S, Fausto A, Podo F. Screening of women at high familial breast cancer risk without genetic testing: preliminary results. In: *European radiology*; March 5-9, 2004; Vienna. Berlin: Springer International; 2004. p. 234.

Sarmati L, Palmisano L, Angeletti C, Chiesi A, Nicastri E, Geraci A, Vella S, Andreoni M. Andamento clinico, immunologico e virologico di donne HIV positive in terapia con HAART per 48 mesi. In: *1. Convegno Infectivology today. "L'infettivologia del terzo millennio: dall'isolamento all'integrazione". Abstracts*; 13-15 maggio 2004; Paestum. 2004.

Sarmati L, Palmisano L, Angeletti C, Chiesi A, Nicastri E, Geraci A, Vella S, Andreoni M. Clinical, virological, and immunological outcomes of female patients treated with HAART for 48 months. In: *11. Conference on retroviruses and opportunistic infections. Abstracts*; February 8-11, 2004; San Francisco. 2004. p. 422.

Scattoni ML, Ricceri L, Markina N, Fortuna S, Cometa MF, Meneguz A, Calamandrei G. Delayed behavioural toxicity of neonatal chlorpyrifos in mice. In: *21. International neurotoxicology conference. Abstracts*; February 10-14, 2004; Honolulu. 2004. p. 11.

Scattoni ML, Valanzano A, Popoli P, Pezzola A, Reggio R, Calamandrei G. Assessment of the neuroprotective activity of A2A receptor antagonist SCH 58261 in the quinolinic rat model of Huntington's disease: characterisation of exploratory and emotional behaviour. In: *4. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2004). Abstracts, Vol 2*; July 10-14, 2004; Lisbon. 2004.

Scattoni ML, Valanzano A, Popoli P, Pezzola A, Reggio R, Calamandrei G. Neuroprotective activity of A2A receptor antagonist SCH 58261 in the quinolinic rat model of Huntington's disease: characterisation of exploratory and emotional behaviour. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C3):39.

Schauer DA, Iwasaki A, Romanyukha AA, Swartz HM, Onori S. Electron paramagnetic resonance (EPR) in medical dosimetry. In: *2. Summer school on solid state dosimetry. Concepts and trends in medical dosimetry. Proceedings*; June 23-27, 2004; 2004. p. 166-179.

Schiavoni G, Mattei F, Borghi P, Sestili P, Venditti M, Morse HC, Belardelli F, Gabriele L. ICSBP is critically involved in the normal development, trafficking and antigen uptake od dendritic cells. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):98.

Schinaia N, Figliomeni M, Morrone A, Toma L, Latini O. Analisi preliminare dello studio di salute dei senza fissa dimora a Roma. In: *8. Consensus Conference sull'immigrazione e 6. Congresso nazionale SIMM. Atti*; 5-8 maggio 2004; Lampedusa. 2004.

Scuota S, Cibotti S, Zicavo A, Cenci T, Luzzi I. Yersinia enterocolitica: isolamento e caratterizzazione biomolecolare di ceppi isolati da alimenti di origine animale nella regione Umbria. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):85.

Senofonte O, D'Ilio S, Caimi SM, Petrucci F. Trace elements analysis in biological fluids by means of dynamic reaction cell (DRC-ICP-MS) and magnetic sector field inductively coupled plasma-mass spectrometry (SF-ICP-MS). In: *MASSA 2004. An international symposium on mass spectrometry. Book of Abstracts*; September 26-30, 2004; Bari. 2004. p. 62.

Senofonte O. Impiego delle tecniche a plasma induttivo per la determinazione di elementi in traccia. In: *3. Scuola nazionale. Suolo e acque interne. Metodi analitici per il controllo della contaminazione chimica. Abstracts*; 13-17 settembre, 2004; Viterbo. 2004. p. 60.

Settimi L, Davanzo F, Faraoni L. Potenziali effetti per la salute umana degli agenti utilizzati nella disinfestazione e derattizzazione. In: *Convegno sulla gestione delle infestazioni in ambito urbano: dal pest control al pest management. Atti*; 29 settembre-1 ottobre 2004; Firenze. 2004. p. 153-155.

Settimi L, Davanzo F, Miceli P, Signore L, Faraoni L, Rogante S, Maiozzi P. Piani nazionali triennali di sorveglianza sanitaria ed ambientale su eventuali effetti derivanti dall'utilizzazione di prodotti fitosanitari: indagine per la rilevazione delle intossicazioni acute. In: *5. Convegno nazionale Fitofarmaci ed ambiente. Riassunti*; 21-22 ottobre 2004; Palermo. 2004. p. 22-23.

