

fondi extramurali, ma si è provveduto ad emanare un bando unico per i partecipanti interni o esterni all'ISS.

I finanziamenti sono stati assegnati sia sulla base di bandi per singole proposte di ricerca (*Call for Proposal*), sia sulla presentazione di Azioni Concertate su argomenti ritenuti prioritari, svolti da gruppi di ricerca di consolidata esperienza, come nell'Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS (ICAV).

L'articolazione del V Programma Nazionale AIDS è stata la seguente:

A. *Call for proposal*

- 1) Epidemiologia dell'HIV/AIDS;
- 2) Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS;
- 3a) Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV;
- 3b) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS.

B. Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro HIV/AIDS (ICAV)

- 1) Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS.

C. *Call for proposal* - AIDS sociale

- 1) Aspetti psicosociali.

La valutazione delle proposte di ricerca del V Programma Nazionale AIDS è stata effettuata da Comitati Scientifici *ad hoc* i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati, si sono avvalsi della collaborazione di esperti esterni nazionali e internazionali (*Referee*) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS. Ulteriore elemento di valutazione per i Comitati Scientifici è stato l'annuale Convegno di Rendicontazione Scientifica dell'attività svolta. Tale Convegno, organizzato dall'ISS dal 2 al 6 maggio 2005, oltre ad essere stato un momento estremamente importante di confronto scientifico fra tutti i Responsabili delle varie Unità Operative finanziate, ha fornito un valido ausilio per i Componenti dei Comitati Scientifici per la valutazione delle attività svolte, in vista di un possibile rinnovo dei finanziamenti.

Attività programmata 2006

Coerentemente con quanto avvenuto nei precedenti Programmi AIDS, e in linea con quanto suggerito dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS presso il Ministero della Salute, il VI Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, che sarà bandito nel 2006, includerà nuovamente la ripartizione tra fondi intramurali, destinati a gruppi di ricerca dell'ISS, ed extramurali, destinati a gruppi esterni all'ISS.

In continuità con gli anni precedenti, il VI Programma Nazionale AIDS sarà organizzato, per entrambe le parti, intramurale ed extramurale, in differenti aree tematiche. Per quanto riguarda la parte intramurale, inoltre, verrà proposto che ogni area tematica si organizzi in Azioni Concertate. L'articolazione di queste aree e la seguente:

- Epidemiologia dell'HIV/AIDS;
- Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS;
- Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV;
- Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'HIV;
- Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS (*Italian Concerted Action on the Development of a Vaccine against HIV/AIDS*);
- Aspetti assistenziali e psicosociali.

Il Progetto 1, "Epidemiologia dell'HIV/AIDS", finanzierà proposte relative a studi osservazionali di tipo "*cross-sectional*" e longitudinale. Particolare enfasi sarà riservata a settori innovativi, quali l'epidemiologia molecolare, per incentivare studi sull'andamento delle

resistenze ai farmaci antiretrovirali e sulla distribuzione dei sottotipi e ricombinanti di HIV nelle popolazioni.

Il Progetto 2, “Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell’HIV/AIDS” prenderà in esame proposte mirate a chiarire il significato patogenetico di alcune proteine virali, i meccanismi sottostanti la variabilità del virus e le modificazioni del suo tropismo durante l’infezione naturale e i meccanismi implicati nel danno e nella morte cellulare. Saranno inoltre considerate di enorme interesse quelle proposte che mirano a incrementare le conoscenze su come l’HIV determini quella sequenza di alterazioni immunologiche che caratterizza la storia naturale dell’infezione da HIV, fino al manifestarsi dell’AIDS conclamato, e su come, d’altro canto, le difese dell’ospite siano efficaci nel contenere l’infezione, almeno nei suoi stadi precoci. Altre aree di ricerca centrali sono quelle concernenti gli studi sui fattori biologici di suscettibilità e resistenza all’infezione da HIV e all’evoluzione in AIDS, e lo studio sul ruolo di fattori cellulari nel prevenire l’infezione o inibire la replicazione del virus.

Il Progetto 3, “Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV” tenderà a dare continuità alle linee di ricerca degli anni passati, anche se si tenterà di focalizzare ulteriormente le proposte su alcuni temi prioritari, quali: i) la terapia dell’infezione acuta/primaria da HIV in rapporto agli effetti sul decorso dell’infezione; ii) la valutazione delle tossicità dei farmaci antiretrovirali, delle interazioni farmacologiche, del monitoraggio terapeutico e delle resistenze; iii) lo studio dei determinanti della risposta clinica e biologica ai trattamenti antivirali e iv) le strategie terapeutiche, innovative, incluse l’immunoricostruzione/immunostimolazione.

Il Progetto 4, “Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all’HIV” sarà in linea con gli scopi primari già stabiliti nei precedenti Programmi, atteso che le Infezioni Opportunistiche ancora causano la maggioranza delle patologie legate all’AIDS nei fallimenti terapeutici e nelle ricadute e che c’è un continuo bisogno di migliorare la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle Infezioni Opportunistiche e dei tumori associati all’AIDS.

Nel Progetto 5, “Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell’AIDS”, l’*Italian Concerted Action on the Development of a Vaccine against HIV/AIDS* continuerà il lavoro in concerto (intramurale ed extramurale), come avvenuto precedentemente. In particolare, sulla base delle positive esperienze accumulate si ritiene che la sinergia fra gli scienziati intramurali ed extramurali, insieme ai *partner* e alle organizzazioni internazionali, continuerà a portare al conseguimento di importanti risultati nell’ambito dello sviluppo di un vaccino e di nuove biotecnologie contro l’HIV/AIDS. Come già avvenuto nel passato e in linea con i Progetti europei, l’ICAV sarà valutato da *referees* internazionali facenti parte dell’ICAV *Advisory Board*.

