

Gli studi effettuati su modelli animali hanno permesso di dimostrare che i mediatori dell'infiammazione e dello *stress* ossidativo sono coinvolti nelle fasi avanzate della patogenesi. Abbiamo identificato una serie di proteine che si associano alla PrPTSE che copurificano con l'infettività.

- Basi molecolari di amiloidogenesi della PrPTSE.

Il lavoro svolto ha consentito di dimostrare che in pazienti eterozigoti per la mutazione R208H della PrP entrambi gli allotipi della proteina sono in grado di trasformarsi e precipitare sotto forma di amiloide.

- Identificazione e caratterizzazione di ceppi circolanti in Italia di TSE umani e animali.
- Meccanismo di trasporto dell'agente infettivo dalla periferia al SNC.
Abbiamo studiato i meccanismi di trasporto all'interno del nervo sciatico e abbiamo dimostrato che il movimento dell'agente avviene mediante trasporto assonale retrogrado rapido.
- Sviluppo di nuove metodiche diagnostiche e di amplificazione della PrP *in vitro*.
Si è dimostrato che l'amplificazione della PrPTSE può essere applicato anche alle TSE umane.
- Sviluppo di nuove tecniche per inattivare i prioni.

Abbiamo valutato il rischio di trasmettere la BSE all'uomo attraverso il consumo di pesci alimentati con mangimi infetti da BSE. Abbiamo in corso una collaborazione per la misura della dose infettiva minima di BSE in grado di infettare i primati per via orale. Abbiamo messo a punto un nuovo sistema per la validazione dei metodi di rimozione dei prioni dai plasma-derivati.

- *Malattia di Alzheimer (MA) e altre demenze.*

Lo studio condotto sui pazienti affetti dalla MA è proseguito con l'analisi genetica dei possibili fattori di suscettibilità a livello di alcuni -secretasi. Si è proseguito nell'analisi di geni coinvolti nel complesso di alcuni geni che codificano domini di legame per l'APP, alla ricerca di forme alleliche associabili con il fenotipo della MA. È stata studiata l'espressione di alcuni geni di interesse, nel modello transgenico murino SOD1 (G93A), per lo studio della Sclerosi Laterale Amiotrofica.

- *Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso centrale.*

Studi in modelli sperimentali e tessuto cerebrale umano autoptico dei meccanismi patogenetici implicati nel processo neuroinfiammatorio e neurodegenerativo nella sclerosi multipla, con particolare attenzione al coinvolgimento di mediatori solubili e di strutture simil-linfoidi nel mantenimento della risposta umorale intratecale. Sviluppo di nuove terapie immunomodulatorie in modelli preclinici di sclerosi multipla. Definizione dei meccanismi molecolari che sottendono ai processi di demielinizzazione e rimielinizzazione. Caratterizzazione biochimica e funzionale di una proteina astrocitaria implicata nella leucoencefalopatia megalencefalica.

- *Sorveglianza della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate.*

Sono state raccolte 236 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 236 segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi con sospetto clinico per un'iniziale inquadramento diagnostico secondo i criteri di definizione di caso stabiliti dall'Unione Europea; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno inoltre aggiornato questi casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate. Sono stati elaborati sei pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per il

risarcimento previsto per i casi di variante MCJ previsto dal DM del 12 marzo 2003, GU n. 75 31/03/2003.

Reparto Terapia genica e cellulare

L'attività del Reparto nell'anno 2005 ha riguardato:

- *Caratterizzazione dei meccanismi di controllo della proliferazione cellulare e della "self-replicazione" in cellule staminali, progenitori e precursori emopoietici.*
 - Gli studi hanno permesso di caratterizzare le condizioni di espansione per cellule umane primarie eritroidi *in vitro* chiarendo la necessità di glucorticoidi ed estrogeni simultaneamente per ottenere la stimolazione del *pathway* per l'eritropoiesi da *stress* e quindi l'amplificazione sincronizzata *in vitro* di una popolazione di eritroblasti.
 - Abbiamo caratterizzato il ruolo delle varie isoforme delle PLC della PI3K e delle STAT nel *pathway* del segnale trasmesso dal recettore dell'eritropoietina in eritroblasti umani primari. Durante il passaggio da eritroblasti basofili ad ortocromatici è stato possibile registrare la presenza di STAT-1 solo nello stadio di basofilo, mentre i livelli di STAT-5 rimangono costanti durante tutto il periodo. I livelli di STAT3 viceversa diminuiscono costantemente fino a scomparire dopo 96 ore *in vitro*. Abbiamo inoltre registrato la presenza di una regolazione dinamica delle PLC (beta1, beta3, and gamma1) durante la differenziazione eritroide.
 - Estensione a nuovi composti inibitori delle Istonedeacetilasi (HDAC) della valutazione dell'attività sulla riattivazione della trascrizione dei geni globinici in cellule eritroidi primarie da soggetti normali e da pazienti con beta- Talassemia e caratterizzazione della specificità di espressione delle HDAC nella linea differenziativa eritroide.
 - Abbiamo analizzato l'effetto del numero di divisioni cellulari sulla regolazione di un vettore contenente il micro LCR e i geni gamma e beta globina umani inserito stabilmente nel genoma di una linea cellulare murina (GM979). Il progressivo invecchiamento porta allo *switch* della trascrizione da una preminenza del gene gamma a quello del beta riepilogando lo *switch* neonatale umano. Anche la risposta agli induttori dell'emoglobina fetale cambia in cellule "giovani" rispetto a quelle tenute per lungo tempo in coltura suggerendo la presenza di meccanismi regolatori direttamente sui promotori dei geni globinici umani.
- *Citofluorimetria e isolamento di popolazioni rare.*

