

necessario presso l'Istituto Nazionale per lo studio e la Cura dei Tumori di Milano e l'Istituto Dermatologico dell'Immacolata di Roma.

I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali ed internazionali, sono oltre 70. Tra questi vi sono: lo studio dei processi patogenetici della malattia di Alzheimer; lo studio della vulnerabilità psicofisica allo stress; allo studio di disordini e patologie dello sviluppo neurocomportamentale umano in età evolutiva; gli studi sulla malattia di Creutzfeld-Jakob e sindromi correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo nelle malattie degenerative; lo studio dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori mediante tecniche di *imaging* e spettroscopia a risonanza magnetico nucleare, i cui risultati hanno consentito il varo di un progetto di interesse nazionale "Valutazione comparativa multicentrica di tecniche di mammografia a risonanza magnetica e di *imaging* convenzionale nella diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti a rischio genetico"

DIPARTIMENTO 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 marker 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 2005:

Cellule Staminali ed Endotelio

Partendo dall'emangioblasto, stiamo studiando una popolazione cellulare CD14+KDR+CD34^{low} dal sangue cordonale con caratteri mesoangioblastici, capace di differenziare in mesenchima, endotelio e cellule ematopoietiche. Stiamo definendo le condizioni per l'espansione di queste cellule e il differenziamento verso lo stipite ematopoietico, endoteliale, mesenchimale, neurale, osseo, cartilagineo e adiposo. Sono inoltre in corso studi per determinare il potenziale staminale ripopolante a lungo termine e i profili genetici mediante microarrays dei microRNA espressi dalle cellule cordonali KDR+. Abbiamo inoltre sviluppato un nuovo sistema di separazione delle cellule staminali mesenchimali (MSC), che sono state differenziate in osteoblasti, condrociti, adipociti e cellule stromali di supporto dell'ematopoiesi in colture a lungo termine.

Emoglobinopatie ed Ematopoiesi

In un largo numero di campioni di sangue di cordone ombelicale di differenti età gestazionali è stato dimostrato il ruolo chiave del c-kit nella regolazione dello "switch" perinatale dell'emoglobina (HbF→HbA). Parallelamente abbiamo ottenuto un'ottima riattivazione in vitro della sintesi di HbF nei progenitori purificati dal sangue periferico di soggetti beta-talassemici e coltivati in presenza di KL±Dex associata ad una forte riduzione dell'apoptosi cellulare e della diseritropoiesi. Nell'ambito dello studio dei meccanismi di trasduzione del segnale nella differenziazione megacariocitaria abbiamo messo in evidenza che: 1) entrambi i pathways ERK1/2 e PI3K sono indispensabili per la proliferazione e differenziazione MK; 2) la TPO, attivando il pathway PI3K/AKT/mTOR/p70S6K, promuove la poliploidizzazione MK; 3) la modulazione dei due pathways è fondamentale nello switch proliferazione/endomitosi MK. Infine, nell'ambito dello studio del differenziamento in vitro delle cellule staminali neurali umane (hNSC) verso altri tipi di tessuti, abbiamo identificato marker di membrana specifici per progenitori mioblastici; permettendo la purificazione tali popolazioni mediante cell sorting.

Metodologie trasfusionali

Nell'ambito dell'attività di coordinamento del servizio trasfusionale che il Reparto svolge attraverso i Centri Regionali di Coordinamento e Compensazione, sono proseguiti gli studi in tema di autosufficienza e sicurezza del sangue. È stato valutato il rischio residuo di trasmissione di malattie infettive con la trasfusione in Italia ed è stato attivato un sistema di emovigilanza per il monitoraggio degli eventi avversi e degli errori trasfusionali. Per quel che riguarda l'attività di ricerca, il Reparto ha svolto studi sulla capacità delle cellule CD34+ orientate in senso megacariocitario di ripristinare la componente piastrinica in topi NOD/SCID trapiantati e sull'induzione del differenziamento megacariocitario da parte di un inibitore delle deacetilasi istoniche. È stata studiata la capacità dei progenitori monocitari a diversi stadi maturativi di differenziare in cellule dendritiche funzionali.