Il Progetto 6, “Aspetti assistenziali e psicosociali”, sarà articolato principalmente su programmi di sperimentazione e intervento, che hanno la finalità di raggiungere risultati direttamente trasferibili alle realtà del Paese o di migliorare il livello assistenziale per i soggetti con infezione da HIV e la loro qualità di vita. In questo ambito, potranno essere finanziate anche proposte di organizzazioni non governative in grado di realizzare interventi di elevato impatto, meglio se condotti a livello multiregionale.

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 cinque miliardi

di lire per tre 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 (ad esempio, il tessuto ematopoietico, che genera continuamente le cellule del sangue). Viceversa, nei tessuti costituiti da cellule perenni (ad esempio, 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 (ad esempio, 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 (ad esempio, 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 2005

Tale Programma di Ricerca si è concluso nell'ottobre 2005. In tale data sono stati richiesti, ai singoli responsabili scientifici, i *progress report* e i rendiconti finanziari.

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

Si tratta del più importante Progetto nazionale a carattere interdisciplinare co-finanziato in maniera congiunta dalla multinazionale farmaceutica Pfizer e dal Ministero della Salute. Esso ha i seguenti scopi:

valutare l'incidenza di patologie batteriche gravi (quali, ad esempio, sepsi, batteriemie, meningiti, polmoniti, artrite settica, peritonite, ecc.) in ospedale e in comunità;

accertare la reale incidenza dei fenomeni di antibioticoresistenza dei batteri causa di queste patologie nel nostro Paese;

conoscere modalità ed esito del trattamento antibiotico nelle patologie summenzionate.

È lo sforzo più serio che sia stato fatto nel nostro Paese per affrontare uno dei più gravi problemi di sanità pubblica internazionale, cioè la resistenza agli antibiotici. Sono stati reclutati i più importanti e qualificati Centri di microbiologia clinica del nostro Paese (una cinquantina e si stima che si otterranno dati per circa 10.000 infezioni gravi, quindi un uguale numero di microrganismi, cioè per quantità e per qualità dei dati un assoluto primato per il Paese.

Resoconto attività 2005

Sono stati raccolti i primi 5000 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*, e *Stenothrophomonas multophila* 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 2006

Verrà completata la raccolta dei dati dell'antibiotico-resistenza di tutti gli isolati batterici (si stima che alla fine del programma potranno essere attorno a diecimila) Verranno studiati alcuni batteri maggiori cause di sepsi e polmoniti per la loro clonalità, meccanismi di virulenza e di antibioticoresistenza.. Saranno preparati *paper* 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 Oncotecnologico

Il Programma Oncotecnologico mira a sviluppare terapie anti-tumorali innovative, seguendo diversi approcci scientifico-strategici e operando in forma di collaborazioni multipolari tra laboratori afferenti all'ISS, agli IRCCS e i centri di ricerca universitari ed extra-universitari. Il coordinamento del Progetto è affidato all'ISS (Responsabile Scientifico, Prof. Cesare Peschle).

In particolare, viene focalizzato lo sviluppo del test *in vitro* di resistenza delle cellule tumorali ai chemioterapici antiblastici a dosaggi assai elevati (test "*extreme drug resistance*", EDR), capace di predire la combinazione ottimale di farmaci da adottare in ciascun paziente. Questo progetto, inizialmente focalizzato sui tumori ovarici, verrà esteso a quelli della mammella e ad altre neoplasie solide, avvalendosi di nuove procedure di saggio automatizzato.

L'applicazione estensiva di questo approccio di chemioterapia "mirata" condurrebbe ad evidenti benefici sul piano clinico-terapeutico e a una rilevante riduzione di spesa per il SSN.

In parallelo viene proposto lo sviluppo di altre forme di terapie innovative anti-tumorali, basate sul continuo avanzamento della ricerca oncologica di base a livello molecolare e cellulare.

Specificamente, l'analisi genomica delle cellule tumorali, mediante l'uso dei "microarrays", potrebbe consentire di a) identificare i meccanismi molecolari della farmacoresistenza e b) di sviluppare farmaci capaci di interferire specificamente a livelli di processi molecolari oncogenetici, senza effetti secondari di rilievo sulle cellule normali. È stato questo il modello di sviluppo del Glivec (STI571), che è in grado di inattivare selettivamente il segnale mitogenico e anti-apoptotico innescato dal recettore *kit* mutato in cellule tumorali di diverso tipo (leucemia mieloide cronica, seminoma e altre neoplasie). A questa area di ricerca è dedicato il Progetto (II); taluni aspetti sono anche affrontati in altri Progetti, che svolgeranno la loro attività in sinergia col Progetto (II).

In parallelo, studi di biologia cellulare mirano ad ottimizzare le terapie anti-tumorali sia a livello della componente neoplastica staminale, sia della neangiogenesi e del microambiente tumorale.

Studi molto recenti hanno evidenziato la possibilità di isolare all'interno dei tumori cerebrali e mammari una piccola popolazione cellulare in grado di autorinnovarsi e di dare origine ai rispettivi tumori. Queste cellule primitive neoplastiche sembrano essere responsabili dell'insorgenza, della crescita, del mantenimento e della diffusione metastatica delle neoplasie. Il Progetto III prevede di utilizzare le cellule primitive tumorali per studiare l'oncogenesi e la farmacoresistenza nei tumori della mammella, del sistema nervoso e in una serie di altre patologie neoplastiche di rilievo. La caratterizzazione delle vie di trasduzione del segnale apoptotico attivabili in queste cellule rappresenta infatti uno strumento formidabile per la validazione delle terapie convenzionali e per l'allestimento di efficaci terapie innovative.