Le competenze di citofluorimetria sviluppate in seno al reparto e la presenza di un Cell Sorter con altissime prestazioni tecniche hanno consentito di coadiuvare e sviluppare il lavoro di ricerca di numerosi gruppi, sia afferenti al nostro dipartimento che esterni ad esso. Abbiamo comparato due popolazioni bipotenti (megariocitari / eritroidi) di progenitori emopoietici (MEP) e (PEM) identificati sulle basi del fenotipo lin(neg)c-kit(pos)Sca-1(neg)CD16/CD32(*low*)CD34(*low*) and TER119(pos)4A5(pos) or 2D5(pos), rispettivamente, in animali a riposo o sottoposti a *stress* eritropoietico. I nostri risultati suggeriscono che le due popolazioni MEP e PEM rappresentano due popolazioni distinte che possono trovarsi in una relazione *upstream-downstream* durante *stress* emopoietico. Inoltre, la loro risposta allo *stress* sembra essere mediata da meccanismi di regolazione diversi.
- *Caratterizzazione di una linea cellulare a morfologia megacariocitaria*

Abbiamo caratterizzato una linea cellulare murina derivata da un clone IL-3 dipendente e selezionata per la crescita in trombopoietina. La nuova linea 32DTpo dipende dalla trombopoietina per la proliferazione e ha una morfologia identica a cellule megacariocitarie con numero di cromosomi pari a multipli del numero normale. Le cellule esprimono *marker* specifici dei megacariociti FACS (CD41, CD61 e 2D5) per FACS e (*acetyl cholinesterase E and platelet factor 4*) per RT-PCR. L'analisi per *microarray* dei geni espressi ha identificato la presenza di *urokinase plasminogen activator surface receptor* (CD87 o uPAR), *plasminogen activator inhibitor* e di *coagulation factor II (thrombin) receptor* (Cf2r).

- *Studio del ruolo di GATA-1 nella regolazione del differenziamento e nella scelta della linea da parte di progenitori emopoietici*

Gli studi svolti hanno permesso di dimostrare che lo sviluppo di mielofibrosi nei topi GATA-1low di implicare il livello di espressione del fattore di trascrizione nucleare GATA-1:

- nella regolazione della proliferazione cellulare di cellule primarie emopoietiche;
- nello sviluppo di mielofibrosi in un modello transgenico murino legandolo al modello alternativo del topo TPO high in una relazione upstream-downstream dello stesso *pathway*;
- nella regolazione della proliferazione di cellule eritroidi, megacariocitarie e dei mastociti.

Variegazione del fenotipo indotto dalla mutazione GATA-1low. La trasposizione della mutazione GATA-1low nel *background* genetico C57bl o DBA2 ha permesso di evidenziare la presenza di "*Quantitative Trait Loci*, QTL" che influenzano lo sviluppo della mielofibrosi precedentemente descritta. Nel C57bl la mutazione non era più trasmessa in modo Mendeliano ma dava origine già nella prima generazione ad una malattia aggressiva con fibrosi e osteosclerosi massiva. Viceversa nel DBA2, sebbene gli animali fossero profondamente anemici, si aveva una fibrosi e osteosclerosi limitata con un fenotipo molto meno aggressivo, sviluppato solo molto tardivamente (>20mesi).

- *Studio dei meccanismi di controllo, da parte della proteina Nef di HIV-1, dell'attività della NADPH ossidasi, un enzima chiave nella sorveglianza immunologica delle cellule fagocitarie.*

I risultati dimostrano che Nef è in grado di inibire l'attività dell'enzima NADPH ossidasi e suggeriscono fortemente che fattori solubili, in particolare l'interleukina-10, potrebbero mediare tale inibizione.