Biochimica e Biologia Molecolare Clinica

Sono proseguite le ricerche sulle anemie emolitiche legate a carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), sferocitosi (HS) ed ellissocitosi (HE) ereditarie. (1) Carenza di G6PD. Sono state studiate le condizioni ottimali per l'esame del gene Gd mediante cromatografia liquida denaturante ad alta risoluzione (DHPLC). Il metodo, applicato allo studio di 500 soggetti carenti, ha consentito l'individuazione del difetto molecolare nell'80% dei casi, e la caratterizzazione di due nuove mutazioni del gene Gd. (2) Sferocitosi ed Ellissocitosi ereditarie. Sono state caratterizzate diverse anomalie strutturali e funzionali delle proteine della membrana eritrocitaria nella HS e nella HE anche in combinazione con beta-talassemia. Sulla base di tali studi sono stati elaborati un protocollo diagnostico e una cartella clinica specialistica. Nelle stesse patologie, è stato studiato l'effetto dello stress meccanico indotto dalla presenza di protesi valvolari cardiache. È inoltre proseguita l'attività di "Batch Release" dei prodotti medicinali emoderivati (DM 22-04-1996). Sono stati esaminati dossier di "Plasma Master File" ai fini della certificazione EMEA e dell'approvazione AIFA per il mercato nazionale. È stata condotta inoltre attività ispettiva "GMP" presso Officine Farmaceutiche per la produzione di farmaci emoderivati e materie prime.

Oncologia Medica

Nel 2005 l'attività scientifica del reparto è stata indirizzata verso vari filoni di ricerca, così riassunti: i) attivazione dello studio clinico controllato di fase III basato sul test dell'extreme drug resistance in pazienti affette da carcinoma ovarico; ii) studio della sensibilità dei blasti di leucemie acute mieloidi alla proteina di fusione costituita da interleuchina-3 umana e dalla tossina difterica; iii) analisi del ruolo e dei meccanismi molecolari attraverso i quali il fattore trascrizionale Ets-1 modula il differenziamento eritroide e megacariocitario; iv) ruolo del fattore di trascrizione PLZF nel controllo dell'espressione del recettore della fibronectina VLA-4 in cellule emopoietiche normali e leucemiche; v) studio dell'effetto del triossido d'arsenico sull'ematopoiesi normale;

vi) studio della sensibilità dei blasti leucemici e delle cellule primarie di carcinoma ovarico al ligando di morte cellulare TRAIL; vii) analisi dei trascritti del gene della ferroportina in cellule eritroidi umane; viii) analisi della localizzazione subcellulare, del signaling e della funzione del recettore 2 della transferrina.

Oncologia Molecolare

I progetti svolti nell'ambito del reparto comprendono studi molecolari e funzionali focalizzati sul ruolo dei geni omeotici (HOX) in cellule normali e neoplastiche, con particolare attenzione a melanomi, leucemie e al teratocarcinoma embrionale NT2/D1. L'analisi dei profili di espressione genica mediante la tecnica del "microarray" ha messo in evidenza la regolazione di importanti vie di trasduzione del segnale, nonché la modulazione di una nuova classe di piccoli RNA regolatori, i microRNA (miR). Sono stati infatti già individuati miR potenzialmente coinvolti nell'insorgenza e nella progressione neoplastica, nel self-renewal e nel differenziamento ematopoietico; attualmente sono in corso studi sulla loro funzione biologica. In parallelo si sta sviluppando una linea di ricerca che consiste nella caratterizzazione del programma genico responsabile della proliferazione e differenziamento di cellule staminali embrionali (cES) murine e, più in particolare, degli eventi precoci del differenziamento. Tali informazioni rappresentano infatti la base indispensabile per il controllo del ciclo cellulare e del differenziamento delle cellule staminali totipotenti e per un loro eventuale futuro impiego terapeutico.

Bioteecnologie Oncologiche ed Ematologiche

Nel 2005 il reparto ha svolto ricerche in ambito di ematopoiesi e di oncologia. In particolare è stato definito il meccanismo responsabile per l'inibizione dell'eritropoiesi ad opera dell'interferon, che è alla base della patogenesi di alcune anemie, e il meccanismo responsabile della produzione incontrollata delle cellule eritroidi nella policitemia vera. In ambito tumorale, sono state studiate le cellule staminali di glioblastoma e la loro resistenza ai chemioterapici ed è stata definita una strategia per la distruzione dei glioblastomi utilizzando dei modelli preclinici. In particolare, il trattamento combinato di inibitori delle metiltransferasi e di TRAIL, una citochina selettivamente tossica per le cellule tumorali, si è dimostrato sinergico nel provocare una efficace regressione tumorale in tutti gli animali trattati.