La capacità di promuovere la neoformazione vasale è una caratteristica fondamentale dei tumori maligni. L'identificazione di nuovi *target* molecolari coinvolti nei processi di neoangiogenesi tumorale che viene proposta nel Progetto IV A potrebbe consentire l'allestimento di strategie terapeutiche innovative basate sull'impiego di agenti che inibiscano la crescita, la sopravvivenza e il differenziamento dei progenitori e precursori endoteliali. Analogamente, lo studio del microambiente tumorale costituisce un elemento basilare per la comprensione dell'interazione tra l'ospite e il tumore. In particolare, la risposta flogistica sembra spesso favorire la progressione tumorale. Sebbene una serie di composti anti-infiammatori siano stati proposti come coadiuvanti della terapia antitumorale, la mancanza di adeguati modelli sperimentali non permette un uso efficace degli agenti antiflogistici nei pazienti affetti da neoplasie. Pertanto, il Progetto IV B propone l'allestimento di una serie di modelli sperimentali che permettano di ottimizzare l'impiego di molecole antiflogistiche nelle neoplasie della mammella, della prostata e del colon-retto.

Il Progetto V propone l'utilizzo di sequenze antisense per la modulazione dell'espressione di bcl2 nei linfomi a cellule B follicolari: questa proposta si colloca nel quadro generale delle terapie con sequenze antisense, potenzialmente assai rilevanti sia a livello sperimentale, sia anche verosimilmente per futuri *trial* a livello clinico.

Il Progetto VI propone un approccio innovativo di terapia antitumorale, basata sull'uso di farmaci anti-retrovirali inibitori della proteasi di HIV e della trascrittasi inversa, da impiegare da soli o in combinazione in studi *in vitro*, e preclinici *in vivo*.

Un aspetto fondamentale dell'intero Programma Oncotecnologico è rappresentato dalla sinergia tra i diversi gruppi di ricerca, sia nell'ambito di uno stesso Progetto, sia tra Progetti diversi. Questi ultimi, infatti, sono focalizzati su aree limitrofe e interconnesse, e prevedono

spesso una stretta interazione operativa: ad esempio, il Progetto (I), focalizzato sul test “*Extreme drug resistance*” nel carcinoma ovarico, fornirà cellule tumorali e cellule normali di controllo per il Progetto (II), che prevede lo studio dei meccanismi molecolari della resistenza chemioterapica e dell’oncogenesi.

Resoconto attività 2005

Nel corso del 2005 sono stati raggiunti i seguenti risultati.

Nel sottoprogetto I è stato messo a punto il test EDR sul carcinoma dell’ovaio, che è stato eseguito con successo in più di 200 pazienti. Ciò ha permesso l’attivazione di uno studio clinico multicentrico, che ha come obiettivo la comparazione tra la chemioterapia standard e quella basata sui risultati del test EDR in una casistica randomizzata di carcinomi dell’ovaio. La presenza di un platino-derivato insieme al farmaco selezionato sulla base del test è considerata obbligatoria, per assicurare il trattamento antineoplastico migliore ad ogni paziente reclutato.

Nel sottoprogetto II è stata indagata la farmacoresistenza mediata dalla perdita di espressione di nuovi fattori di soppressione tumorale (FEZ1, WWOX, Fhit) nei carcinomi renali e mammari, nonché i relativi meccanismi di azione. È stato inoltre documentato l’aumento di espressione di recettori (claudina 3, 4) della enterotossina di *clostridium perfringens* in carcinomi ovarici, particolarmente in quelli chemioresistenti. Questi risultati appaiono importanti per lo sviluppo di nuove terapie nei carcinomi renali, mammari e ovarici, basati sull’impiego di terapie molecolari e di enterotossine ingegnerizzate.

Il sottoprogetto III è stato focalizzato sulle cellule primitive (“staminali”) neoplastiche che sono a bassa frequenza (<1-2%) nella popolazione tumorale, ma costituiscono la sorgente cellulare delle neoplasie e l’unica popolazione tumorigenica. Inoltre, sono spesso resistenti alla radio-chemioterapia convenzionale, e sono quindi alla base delle recidive e ricorrenze tumorali.

I risultati ottenuti nel primo anno sono di grande rilievo sia per la patogenesi che per la terapia oncologica. Sono state infatti isolate e caratterizzate dai tumori del colon, del cervello, della tiroide, dello stomaco, della mammella e dell’ovaio le cellule “staminali” neoplastiche. Queste cellule possono essere coltivate *in vitro* indefinitivamente sotto forma di sfere tumorali, che sono in grado di riprodurre nell’animale da esperimento la neoplasia del paziente di origine. Con analoga metodologia possono essere generate le sfere staminali dei corrispondenti tessuti normali (seppure le difficoltà tecnologiche sono in questo caso maggiori). In definitiva, le sfere delle cellule staminali tumorali forniscono degli eccellenti modelli *in vitro* e *in vivo*, sia per lo studio dei meccanismi oncogenetici staminali, sia per lo sviluppo e la validazione di terapie tumorali innovative, a carattere eradicante.

Il sottoprogetto IVA ha fornito delle informazioni di rilievo sull’inibizione della angiogenesi tumorale, tramite l’impiego di modelli sperimentali sofisticati basati sull’analisi di 12.000 geni effettuata in cellule microvascolari di tessuti diversi, stimulate o meno con FGF2. Queste analisi hanno permesso di identificare una serie di geni che costituiscono potenziali bersagli terapeutici per bloccare l’angiogenesi e la metastatizzazione tumorale (fattori di crescita e loro recettori, proteine coinvolte nel segnale intracellulare, proteasi e proteine della matrice extracellulare). Inoltre è stato studiato il meccanismo responsabile dell’azione anti-angiogenetica degli inibitori delle proteasi dell’HIV (indinavir e saquinavir), che si sono dimostrati in grado di far regredire le lesioni angioproliferative in modelli di sarcoma di Kaposi. Infine, sono stati sviluppati dei modelli murini di “*knock-out* condizionale” per geni-chiave nella angiogenesi, quali i recettori dei fattori di crescita vasculoendoteliali, ovverosia delle isoforme del VEGF (Flt1, Flk1, Flt4), e i fattori *downstream* a tali recettori (ad esempio, Akt2). Questi modelli potranno fornire informazioni importanti sui meccanismi della neangiogenesi tumorale e dei relativi *target* terapeutici.