Sirianni MC, Libi F, Campagna M, Scaramuzzi D, Monini P, Ensoli B. Role of killer inhibitory receptors in human herpesvirus type 8 infection and KS development. In: *12. International congress of immunology and 4. Annual conference of FOCIS. Abstracts*; July 18-23, 2004; Montreal. 2004.

Sorcini M, Olivieri A, ed. Workshop L'ipotiroidismo congenito in Italia. Riassunti. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C2).

Staffolani M, Fisichella S, Manganaro M, Luzzi I. Focolaio epidermico associato a citrobacterium freundii. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):31.

Stampone L, Del Grosso M, Boccia D, Pantosti A. Circolazione in Italia di un clone di Enterococcus faecium vancomicino-resistente isolato dal sangue. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):87.

Stampone L, Del Grosso M, Pantosti A. Spread of a vancomycin-resistant enterococcus faecium clone among bloodstream isolates in Italy. In: *44. Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy (ICAAC). Abstracts*; October 30 - November 2, 2004; Washington. Washington; 2004. p. 113.

Stazi AV, Patriarca V, ed. GenomEUtwin Scientific Meeting European Network of Twin Registries and MORGAM Cohorts. Istituto Superiore di Sanità. Rome, 13-14 December 2004. Abstracts book. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C7).

Stefanelli P, Dommarco R, Attard Barbini D, Di Muccio A, Pelosi P, Generali T, Amendola G, Girolimetti S, Vanni F, Fidente P, Di Muccio S. A simple clean up for the determination of toxaphene residues in marine organisms. In: *5. European pesticide residues workshop (EPRW 2004). Pesticides in food and drink. Abstracts*; June 13-16, 2004; Stockholm. 2004. p. 3.

Stefanelli P, Dommarco R, Attard Barbini D, Pelosi P, Generali T, Amendola G, Girolimetti S, Vanni F, Fidente P, Di Muccio A. Sviluppo di un metodo per il monitoraggio di residui di toxafene in organismi marini e mangimi per acquacultura. In: *5. Convegno nazionale Fitofarmaci ed ambiente. Riassunti*; 21-22 ottobre 2004; Palermo. 2004. p. 49.

Stringaro A, Angiolella L, Colone M, De Bernardis F, Toccacieli L, Ciocci A, Palamara AT, Arancia G, Cassone A. Morphological features of sensitive and Micafungin-resistant Candida albicans cells. In: Verbelen JP, Wisse E, ed. *13. European microscopy congress (EMC 2004). Proceedings*; August 22-27, 2004; Antwerp. Liège: Belgian Society for Microscopy; 2004. p. 177-178.

Stringaro A, Colone M, Toccacieli L, Arancia G, Molinari A. Interaction of drug-sensitive and -resistant human melanoma cells with HUVEC cells. In: Verbelen JP, Wisse E, ed. *13. European microscopy congress (EMC 2004). Proceedings*; August 22-27, 2004; Antwerp. Liège: Belgian Society for Microscopy; 2004. p. 487-488.

Suffredini E, Cozzi L, Paniconi M, Colombo M, Croci L. Confronto di quattro metodi di PCR per l'identificazione di ceppi ambientali di vibrio parahaemolyticus. In: *Bertinoro Meeting di microbiologia ambientale. Abstracts*; 28-29 maggio 2004; Bertinoro. 2004.

Suligoi B, Franceschi S. Papillomavirus and cervical cancer: preventive vaccines are on their way. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C1):34.

Taruscio D, Bruzzese N, Censi F, Falbo V, Floridia G, Marongiu C, Salvatore M, Tosto F. Controllo esterno di qualità in genetica molecolare: l'esperienza triennale dell'Istituto Superiore di Sanità con i laboratori partecipanti. In: *7. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 13-15 ottobre 2004; Pisa. 2004. p. 474.

Taruscio D, Bruzzese N, Censi F, Falbo V, Floridia G, Salvatore M, Tosto F. The Italian external quality assessment (EQA) in molecular genetic testing coordinated by the Istituto Superiore di Sanità: three years of experience. In: *European human genetics conference 2004. Abstracts*; June 12-15, 2004; Munich. 2004. p. 341.