Fisiopatologia delle Malattie Genetiche

Nel 2005 il Reparto ha ulteriormente sviluppato la propria ricerca sulla fisiopatologia delle malattie genetiche e in particolare delle malattie lisosomiali, un gruppo di più di 40 patologie causate dal blocco dell'attività di specifici enzimi idrolitici lisosomiali e dal conseguente accumulo di metaboliti non degradati. Il Reparto ha studiato principalmente le sfingolipidosi, malattie lisosomiali caratterizzate dall'accumulo di glicosfingolipidi (GSL), componenti essenziali delle membrane cellulari eucariotiche. Il blocco nella degradazione lisosomiale dei GSL può essere causato sia da mutazioni di specifici enzimi, detti appunto GSL idrolasi, che da mutazioni dei loro attivatori proteici, le saposine (A, B, C e D). Nel 2005 è stato da noi chiarito il meccanismo di azione di alcune GSL idrolasi, studiando a livello molecolare e cellulare le conseguenze di specifiche mutazioni di enzimi e saposine coinvolti nella malattia di Gaucher, nella leucodistrofia metacromatica, nella malattia di Krabbe e nella malattia di Niemann-Pick. È stato inoltre caratterizzato il ruolo fisiologico delle saposine B e C nei processi degradativi di solfatidi e glucosilceramidi rispettivamente. Si è anche iniziato ad analizzare nuove terapie per malattie lisosomiali basate sull'uso di cellule staminali. Per la corretta pianificazione di questi trattamenti è indispensabile una approfondita conoscenza della biologia delle cellule staminali. A questo scopo abbiamo intrapreso uno studio sulla biogenesi e sulle proprietà degli enzimi lisosomiali e delle saposine in vari tipi di cellule staminali.

Lipidi ed Arteriosclerosi

Il Reparto di Lipidi e Arteriosclerosi ha proseguito gli studi sulla genetica delle dislipidemie, l'eziopatogenesi dell'aterosclerosi e del danno vascolare, la regolazione dell'omeostasi cellulare

del colesterolo, lo sviluppo di modelli cellulari 3D, i meccanismi di farmaco- e radioresistenza e di danno cellulare. Gli studi di genetica delle dislipidemie hanno evidenziato il ruolo complementare di nuovi geni nello sviluppo dell'ipercolesterolemia familiare. È inoltre emersa l'esistenza di forme combinate d'aumento di LDL e deficit di HDL, per difetti nei geni LDLR e LCAT, e d'ipoalfalipoproteinemia da mutazioni del gene LCAT. È emersa una nuova forma d'ipertrigliceridemia familiare da deficit di APOA5 ed è stato sviluppato un dosaggio fluorimetrico del dsDNA per la PCR quantitativa. Nell'ambito dei meccanismi d'aterogenesi da elementi della dieta è stato fatto uno studio sull'effetto degli steroli alimentari su macrofagi da monociti che rientra nella collaborazione NIH-ISS ed è di grande attualità per la diffusione delle vasculopatie indotte dalla dieta. Risultati di grande interesse, riguardo allo studio delle farmaco- e radio-resistenza e delle alterazioni neoplastiche cellulari, sono venuti dall'uso del modello cellulare tridimensionale degli sferoidi di osteosarcoma. Prosegue lo studio dei meccanismi molecolari dell'assorbimento degli steroli i cui risultati preliminari sono stati oggetto di comunicazioni a congresso.