Il sottoprogetto IVB ha fornito una serie di dati sperimentali che dimostrano come i principali componenti della risposta infiammatoria (specificamente iNOS e COX2, che attivano NF-KB) siano attivi nelle cellule dei tumori della prostata e del colon in progressione. Sono state quindi poste le basi per una terapia farmacologia antinfiammatoria mirata in queste neoplasie, specificamente in modelli sperimentali tumorali di tipo transgenico o da carcinogeni chimici.

Il sottoprogetto V ha fornito una serie di dati sperimentali che permetteranno di ottimizzare la terapia dei linfomi B follicolari attraverso la creazione di trascritti antisense per Bcl2 e la regolazione dell'attività trascrizionale di questo gene. In particolare sono stati individuati una serie di trascritti antisense nel *database* delle sequenze EST non ancora identificate. Inoltre è stata individuata una nuova proteina umana (TINO) che svolge un'azione regolatoria negativa sui livelli post-trascrizionali di Bcl2. La modulazione di Bcl2 verrà valutata terapeuticamente sui linfomi follicolari chemoresistenti, anche in combinazione con farmaci convenzionali.

I dati ottenuti nel sottoprogetto VI hanno validato l'effetto anti-angiogenico e anti-tumorale degli inibitori delle proteasi dell'HIV e hanno dimostrato l'effetto antitumorale degli inibitori della trascrittasi inversa (nevinaprina, efavirenz). Questi ultimi hanno determinato *in vitro* e *in vivo* un rallentamento della proliferazione e un marcato processo differenziativo nelle cellule tumorali, con regressione neoplastica in modelli sperimentali di microcitoma, melanoma, carcinoma del colon e della prostata.

Attività programmata 2006

Il Programma Oncotecnologico mira a sviluppare nuove ed efficaci terapie anti-tumorali, sulla base delle più recenti acquisizioni della tecnologia biomedica. Il programma prevede di affrontare diverse aree scientifico-strategiche in cinque sottoprogetti multipolari, ai quali afferiscono laboratori afferenti all'ISS, agli IRCCS e i centri di ricerca universitari ed extra-universitari. Un aspetto fondamentale dell'intero programma è rappresentato dalla sinergia tra i diversi gruppi di ricerca, sia nell'ambito di uno stesso sottoprogetto, sia tra sottoprogetti diversi. Questi ultimi, infatti, sono focalizzati su aree limitrofe e interconnesse, e prevedono spesso una stretta interazione operativa.

Promozione dell'allattamento materno

Gli obiettivi del progetto sono:

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

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

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

Resoconto attività 2005

È seguita la distribuzione del materiale informativo a suo tempo allestito alle ASL che ne hanno fatto richiesta e che si sono impegnate a utilizzarlo nell'ambito di attività di promozione dell'allattamento al seno secondo il modello operativo proposto dall'ISS. Sono stati messi a punto questionari precodificati, con predisposizione di maschere per inserimento informatico delle schede sotto EpiInfo ed Excel per la valutazione della prevalenza dell'allattamento al seno alla dimissione dal reparto (1° questionario) e a 3, 6, 10-12 mesi (2° questionario). Si è conclusa l'analisi sulla valutazione dei corsi di formazione per formatrici di ostetriche riguardanti la promozione dell'allattamento al seno in collaborazione con la Federazione Nazionale Collegi delle Ostetriche.

Sono state promosse attività di promozione dell'allattamento al seno all'interno della comunità con particolare riferimento alle scuole.

Attività programmata 2006

Si analizzeranno i dati raccolti con i questionari di valutazione nelle ASL che hanno deciso di collaborare.

Raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue ed emocomponenti e di una sempre maggiore sicurezza in campo trasfusionale

Il recente Decreto Legislativo 19 agosto 2005, n. 191, che attua la Direttiva 2002/98/CE, stabilisce che le Strutture Trasfusionali operino all'interno di un sistema di qualità che garantisca la tracciabilità del sangue e degli emocomponenti, la corretta tenuta dei registri, il rispetto delle norme di buona pratica trasfusionale e la segnalazione delle reazioni avverse imputabili alla trasfusione.

Il Decreto prevede che le Strutture Trasfusionali siano sottoposte a regolari accertamenti ispettivi da parte delle Regioni, e che tali accertamenti siano eseguiti con cadenza biennale. Nell'ambito delle competenze assegnate all'Istituto Superiore di Sanità, si prevede di svolgere formazione nel campo delle ispezioni alle Strutture Trasfusionali, al fine di armonizzare i criteri di conduzione delle verifiche ispettive. L'unitarietà del sistema trasfusionale nazionale sotto il profilo tecnico-scientifico è un aspetto da tutti considerato fondamentale per affrontare le problematiche esistenti o emergenti.

Resoconto attività 2005

È stata svolta un'indagine mediante l'invio di un questionario agli Assessorati alla Sanità delle Regioni. In particolare, il questionario chiedeva le procedure per: a) la programmazione delle verifiche ispettive, b) l'assicurazione della competenza dei verificatori e dei responsabili del gruppo, c) la costituzione di appropriati gruppi di verifica ispettiva e l'assegnazione dei rispettivi ruoli e responsabilità, d) la conduzione della verifica ispettiva, e) l'esecuzione delle azioni successive alla verifica ispettiva, quando necessarie.

Le informazioni acquisite da ogni Assessorato alla Sanità sono state elaborate ed è stato verificato che esiste una grande eterogeneità nell'organizzazione dei sistemi ispettivi nelle diverse Regioni e che è quindi indispensabile un'armonizzazione sul territorio nazionale.