Tarzia A, Martorana MC, Mojoli G, Caprari P. Difetti congeniti della membrana eritrocitaria e protesi valvolari cardiache: studio emoreologico. In: *8. Convegno nazionale della Società italiana di reologia. Atti*; 19-22 maggio 2004; Sant'Angelo d'Ischia. 2004. p. 281-285.

Tinari A, Pietrantoni A, Valenti P, Superti F. Azione della lattoferrina sulla morte cellulare virus-indotta: prevenzone dell'apoptosi. In: *Bollettino della SIM*; 26-29 settembre 2004; Milano. 2004. p. 129.

Tinghino R, Gizzarelli F, Barletta B, Iacovacci P, Brunetto B, Corinti S, Afferni C, Butteroni C, Panzini G, Onori R, Pini C, Di Felice G. A murine model of ige-mediated soybean hypersensitivity: a useful tool to evaluate allergenicity of genetically modified soybean. In: Anklam E, Morlin F, ed. *9. International Symposium on immunological, chemical and clinical problems of food allergy. Book of Abstracts*; April 18-21, 2004; Budapest. 2004.

Toma L, Severini C, Romi R, Marquine M, Di Luca M, Severini F, Raymond M. Surveillance of insecticide resistance in Italian Culex pipiens populations: monitoring of A5-B5 esterase spread in northeast Italy. In: *9. European multicolloquium of parasitology (EMOP IX). Abstracts*; July 18-23, 2004; Valencia. 2004. p. 436-437.

Tomasi M, Tcheremenskaia O, Giuliani A. Sequence unrelated proteins with similar 3D structures analyzed by recurrence and correlation of hydropaty content: the case of B subunit of cholera toxin and E.coli heat-labile enterotoxin. In: *48. Annual meeting of the biophysical Society. Abstracts*; February 14-18, 2004; Baltimore. 2004.

Tominz R, Perra A, Binkin N, Ciofi Degli Atti ML, Rota MC, Bella A. L'esposizione al fumo passivo dei bambini italiani tra i 12 e i 23 mesi. Studio ICONA 2003. In: *Workshop: Prima conferenza internazionale*

sul programma di formazione in epidemiologia applicata (PROFEA). Abstracts; 20 luglio 2004; Roma. 2004.

Toni F. L'utilizzo delle risorse elettroniche nel settore della ricerca scientifica: il caso dell'Istituto Superiore di Sanità. In: *Biblioteche digitali per la ricerca e la didattica: esperienze e prospettive. Atti*; 22 novembre 2003; Parma. Parma: Università degli studi di Parma; 2004.

Torre M, Romanini E. Progettazione del registro nazionale degli interventi di protesi all'anca. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C8):21.

Tozzi AE, Pastore Celentano L, Massari M, Paramatti D, Salmaso S. Is pertussis changing in the European Union? In: *44. Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy (ICAAC). Abstracts*; October 30 - November 2, 2004; Washington. Washington; 2004.

Tozzi AE, Rizzoni G, Procaccino MA, Minelli F, Marziano ML, Scavia G, Brigotti M, Caprioli A. Sorveglianza della sindrome emolitico-uremica in Italia. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):7.

Tozzoli R, Morabito S, Caprioli A. Distribuzione di toxB, un gene di virulenza di E. coli 0157, in ceppi di Escherichia coli "attaching and effacing". *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C4):88.

Traina ME, Guarino M, Urbani E, De Angelis G, Di Consiglio E, Testai E, Santucci D. Effects of perinatal exposure to low levels of atrazine on reproductive endpoints of adult male CD1 mice: a preliminary study. In: *3. Copenhagen Workshop on Environment, reproductive health and fertility. Abstracts*; January 15-18, 2005; Copenhagen. 2004. p. 131-132.

Turco L, Peri L, Samoggia P, Pietraforte D, Stammati AL, Minetti M. An in vitro model mimicking the gastric environment to investigate the role of polyphenols on NO release from acidified nitrite: preliminary results. In: *13. Workshop of the European Society of Toxicology In Vitro (NVITOX 2004). Abstracts*; September 8-11, 2004; Zegrze. 2004.

Turrio Baldassarri L, Abate V, Iacovella N, La Rocca C, Monfredini F, Menichini E. PCB, PCDD, PCDF e IPA nell'aria urbana: confronto con i livelli di fondo e i livelli indoor, studio degli andamenti stagionali e dell'influenza di specifiche fonti. In: Vistocco R, ed. *10. Convegno di igiene industriale (AIDII). Atti*; 31 marzo - 2 aprile 2004; Corvara. 2004.