Fisiopatologia delle Malattie Renali e Patologie Correlate

L'attività 2005 del reparto di Fisiopatologia delle Malattie Renali e Patologie Correlate si è sviluppata nell'ambito di due progetti di ricerca principali. Il primo è stato dedicato allo studio degli effetti del DEHP - uno xenobiotico che si accumula nel sangue di pazienti uremici sottoposti a trattamento emodialitico con dispositivi in PVC - su leucociti polimorfonucleati isolati da sangue periferico di donatori sani. Lo studio ha dimostrato che il DEHP si ripartisce nelle membrane cellulari alterando la fluidità e la topografia dei domini lipidici più ordinati e interferendo con eventi fondamentali della trasduzione del segnale. Il secondo studio è stato dedicato ad investigare il grado, la qualità e l'andamento nel tempo dello stress ossidativo in pazienti uremici in trattamento sostitutivo della funzione renale al fine di verificare l'effetto di differenti strategie dialitiche e di valutarne eventuali associazioni con lo stato di salute cardiovascolare. I risultati finora ottenuti dimostrano che i pazienti, indipendentemente dalla strategia dialitica utilizzata, presentano un'alterazione del sistema non-enzimatico di difesa antiossidante che si accompagna ad un aumento dei livelli di stress ossidativo a carico di lipidi e proteine. I progetti sopra descritti sono stati svolti in collaborazione con le Università di Roma La Sapienza e Tor Vergata e the University of Illinois at Urbana-Champaign (USA).

DIPARTIMENTO FARMACO

La missione del Dipartimento del Farmaco, DDF, è centrata: 1) sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso dei medicinali e delle terapie disponibili; 2) sulla ricerca su nuovi farmaci e nuove terapie per le malattie che colpiscono l'uomo. Oltre a promuovere la ricerca nei settori più innovativi della farmacologia sperimentale, il DDF realizza e coordina iniziative orientate a potenziare la ricerca farmacologica e clinica di tipo pubblico nel nostro Paese, per favorirne l'integrazione, in funzione del comune obiettivo di curare e prevenire le malattie. Prioritario è chiaramente lo sviluppo delle collaborazioni con i centri di ricerca nazionali e internazionali più attivi e qualificati.

Le attività di consulenza di natura prettamente tecnico-scientifica sono generalmente svolte su mandato del Ministero della Salute, dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti il Dipartimento del Farmaco esegue la valutazione dei dossier regolativi per quanto attiene qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e alle norme di mutuo riconoscimento. Il Dipartimento svolge anche una consistente attività di consulenza tecnico-scientifica altamente qualificata per l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA, Londra). Il Direttore del Dipartimento è stato infatti nominato membro di due importanti Gruppi di lavoro dell'Agenzia stessa e precisamente: lo Scientific Advisory Group for HIV/Viral Diseases (SAG) e inoltre come membro dello Scientific Advice Working Party (SAWP) che ha il ruolo rilevante di fornire supporto scientifico, in particolare per lo sviluppo di nuovi farmaci e terapie. Altri esperti del Dipartimento partecipano ad ulteriori gruppi di lavoro tecnici dell'EMA e precisamente al Pharmacovigilance Working Party, l'Efficacy Working Party, il Safety Working Party. Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il DDF - in collaborazione con Istituzioni Pubbliche nazionali e internazionali - sviluppa programmi per la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici, anche come Laboratorio Ufficiale di Controllo per la qualità dei Medicinali (OMCL-EDQM). Il DDF è responsabile del monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con prodotti di nuova istituzione, ed è attivo nel settore della farmacovigilanza e della farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio. Queste ultime attività comprendono gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazioni avverse e quelli ispettivi sull'osservanza delle norme di buona pratica di laboratorio (GLP) e di fabbricazione (GMP). Il DDF svolge anche attività di consulenza su richiesta dall'Autorità Giudiziaria.

Tutte le attività di controllo del Dipartimento sono svolte sotto Sistema di Assicurazione di Qualità.

Altre attività istituzionali del DDF includono 1) il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana che, in quanto Ente deputato alla definizione degli standard di qualità dei prodotti medicinali e delle sostanze usate nella loro fabbricazione, è anche punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; 2) l'Osservatorio su Fumo, Alcool e Droga il Dipartimento si propone l'attività di rilevazione e informazione dei cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze e educarli sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili.

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

Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani di intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei paesi del sud del mondo (Organizzazione Mondiale della Sanità, UNAIDS, Global Fund)

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

Questa attività viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, università, aziende sanitarie e ospedali, società scientifiche, enti di ricerca pubblici e privati) e internazionali in modo da creare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali l'Istituto potrà fornire servizi di supporto e coordinamento. Per incrementare la ricerca clinica nazionale pubblica il DDF si propone di potenziare la ricerca clinico-farmacologica in Italia fin dalle fasi precoci di sviluppo di una nuova molecola e di sviluppare piani di ricerca autonomi, non condizionati da logiche esclusivamente di mercato.