Attività programmata 2006

Al fine di garantire un'omogenea formazione degli ispettori nominati dalle Regioni a condurre verifiche ispettive nei Servizi operanti nell'ambito della Medicina Trasfusionale, s'intende organizzare corsi di formazione per l'accreditamento delle Strutture trasfusionali. I principali temi che saranno sviluppati riguarderanno: la legislazione e i requisiti tecnici comunitari inerenti la qualità e sicurezza del sangue e dei suoi componenti, la buona pratica di fabbricazione in medicina trasfusionale, i requisiti minimi per l'esercizio delle attività di medicina trasfusionale, l'accreditamento delle strutture trasfusionali e la gestione di un programma di verifiche ispettive.

Sarà inviata agli Assessorati alla Sanità delle Regioni la parte documentale di riferimento relativa sia alla gestione della qualità sia delle Strutture Trasfusionali, sia dei sistemi ispettivi. Tale documentazione comprenderà direttive e raccomandazioni europee sulla qualità e sicurezza del sangue umano e dei suoi componenti e la normativa nazionale di riferimento.

Registro nazionale AIDS (RAIDS)

Dalla prima metà del 1980 il Registro Nazionale AIDS ha rappresentato la pietra miliare per guidare gli sforzi nazionali nel controllo dell'epidemia di AIDS/HIV e per attivare programmi di prevenzione e una corretta gestione dei servizi socio-sanitari. In collaborazione con le regioni, il Centro Operativo AIDS (COA) provvede alla raccolta e all'analisi periodica dei dati sui nuovi casi di AIDS, nonché alla pubblicazione e diffusione degli stessi tramite un rapporto semestrale. Un rappresentante del COA partecipa periodicamente alle riunioni della Commissione Nazionale AIDS presso il Ministero della Salute.

Il Registro è servito da base per una serie di studi collaterali, quali lo studio sistematico del ritardo di notifica, la verifica dei decessi per AIDS (Codice ISTAT 279.1) e dello stato in vita dei pazienti con AIDS, consentendo la stima della sottonotifica dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza.

Sono stati, inoltre, sviluppati modelli matematici per la previsione dell'andamento della malattia che hanno premesso di costruire le basi epidemiologiche su cui si è articolato il Piano Nazionale AIDS nell'ultimo triennio.

Negli ultimi anni, l'avvento delle nuove terapie antiretrovirali e un'assistenza medica avanzata hanno modificato 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 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. Questa analisi viene effettuata grazie ai dati provenienti dai sistemi di sorveglianza delle nuove infezioni da HIV attivi in sette Regioni/Province italiane, che vengono accorpati e analizzati presso il COA.

Il registro nazionale 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. Il COA provvede alla diffusione di un aggiornamento semestrale (fino al 1998 trimestrale) dei dati sui nuovi casi di AIDS che viene pubblicato sul notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. I dati del RAIDS vengono inoltre inviati presso il centro europeo di Parigi ove viene coordinata la sorveglianza europea per il monitoraggio dell'infezione HIV/AIDS.

Resoconto attività 2005

Dall'inizio dell'epidemia al 30 giugno 2005, in Italia sono stati notificati 55.286 casi di AIDS con un tasso di letalità del 62,5%. 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, 22,4% nel 2005). 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 2005 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, 32,8% nel 2005) mentre quella attribuita a contatti eterosessuali è in aumento (6,6% nel 1991, 40,4% nel 2005). I casi pediatrici (età inferiore ai 13 anni) al 30 giugno 2005 sono stati 742 e hanno mostrato un andamento in diminuzione parallelo a quello dei casi adulti. 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 17,6% nel 2005).

Attività programmata 2006

Il Registro Nazionale AIDS fornirà i dati per uno studio sistematico del ritardo di notifica dei casi, permettendo di correggere il trend e di fornire dati maggiormente accurati e aggiornati.

Verrà attivata una verifica dei decessi in soggetti HIV-positivi (con AIDS e non) per studiare meglio le cause di mortalità in soggetti sieropositivi, per stimare la sottonotifica dei casi di AIDS, e per elaborare accurate stime di sopravvivenza.

Verranno studiate le cause alla base di un ritardo di accesso alla diagnosi di AIDS e alle relative cure.

Saranno particolarmente analizzate alcune sottopopolazioni di soggetti con AIDS, quali gli anziani, gli adolescenti, gli eterosessuali e gli stranieri.

Sarà studiata la sopravvivenza dei pazienti affetti da AIDS e sarà stimato il numero dei casi di AIDS viventi.

Sulla scorta dei dati dei casi di AIDS e delle nuove diagnosi di infezione da HIV verranno sviluppati modelli matematici per ricostruire l'incidenza dell'infezione da HIV, per valutare con buona approssimazione le dimensioni dell'epidemia HIV e per prevedere l'andamento futuro della epidemia in Italia.

A livello sia nazionale che regionale verranno proposti corsi di formazione e aggiornamento rivolti a medici, infermieri professionali, psicologi e sociologi operanti nelle strutture adibite a effettuare il test e il *counselling* per l'infezione da HIV al fine di migliorare la copertura del registro e la qualità dei dati riportati.

Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli assuntori di ormone della crescita è operativo in Istituto sulla base di un DM del 29 novembre 1993, (G.U. 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 dal DL 30 ottobre 1987, n. 443 che sottopone a forme speciali di farmacovigilanza i medicinali il cui impiego presenti rischi elevati e dal parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità (CSS) nelle sedute del 26 gennaio 1989 e del 25 settembre e 23 ottobre 1991. In tale occasione il CSS propone che le prescrizioni siano effettuate da centri specializzati e che tutti i pazienti siano iscritti in appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'Istituto Superiore di Sanità. In seguito a tali disposizioni, il DM del 29 novembre 1993 ha stabilito che l'HGH dovesse essere somministrato solo ai soggetti con deficit accertato di tale ormone, inclusi i pazienti con sindrome di Turner, e che la prescrizione di tale farmaco potesse essere attuata solo da centri regionali abilitati (presidi sanitari delle ASL, centri universitari o ospedalieri di endocrinologia elencati nella GU n. 165 del 16/07/1994).