Vanacore N, Maggini M, Raschetti R. Gli antipsicotoci tipici nel trattamento dei pazienti con demenza. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C6):60.

Vecchia P. Electromagnetic fields: sources and exposure. In: *International non-ionizing radiation (NIR) workshop & symposium. Proceedings*; May 20-22, 2004; Seville. 2004. p. 1-16.

Vecchia P. Esposizione umana a campi elettromagnetici: controllo e protezione. In: *Atti della Fondazione Giorgio Ronchi*; ; Arcetri: Fondazione Giorgio Ronchi; 2004. p. 217-227.

Vecchia P. New challanges in NIR protection. In: *International non-ionizing radiation (NIR) workshop & symposium. Proceedings*; May 20-22, 2004; Seville. 2004. p. 1-8.

Vecchia P. New challenges in NIR protection. In: *International non-ionizing radiation (NIR) workshop & symposium. Proceedings*; May 20-22, 2004; Seville. 2004. p. 1-8.

Vendetti S, Riccomi A, Cicconi R, Sacchi A, De Magistris MT. Cholera toxin promotes the induction of human T lymphocytes with regulatory activity. In: *12. International congress of immunology and 4. Annual conference of FOCIS. Abstracts*; July 18-23, 2004; Montreal. 2004.

Venerosi A, Cutuli D, Calamandrei G. Altered behaviour patterns in neonate and adolescent rats following C-section birth with or without acute global asphyxia. In: *37. Annual meeting of the International Society for Developmental Psychobiology*; June 25-28, 2004; Aix en Provence. 2004. p. 53.

Veronese I, Fattibene P, Cantone M, De Coste V, El-Faramawy N, Giussani A, Goeksu Y, Martini M, Onori S, Ripamonti D, Shishkina E, Wieser A. A methodological approach to dose assessment in human teeth with EPR and alfa-AL2O3: C dosimetry. In: *11. International congress of the International Radiation Protection Association (IRPA 11). Full papers*; May 23-28, 2004; Madrid. 2004.

Villani P, Cordelli E, Leopardi P, Siniscalchi E, Veschetti E, Crebelli R. Genotoxicity assessment of vanadium exposure in drinking water. In: *6. Convegno della Federazione italiana scienze della vita (FISV). Atti*; 30 settembre-3 ottobre 2004; Riva del Garda. 2004. p. 452.

Visentin S, Radica T. UTP-induced Ca2+ transients in microglia are inhibited by the cooperative action of adenosine and ATP. *ISTISAN Congressi.* 2004. 04(C3):46.

Volpe G, Delibato E, Moscone D, De Medici D, Toti L, Palleschi G. Development and comparative evaluation of rapid and innovative analytical methods for determination of Staphylococcus aureus. In: Maunsell B, Sheridan J, Bolton DJ, ed. *Two day International conference Food pathogen epidemiology. Microbes, maladies and methods. Proceedings*; December 2-3, 2004; Padua. Dublin: Teagasc - The National Food Centre; 2004. p. 147.

Volpe G, Micheli L, Delibato E, Badea M, Moscone D, Palleschi G. 3,3',5,5'-Tetramathylbenzidine as electrochemical substrate for horseradish peroxidase. Applications in ELISA. In: *8. International Symposium on Kinetics in Analytical Chemistry. Abstracts*; July 8-10, 2004; Rome. 2004. p. 91-92.

Wieser A, Debuyst R, Fattibene P, Meghzifene A, Onori S. The 3rd international intercomparison on EPR tooth dosimetry: part 2, final analysis. In: *14. International conference on solid state dosimetry. Book of abstracts*; June 27-July 2, 2004; New Haven. 2004. p. 53.

Zaccone R, Caruso G, Zampino D, Mancuso M, Genovese L, Adone R, Ciuchini F, Manfrin A. Early detection of vibrio anguillarum in waters: a challenge experience on dicentrarchus labrax in microcosm. In: *Aquaculture Europe 2004. Biotechnologies for quality. Abstracts*; October 20-23, 2004; Barcellona. Oostende: European Aquaculture Society (EAS); 2004. p. 849-850.

Zijno A, Marcon F, Leopardi P, Rossi S, Andreoli C, Conti L, Galati R, Verdina A, Crebelli R. DNA damage and DNA repair polymorphisms in healthy individuals. In: *34. Annual meeting of European environmental mutagen society. Abstracts*; September 4-8, 2004; Maasticht. 2004. p. 96.