L'attività di ricerca del Dipartimento del Farmaco è principalmente orientata verso le seguenti aree cliniche: tumori; malattie cardiovascolari e dismetaboliche; malattie neurodegenerative e psichiatriche; patologie del sistema immunitario; Aids e malattie di origine virale.

Le aree prioritarie di intervento, all'interno delle aree cliniche, includono la salute del bambino, della donna e dell'anziano; la farmacogenomica e la farmacogenetica; la farmacoresistenza; l'aging e fattori di longevità; la farmacodipendenza, tossicodipendenza, sostanze d'abuso; lo sviluppo di farmaci innovativi e di bioterapie.

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

Resoconto 2005:

Nel 2005 sono state meglio delineate le priorità di intervento del Dipartimento, e le aree clinico terapeutiche sulle quali investire le grandi competenze e capacità del personale scientifico, tecnico e amministrativo:

- Salute del Bambino, della Donna e dell'Anziano
 - Malattie cardiovascolari e dismetaboliche
 - Malattie neurodegenerative e psichiatriche
 - Patologie del Sistema immunitario
 - Tumori
 - Aids e malattie di origine virale
- con particolare riguardo alle seguenti aree di ricerca e intervento:
- Farmacologia molecolare, Farmacogenomica
 - Farmacogenetica, Farmacoresistenza
 - Aging e fattori di longevità
 - Farmacodipendenza, Tossicodipendenza, Sostanze d'abuso
 - Chimica Farmaceutica, sintesi di nuovi farmaci
 - Medicina complementare e tradizionale
 - Qualità dei Farmaci

— Farmacosorveglianza

Per quanto riguarda l'attività di ricerca, il Dipartimento, di concerto con i Direttori di Reparto e con tutto il personale, ha investito risorse e capacità nei seguenti specifici argomenti:

Tumori:

- Meccanismi di farmacoresistenza, in particolare quelli che rendono le cellule tumorali non più suscettibili al trattamento chemioterapico e quelli che inducono resistenza negli agenti infettivi.
- Produzione di anticorpi monoclonali umani per la diagnosi e terapia dei tumori.
- Studi sull'attività cannibalica dei tumori umani. Possibile ruolo nell'evasione tumorale e approcci terapeutici innovativi.

Malattie Neurodegenerative:

- Possibilità di modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi,
- Patogenesi, modelli sperimentali e nuovi approcci farmacologici nelle Malattie Neurodegenerative: SLA, Alzheimer, Parkinson.

Malattie Cardiovascolari:

- Trattamento e prevenzione farmacologica delle patologie cardiovascolari e della degenerazione miocardica
- Valutazione a lungo termine dell'impatto clinico della prevenzione secondaria cardiovascolare
- Strategie terapeutiche sperimentali delle patologie cardiovascolari attraverso la costruzione e lo studio di ceppi di topi geneticamente modificati.

Psichiatria e psicofarmacologia:

- Efficacia e sicurezza dei farmaci per il trattamento dei disturbi cognitivi e del comportamento

Invecchiamento:

- Fattori cellulari di longevità, farmacologia del differenziamento cellulare
- Ruolo delle alterazioni redox nei meccanismi di invecchiamento e degenerazione cellulare: studi in vitro ed ex vivo in pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva

HIV/AIDS e malattie da virus:

- Nuovi farmaci e nuove strategie di trattamento antiretrovirale dell'adulto e del bambino e in Gravidanza
- Progetto di ricerca sull'interruzione della trasmissione materno-fetale di HIV in paesi in via di sviluppo.
- Efficacia e sicurezza della terapia antiretrovirale in paesi con risorse limitate.
- Nuovi bersagli antiretrovirali: gli inibitori dell'integrasi
- Nuove strategie terapeutiche e farmaci eziologici contro le epatiti virali

Sistema Immunitario:

- Effetto immunomodulante di proteine virali e farmaci antiretrovirali.
- Studio delle alterazioni indicative di immunotossicità farmacologica.