Negli anni successivi, il Ministero della Salute ha dato incarico alla Commissione Unica del Farmaco (CUF) di classificare i medicinali autorizzati all'immissione in commercio, per l'individuazione di quelli che possono essere erogati a totale o parziale carico del Servizio Sanitario Nazionale. 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 del Servizio Sanitario Nazionale (classi A e B), che vengono periodicamente aggiornate. Attualmente sono in vigore le note CUF/AIFA 2004 (Bollettino D'Informazione sui Farmaci-AIFA-Ministero della Salute, Anno XI N. 3-4 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'Istituto Superiore di Sanità, che si fa carico della "sorveglianza epidemiologica nazionale".

Il Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita, quindi, si pone le seguenti finalità:

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

Resoconto attività 2005

Nel corso del 2005, è stato completato l'inserimento delle schede di segnalazione, presenti presso il nostro archivio, consentendoci di terminare la messa a punto della scheda informatizzata e rendere utilizzabile l'intero *database* del Registro. I dati disponibili fino ad oggi indicano un numero pari a 4371 ingressi in terapia, di cui 2541 maschi e 1830 femmine (3941 segnalazioni sotto i 15 anni di età), e circa 6046 visite di follow-up (3602 maschi e 2444 femmine) di cui 5561 sotto i 15 anni di età. L'analisi di queste schede, resa possibile dal sistema informatizzato, ha consentito di verificare un flusso discontinuo delle segnalazioni nel corso degli anni e rispetto alla provenienza regionale, la non regolare comunicazione del follow-up (deducibile dalla mancata corrispondenza del numero delle visite di controllo rispetto all'ingresso in terapia), l'impossibilità di verificare appropriatezza e sicurezza del farmaco stesso, in considerazione della generica diagnosi e/o terapia riportate.

Sulla base di questi risultati, si è proceduto a organizzare un incontro a livello nazionale che si è tenuto in questo Istituto il 28 ottobre 2004, allo scopo di stabilire una comunicazione fra le entità coinvolte dalla gestione di questa problematica. Sono stati invitati alla riunione rappresentanti dell'Agenzia Italiana del Farmaco, delle Società Scientifiche afferenti alle aree

mediche interessate, Società Italiana di Pediatria (SIP), Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) Società Italiana di Endocrinologia (SIE) ed esponenti della Associazione Culturale Pediatri (ACP), e rappresentanti delle Regioni italiane. In tale occasione la sessione dedicata agli aspetti clinici ha consentito di illustrare le problematiche relative all'attuazione della nota 39, mentre la parte della riunione dedicata alle Regioni, che ha visto la partecipazione di gran parte delle realtà locali coinvolte, ha fatto emergere il diverso stato di attuazione della normativa su aspetti che riguardano l'attivazione del Registro Regionale, la nomina delle Commissioni Regionali e l'autorizzazione dei Centri Prescrittori. Al fine di utilizzare anche dati omogenei e comunicanti tra loro, è emersa l'esigenza di una piattaforma comune di lavoro che consenta a tutte le realtà coinvolte di espletare i propri compiti, con l'ipotesi di valutare l'eventuale adozione della struttura del Registro GH della Regione Piemonte come base comune, che possa eventualmente essere adattata a particolari esigenze locali.

Attività programmata 2006

L'attività del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita sarà indirizzata a realizzare e gestire la piattaforma comune cui avranno accesso le gestioni locali, effettuare il coordinamento nazionale di tali procedure attraverso lo strumento del Registro Nazionale, opportunità unica di conoscenza e approfondimento di questa tematica, e offrire la propria sede come punto di incontro, a cadenze regolari, delle realtà cliniche e amministrative coinvolte in tale progetto. Si è già stabilita la data del 10 novembre 2006 come *workshop* nazionale in ISS sui temi della terapia con ormone somatotropo. Saranno organizzate altre riunioni ristrette tra i responsabili regionali anche al fine di mettere a punto la gestione informatizzata dell'inserimento dei dati.

Il Registro Nazionale provvederà ad elaborazione periodiche delle segnalazioni ricevute che saranno comunicate ai centri prescrittori, alle Regioni e alle Società Scientifiche attraverso mezzi di diffusione quali comunicati, articoli scientifici e comunicazioni a congressi nazionali e internazionali.

L'attività del Registro Nazionale farà da base per l'inizio di attività di ricerca clinica e sperimentale che saranno stabilite con centri clinici dell'eccellenza e con collaborazioni interne all'Istituto al fine di chiarire alcuni dei molteplici aspetti legati alla terapia con ormone somatotropo.

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 2005

Sono stati stimati i tassi di attacco e la letalità per gli eventi coronarici e cerebrovascolari per la fascia di età 35-74 anni in diverse aree del Paese (Regione Friuli e Veneto, Comune di Modena, Firenze, Roma, Napoli, Caltanissetta, Area Brianza) riferiti agli anni 1998-99. Per

identificare gli eventi correnti sono state utilizzate due fonti di informazione: i certificati di morte e le diagnosi di dimissione ospedaliera. Sono stati identificati gli eventi in base ai codici indicativi di malattia ischemica del cuore (ICD-9: 410-414 in diagnosi di dimissione principale oppure per i deceduti i codici 410-414 in causa principale o 250, 401-405 e 428 quando accompagnato da 410-414 in causa secondaria) e di accidente cerebrovascolare (ICD-9: 430-432, 434, 436 in diagnosi di dimissione principale oppure per i deceduti i codici 430-438 in causa principale o 250, 401-405 e 440 in causa principale quando accompagnato da 430-438 in causa secondaria) e alla durata dell'evento (28 giorni); il numero degli eventi correnti di ogni singola area è stato moltiplicato per il valore predittivo positivo dello specifico codice di dimissione ospedaliera o di causa di morte derivato dalla validazione degli eventi sospetti (500 coronarici e 500 cerebrovascolari per ogni singola area) applicando i criteri diagnostici del Progetto MONICA. Il tasso di attacco è stato calcolato come tasso medio di un biennio, dividendo il numero medio di eventi stimati nel biennio per la popolazione media residente; la letalità è stata calcolata a 28 giorni come rapporto tra gli eventi fatali e totali.