Tossicodipendenza e Doping:

- Studi e ricerche sulle nuove sostanze d'abuso.
- Studi e ricerche sulle nuove sostanze nel doping
- Meccanismi alla base della tolleranza e della dipendenza dei farmaci psicotropi

Salute della Donna e del Bambino:

- Studio delle basi perinatali di patologie croniche dell'adulto
- Modelli sperimentali per lo studio degli effetti avversi sul sistema riproduttivo di farmaci somministrati durante lo sviluppo.

- Farmacologia per la salute della donna: studio dei meccanismi alla base dell'influenza del genere (gender differences) sulla reattività vascolare

Farmacologia Generale:

- 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
- il controllo del dolore acuto e cronico nuovi approcci farmacologici
- Potenziale impiego di tossine batteriche in terapia.
- Nuovi approcci per la valutazione preclinica dei farmaci: modelli sperimentali per la definizione del potenziale effetto in clinica dei farmaci

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

- La partnership internazionale con il National Institute of Health (NIH) degli Stati Uniti, per ricerche nel campo delle terapie oncologiche, cardiovascolari, anti-infettive e neurodegenerative.
- Il Network Europeo per la ricerca clinica HIV (NEAT) - Coordinamento europeo
- Il Network Europeo per la ricerca oncologica (EUROCAN)
- Il Progetto Salute della Donna e Gender Medicine (Co-finanziato 1% MinSan)
- Il Progetto sullo studio dei determinanti genetici e molecolari della relazione tra invecchiamento e patologie cardiovascolari (Co-finanziato MinSan)
- Il programma di Solidarietà con i Paesi in Via di Sviluppo (Esther)

Per quanto riguarda le attività istituzionali di controllo e consulenza, la Direzione del Dipartimento ha rinforzato la partnership con l'Agenzia Italiana del Farmaco e insieme ad altre Istituzioni Pubbliche, nazionali e internazionali, ha portato avanti programmi dedicati alla valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali e quelli derivati dalle piante medicinali, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici. In particolare, si segnala il programma sperimentale per la verifica della qualità dei medicinali e combattere la contraffazione e il programma sulla qualità dei medicinali generici: valutazione dell'effettiva similarità tra prodotti generici e corrispondenti prodotti originatori.

Attraverso l'impegno nella Commissione per i farmaci di nuova istituzione (ex Comma C) il Direttore del Dipartimento ha rafforzato la promozione e il monitoraggio della sperimentazione clinica di fase I in Italia.

Le attività di farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio sono state portate avanti, di concerto con l'Agenzia Italiana del Farmaco, attraverso il monitoraggio attivo dell'impiego di nuovi farmaci e il coordinamento di Registri Nazionali. Il Dipartimento ha infine svolto una consistente attività di consulenza tecnico-scientifica altamente qualificata per l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA, Londra) e ha portato avanti altre importanti attività istituzionali che includono il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana e l'Osservatorio su Fumo, Alcool e Droga.

Altre attività

Nell'anno 2005 il Dipartimento del Farmaco ha organizzato convegni e workshop su temi strategici di sanità pubblica. Si è nuovamente posta l'attenzione sui temi della Prevenzione al Tabagismo e Tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping, attraverso l'organizzazione di due importanti Convegni Nazionali.

Si è discusso di Trial clinici in psicofarmacologia, focalizzando l'attenzione sugli aspetti metodologici e normativi.

In collaborazione con il Dipartimento MIPI, sono stati organizzati due Workshop.

Nel primo, si è parlato di tossine batteriche, di infezioni batteriche e di bioterrorismo; nel secondo, si sono invece affrontate, a 30 anni dalla loro scoperta, le realtà applicative, le

prospettive terapeutiche e le problematiche tecnologiche degli anticorpi monoclonali e sono stati affrontati gli aspetti regolatori e normativi collegati al loro sviluppo clinico. All'interno di un programma di collaborazione tra ISS, Cancer Information Service (CIS), National Cancer Institute (NCI) e Associazione Italiana Malati di Cancro (AIMAC), è stato organizzato un Workshop sui "Trattamenti non convenzionali per i malati di cancro", con l'obiettivo di fare chiarezza su queste tematiche, fornendo informazioni adeguate e ben documentate, anche da un punto di vista scientifico, sia ai pazienti oncologici che alle loro famiglie. È stato anche organizzato un Workshop nel quale ci si è occupati di Qualità della vita del paziente, come outcome necessario per una migliore valutazione di strategie terapeutiche in ambito sperimentale e nella pratica clinica. Alcune delle tematiche trattate nei corsi di formazione svolti nel corso del 2005, hanno riguardato prevalentemente la Tossicodipendenza. Ci si è occupati, infatti di percorsi formativi farmaco-tossicologici e di counselling integrato vis à vis rivolti ad operatori del privato sociale (comunità terapeutiche) e di servizi pubblici (SerT), impegnati nel settore delle tossicodipendenze. Altri temi trattati riguardano il tabagismo (counselling e prevenzione), la Diagnostica nel nuovo codice della strada e la tutela della salute e promozione di comportamenti consapevoli nei luoghi di aggregazione giovanile.

DIPARTIMENTO MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE ED IMMUNOMEDIATE

Il Dipartimento ha la missione di combattere le malattie infettive e parassitarie da qualunque agente provocate, naturalmente od intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario. Per fare ciò il Dipartimento è organizzato in 14 Reparti, 1 Gruppo di lavoro, Servizi e Segreterie che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, e finanziati dall'ISS stesso ma soprattutto da Istituzioni extra-murali, sono messi a disposizione dell'Istituzione, del Ministero della Salute e delle altre Autorità Sanitarie Nazionali e Internazionali affinché la lotta alle malattie infettive e parassitarie, alle allergie e ai fenomeni autoimmunitari sia sempre più qualificata e impostata sui rigorosi criteri della evidence-based medicine e dei progressi nella ricerca biomedica. Integrali e conseguenziali alle attività di ricerca sono le attività di controllo, diagnosi, consulenza e pareri, con particolare riferimento ai controlli di Stato dei vaccini batterici e virali, nonché le attività di sorveglianza e i servizi diagnostici che si avvalgono di Centri di Riferimento Nazionali, Sopranazionali e Internazionali (in particolare dell'Organizzazione Mondiale della Sanità) per la lotta alle malattie infettive.

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

Resoconto 2005:

Il Dipartimento ha svolto nel 2005 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, anti-tubercolare, anti-Candida e contro il virus del papilloma.
- 2) gli studi di patogenesi delle malattie batteriche, virali, micotiche e parassitarie con la scoperta di vari fattori di virulenza nelle singole patologie, la risposta immunitaria ad esse collegata 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 e l'uso dei probiotici;
- 4) la generazione di banche dati di rilievo nazionale quale, ad esempio, la banca dati dei batteri antibiotico-resistenti, con la determinazione dei vari meccanismi genetici alla base di questo fenomeno, e delle patologie batteriche gravi in Italia;
- 5) le attività di controllo e consulenza nel settore dei vaccini batterici e virali nonché delle immunoglobuline e di altri prodotti del sangue; 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 l'OMS, mentre per le immunoglobuline più i fattori della coagulazione del sangue più di 480;

- 6) 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;
- 7) le potenziali emergenze naturali tipo la pandemia influenzale 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 terapeutici e una intensa e continua consulenza per le organizzazioni nazionali e internazionali oltre alla partecipazione con successo ai controlli di qualità internazionale;
- 8) lo studio delle prevalenze e incidenze delle malattie virali e batteriche, con particolare riguardo all'HIV e a quelle sessualmente trasmesse, anche attraverso l'applicazione di avanzate tecnologie bioinformatiche.

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.

DIPARTIMENTO SANITÀ ALIMENTARE E ANIMALE

Il Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale (SAAN) 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. Le attività di ricerca, la consulenza e il sostegno tecnico-scientifico svolti dal SAAN trattano principalmente problematiche che possono mettere a rischio la sicurezza degli alimenti di origine animale e dei mangimi. In particolare:

- 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 consumo (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 relative ad eventuali azioni ritenute necessarie in situazioni di emergenza alimentare.

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, 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 Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali;

- opera quale Organismo di Riconoscimento dei Laboratori di analisi dei prodotti alimentari;
- opera quale Registro nazionale della Celiaca.

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

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 per i residui (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;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali.