I tassi di attacco per gli eventi coronarici sono risultati più elevati negli uomini rispetto alle donne: il tasso di attacco medio per tutte le aree, standardizzato per età, è risultato di 33,9 per 10.000 negli uomini e 9,1 per 10.000 nelle donne; la letalità a 28 giorni standardizzata per età è risultata più elevata nelle donne (35,5%) rispetto agli uomini (27,3%). Differenze geografiche significative rispetto al tasso di attacco medio per tutte le aree sono state registrate sia negli uomini che nelle donne.

I tassi di attacco per gli eventi cerebrovascolari sono risultati più elevati negli uomini rispetto alle donne; il tasso di attacco medio per tutte le aree, standardizzato per età è stato di 25,7 per 10.000 negli uomini e di 14,7 per 10.000 nelle donne; la letalità a 28 giorni standardizzata per età è risultata leggermente più elevata nelle donne (17,3%) rispetto agli uomini (14,8%).

Con questi dati si è dimostrata la fattibilità di un registro di popolazione nazionale per gli eventi coronarici e cerebrovascolari utile per la sorveglianza delle malattie cardiovascolari.

Attività programmata 2006

In collaborazione con l'Agenzia dei Servizi Sanitari della Regione Friuli Venezia Giulia verrà realizzato un algoritmo per l'applicazione contemporanea dei nuovi (ESC/ACC) e vecchi (MONICA) criteri diagnostici per la definizione di infarto del miocardio/sindrome coronaria acuta negli eventi coronarici sospetti ricoverati in ospedale. Il confronto fra i due criteri permetterà di valutare l'aumento degli eventi non fatali previsto con l'introduzione di test enzimatici ematochimici (troponina) nei nuovi criteri diagnostici. Verranno raccolti 300 eventi sospetti coronarici fatali e non fatali ricoverati consecutivamente in un ospedale di elevata affluenza nei centri dell'Area Brianza, della Regione Friuli e del Comune di Napoli; gli eventi sospetti verranno classificati applicando entrambi nuovi e vecchi criteri diagnostici; il risultato derivato dalla applicazione di entrambi i criteri nei tre centri dislocati in differenti aree del Paese permetterà di valutare se esiste una differenza nella applicazione dei criteri diagnostici nelle diverse aree geografiche e di quantificare la sovrastima attesa degli eventi coronarici ricoverati in ospedale per l'introduzione di marcatori più sensibili della necrosi miocardica.

La raccolta di 300 eventi cerebrovascolari fatali e non fatali ricoverati in un ospedale di elevata affluenza nei centri dell'Area Brianza, delle Regioni Friuli e Veneto e del Comune di Napoli, permetterà di valutare la severità degli eventi e l'incremento del valore informativo in sanità pubblica dovuto alla raccolta di informazioni sulla severità per la pianificazione delle terapie e riabilitazione nell'ictus cronico.

Inoltre per l'anno 2006 è prevista la riattivazione delle aree di Firenze, Napoli, Friuli, Veneto per la raccolta e l'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera relativi all'anno 2003. Verranno selezionati in modo casuale 500 eventi coronarici e 500 eventi

cerebrovascolari in ogni area per la validazione delle diagnosi di dimissione ospedaliera e delle cause riportate nei certificati di morte. Ciò permetterà di costruire indicatori confrontabili a cinque anni di distanza (tassi di attacco/incidenza e letalità) su una popolazione di 5.000.000 di persone di età compresa fra 35 e 74 anni.

Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC)

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidi 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 Ipotiroidismo Congenito (IC) che operano nel nostro Paese. Come previsto dal Piano Sanitario Nazionale e dal DPC del 09/07/1999, il coordinamento del Registro è affidato all'Istituto Superiore di Sanità.

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all'introduzione, nei paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello *screening* tiroideo di massa. Nel mondo un neonato su 3000-4000 nati vivi è colpito da questa patologia causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia, o con la presenza di abbozzi tiroidei in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficienti ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente l'IC è provocato da un *deficit* geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa 1 su 100.000) sono le forme secondarie di IC dovute ad un *deficit* congenito ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di IC dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

I danni dovuti alla carenza protratta di ormoni tiroidei sono molteplici e diffusi a tutti gli organi e sistemi. In particolare, le lesioni a carico del sistema nervoso centrale determinano grave ritardo mentale. Tuttavia un'adeguata terapia ormonale sostitutiva (L-tiroxina), poco costosa e di semplice somministrazione, consente di prevenire tali danni purché sia attuata precocemente. Poiché alla nascita la sintomatologia dell'IC può essere aspecifica, sfumata o spesso completamente assente, è estremamente difficile effettuare una diagnosi clinica della patologia in epoca neonatale. È invece possibile effettuare una diagnosi sicura mediante la esclusiva determinazione biochimica dell'ormone ipofisario tireostimolante TSH (sempre al di sopra della norma nei casi di IC) o in associazione alla determinazione dell'ormone tiroideo T4 attraverso metodi di dosaggio in grado di determinare questi ormoni su piccolissime quantità di sangue prelevato e assorbito su carta prima della dimissione dal reparto di nascita.

In Italia lo *screening* neonatale tiroideo è iniziato nel 1977 estendendosi progressivamente a tutto il territorio nazionale e raggiungendo velocemente livelli eccellenti di copertura della popolazione neonatale. Dal 1995 la totalità dei nati in Italia viene sottoposta a *screening* grazie all'esistenza di 26 Centri di *screening* per la diagnosi precoce di IC, regionali o interregionali, dislocati su tutto il territorio nazionale (Legge naz. n. 104 del 05/02/1992 che prevede, nell'ambito degli interventi di medicina preventiva, lo *screening* neonatale per l'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 ed 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 il Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti. Il Registro infatti, 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 di tutti i bambini con IC diagnosticati mediante *screening* neonatale;
- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia dello *screening* stesso;
- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidici 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).