Resoconto 2005:

Nel corso del 2005 il Dipartimento ha svolto attività di ricerca, controllo, consulenza e intervento che hanno interessato i settori di sotto descritti e che saranno proseguite e ampliate nell'anno 2006.

Nell'ambito della Sanità pubblica veterinaria, sono state condotte ricerche sulla patogenesi e la risposta immunitaria di malattie infettive degli animali oggetto di profilassi di Stato, quali la Brucellosi e il Carbonchio. Sono stati inoltre condotti studi diagnostico-epidemiologici sull'influenza aviaria e sulle infezioni da coronavirus negli animali.

Nel campo delle zoonosi trasmesse da alimenti sono stati condotti studi sui fattori di virulenza di *E. coli* (il sierotipo O157 e altri sierotipi 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 proseguite le attività di sorveglianza sulle zoonosi trasmesse da alimenti e sull'antibioticoresistenza in batteri di origine animale.

Nel campo delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) è stato condotto un vasto programma di studio dei fattori genetici, patogenetici e biochimici responsabili della sensibilità/resistenza alle TSE e sono state indagate le basi molecolari della variabilità dei ceppi di prioni e della barriera di trasmissione interspecifica. Le attività di controllo e parere hanno riguardato i farmaci veterinari, con particolare riferimento ai presidi immunologici, alla diagnosi di laboratorio di malattie infettive degli animali, alla revisione di analisi per presenza di microrganismi patogeni nei prodotti per l'alimentazione animale.

Oltre a studi volti alla tutela del benessere degli animali da esperimento, è stato avviato un progetto avente l'obiettivo di sviluppare strategie volte alla riduzione dell'utilizzo di animali di laboratorio.

Nel campo della Sicurezza alimentare sono state condotte ricerche volte a indagare la sicurezza degli alimenti, sia in termini chimici che biologici, e garantire la salute umana e animale dal rischio correlato alla presenza di residui o contaminanti negli alimenti. In particolare, 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, l'analisi del rischio da sostanze a potenziale attività endocrina, la sorveglianza delle zoonosi trasmesse da alimenti, la qualità alimentare e le patologie umane di origine alimentare. 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.

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 nello sviluppo di sistemi tesi a garantire l'affidabilità dei dati analitici nel controllo dei medicinali veterinari e dei residui e contaminanti nella filiera alimentare.

È stato inoltre avviato, nell'ambito del VI programma quadro dell'EU, il progetto SafeFoodEra con l'obiettivo di coordinare i programmi di ricerca nazionali sulla sicurezza alimentare, e creare una piattaforma europea per la protezione dei consumatori contro i rischi da alimenti. Continua l'attività di messa a punto dei processi microbiologici innovativi basati su probiotici per il miglioramento delle produzioni alimentari e per l'aumento dell'ecocompatibilità dei processi biotecnologici, e l'utilizzo di nanotecnologie applicate per identificare la presenza di patogeni in matrici biologiche e per individuare formulazioni antigeniche innovative.

Fra le patologie umane correlate all'alimentazione o ad altri fattori alimentari l'attività di ricerca ha riguardato la malattia celiaca e altre patologie autoimmuni, la patologia aterosclerotica e la patologia ischemia del miocardio. Importanti studi sono stati effettuati sul ruolo della restrizione calorica della dieta e le attività fisiche per la prevenzione dell'obesità e le patologie correlate.

È stato attivato un servizio di valutazione esterna di qualità (VEQ) per la determinazione di elementi in traccia in fluidi biologici di origine umana o animale. In particolare, sono stati eseguiti quattro esercizi di VEQ per il dosaggio di Pb e Cd nel sangue, Al, Cu, Zn e Se nel siero, As, Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Pb e Ti nelle urine.

DIPARTIMENTO TECNOLOGIE E SALUTE

Studio, sviluppo, ottimizzazione, applicazione e valutazione, considerando gli esiti e i rischi, di tecnologie e metodi per:

- La radioterapia e la diagnosi precoce per i tumori e i processi biologici coinvolti, indagini a livello cellulare molecolare, metodi e tecniche avanzate di misura e di dosimetria.
- Indagini a carattere ultrastrutturale su patogeni e il meccanismo di farmaci, per terapie antitumorali innovative, relativi meccanismi di azione e fenomeni di polifarmacoresistenza, 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 2005:

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.