Data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un efficace strumento di sorveglianza della patologia sul territorio, ma anche un potente strumento di ricerca. Dai dati del Registro infatti si sono originati studi multicentrici mirati all'individuazione dei più importanti fattori di rischio per la patologia. Inoltre, grazie alla attivazione di una banca biologica associata al Registro, che raccoglie il DNA dei bambini con IC, dei loro genitori e in alcuni casi dei fratelli, sono attualmente in corso studi molecolari mirati alla individuazione di nuovi geni candidati che possano aiutare a spiegare le cause delle forme disgenetiche di ipotiroidismo congenito.

Resoconto attività 2005

Nell'anno 2005 l'attività relativa al Registro Nazionale degli Ipotiroidici Congeniti 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 condotta l'analisi relativa al *trend* temporale dell'incidenza media nazionale di IC che ha consentito di accertare un aumento significativo dell'incidenza sul territorio, negli ultimi dieci anni, con valori che si attestano intorno a un caso su 2700 nati vivi. È stato appurato inoltre, che tale aumento è stato prevalentemente determinato dall'ottimizzazione delle procedure di *screening* in base alle quali la riduzione del *cut off* del TSH neonatale ha comportato il rilevamento, e quindi il trattamento, di forme di IC che prima rimanevano misconosciute. L'analisi ha consentito di accertare anche che l'aumento di incidenza ha riguardato esclusivamente solo le forme di IC con ghiandola in sede. Queste infatti, rappresentano oggi nel nostro Paese circa il 35% di tutte le forme di IC diagnosticate mediante *screening*.

Per ciò che riguarda la verifica dell'efficienza delle procedure di *screening* attuate in Italia, i dati del Registro hanno evidenziato come negli ultimi cinque anni l'età di inizio della terapia sostitutiva risulta mediamente intorno alla diciottesima giornata di vita, ovvero ampiamente al di sotto del primo mese di vita, limite oltre il quale il trattamento sostitutivo più difficilmente riesce a prevenire le sequele neuropsichiche dovute alla condizione di ipotiroidismo neonatale.

Per ciò che riguarda l'attività di ricerca connessa al Registro, è stato completato uno studio caso-controllo *population based* mirato all'identificazione dei principali fattori di rischio per l'IC. Allo studio hanno partecipato otto dei 26 Centri di *screening* e follow-up attivi sul territorio grazie ai quali è stato possibile arruolare 155 bambini con IC (di cui 15 con IC

transitorio) e 619 controlli. Utilizzando un modello di regressione logistica per dati appaiati sono stati stimati i rischi aggiustati per i diversi fattori di rischio e sono state valutate le possibili interazioni. L'analisi ha messo in evidenza un'origine multifattoriale dell'IC in cui fattori genetici e ambientali giocano un ruolo nell'eziologia della malattia. In particolare è stato osservato un rischio di IC permanente estremamente elevato per i gemelli, nonostante un bassissimo tasso di concordanza per la patologia alla nascita. È stato inoltre confermato un maggior rischio tra le femmine, tra i bambini nati con malformazioni e per quelli nati dopo la 40a settimana di gestazione. Un rischio elevato è stato stimato per i casi con familiarità per ipotiroidismo e/o gozzo. Infine, l'analisi approfondita dei bambini nati con peso superiore al 90° percentile in riferimento alla settimana gestazionale ha evidenziato che il rischio di forme permanenti di IC nei figli di madri con diabete durante la gravidanza è 15 volte superiore a quello stimato nei figli di madri non diabetiche. Per ciò che riguarda i casi con forme transitorie di IC, la bassa età gestazionale e il ritardo di crescita intrauterina sono risultati significativamente associati a tale forma di IC.

Per ciò che riguarda infine l'attività relativa alla Banca del DNA associata al Registro, alla fine del 2005 sono stati raccolti 250 campioni di DNA di bambini con IC e circa 500 campioni relativi ai loro genitori.

Attività programmata 2006

Verranno continuati gli studi mirati a individuare le cause dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) che, ad oggi non sono ancora completamente chiarite. Infatti, sebbene i numerosi studi condotti negli ultimi anni abbiano dimostrato la presenza, in soggetti con IC, di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, THOX2), l'osservazione di tali mutazioni può spiegare soltanto un minimo numero di casi di IC. Inoltre, sebbene non manchino casi familiari della patologia, l'IC si presenta prevalentemente in maniera sporadica. È chiaro quindi, che lo studio di fattori di rischio ambientali che possano avere un ruolo nell'eziologia della patologia riveste notevole importanza dal momento che si tratta di fattori di rischio modificabili la cui riduzione pertanto, può contribuire alla prevenzione della malattia stessa. In quest'ottica verranno analizzati i dati del Registro, in particolare verranno aggiornati i dati di incidenza a livello regionale e si tenterà di spiegare le già note differenze a livello locale attraverso l'individuazione di fattori di rischio strettamente legati al territorio.

Verrà continuata inoltre l'attività di sorveglianza sul territorio della patologia, come pure la raccolta dei campioni di DNA relativi alla banca biologica associata al Registro.

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 ad obbligo di denuncia. Data la necessità di promuovere la raccolta di informazioni più accurate l'ISS ha avviato un Programma nazionale di sorveglianza e l'istituzione del Registro nazionale della legionellosi. Una successiva Circolare Ministeriale del 29 dicembre 1993 ha ribadito che ogni qual volta sia diagnosticato un caso di legionellosi, la scheda di sorveglianza, compilata in tutte le sue parti, deve essere inviata all'ISS-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,