- *Studi di caratterizzazione di cellule dendritiche generate da monociti umani in presenza di IFN-alfa (IFN-DC).*

L'attività è stata principalmente dedicata alla conferma di risultati precedenti sulla valutazione dell'efficienza delle IFN-DC nella presentazione e "*cross-presentazione*" di antigeni tumore-associati a linfociti T autologhi o HLA-compatibili. Risultati preliminari indicano che IFN-DC "*caricate*" con un lisato: a) di cellule tumorali di carcinoma del colon-retto (CRC) sono in grado di espandere efficientemente linfociti T CD4+ specifici per l'antigene COA-1 associato al CRC, a partire da PBMC autologhi; b) di cellule linfoblastoidi (LCL) stimolano l'attività citotossica di un clone di linfociti T CD8+ specifico per un epitopo sub-dominante dell'antigene LMP-2 di EBV espresso dalle LCL (manoscritto in preparazione). Sono stati inoltre condotti studi di valutazione comparativa degli effetti di diversi agenti maturativi di grado clinico sulle IFN-DC, allo scopo di identificare l'agente o *cocktail* maturativo "ottimale", principalmente sulla base dei

risultati di esperimenti di “*priming*” *in vitro* della risposta di linfociti T CD8+ autologhi contro antigeni melanoma-associati.

- *Generazione di un ceppo di topi 129 “wild-type” (129 wt) o “knock-out” (KO) per il recettore di IFN di tipo I (129 IFNARIKO) entrambi transgenici per l’oncogene di ratto Her-2/neu.*

Una colonia di topi con *background* genetico omogeneo è stata ottenuta dopo dieci incroci successivi tra topi Balb/C transgenici per l’oncogene Her2/neu, e topi 129Sv “*wild type*” o KO per la risposta all’IFN di tipo I. Nei topi femmina delle ultime generazioni recanti entrambe le modificazioni genetiche, la cinetica dell’insorgenza dei tumori mammari è in corso di monitoraggio, e verrà confrontata con quella osservata nei topi recanti il solo oncogene Her2/neu. Tale analisi permetterà di valutare il possibile ruolo dell’IFN-I endogeno nello sviluppo dei tumori mammari spontanei.

- *Valutazione di un gammaherpesvirus murino (MHV-68) ricombinante per IFN-alfa come vaccino in grado di proteggere contro l’infezione latente a lungo termine stabilita dal virus MHV-68 “wild type”.*

I risultati definitivi di tali studi hanno indicato che: a) il virus ricombinante MHV-68-mIFNalfa1 è fortemente attenuato *in vivo* e che tale attenuazione non è causata dall’effetto antivirale esercitato dall’IFN-alfa sulle cellule bersaglio, bensì alla stimolazione di una potente risposta immune antivirale da parte della citochina prodotta durante l’infezione (manoscritto in preparazione); b) la vaccinazione con il virus ricombinante MHV-68-mIFNalfa1 protegge i topi dalla successiva infezione acuta con il virus MHV-68 “*wild type*” e dalle associate manifestazioni immunopatologiche. Inoltre, tale vaccinazione protegge una notevole percentuale di topi dall’infezione latente a lungo termine.

DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE

Il Dipartimento svolge attività di ricerca in ematologia e oncologia, e in alcune aree delle malattie renali e cardiovascolari, delle neuroscienze e delle malattie genetiche. Diversi progetti di ricerca sono focalizzati sulle cellule staminali post-natali purificate e sui meccanismi molecolari, biochimici e cellulari che controllano la loro proliferazione e differenziazione. In particolare, la ricerca è focalizzata sulle cellule staminali ematopoietiche e neurali, con lo studio di modelli preclinici di trapianto di cellule staminali a scopo terapeutico nelle malattie degenerative cardiovascolari. Sono anche attivamente studiati i meccanismi oncogenici nei tumori solidi e nelle leucemie, sia a livello fenotipico che molecolare e funzionale. Altri progetti vertono sui meccanismi molecolari nelle malattie genetiche (emoglobinopatie e malattie lisosomiali), lo *switch* dell'emoglobina, le basi molecolari dell'arteriosclerosi, le ricerche in medicina trasfusionale e in medicina di laboratorio, lo studio dei *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 attività 2005

Reparto 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.

Reparto Biotecnologie 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.

Reparto 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 ed 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.

Reparto 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 a 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*.

Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche

Nel 2005 il Reparto ha ulteriormente sviluppato la propria ricerca sulla fisiopatologia delle malattie genetiche ed 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.

Reparto 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).

Reparto Lipidi ed arteriosclerosi

Il Reparto di Lipidi ed 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.

Reparto 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.

Reparto Oncologia medica

Nel 2005 l'attività scientifica del reparto è stata indirizzata verso vari filoni di ricerca, così riassunti: 1) attivazione dello studio clinico controllato di fase III basato sul test dell'*extreme drug resistance* in pazienti affette da carcinoma ovarico; 2) studio della sensibilità dei blasti di leucemie acute mieloidi alla proteina di fusione costituita da interleuchina-3 umana e dalla tossina difterica; 3) analisi del ruolo e dei meccanismi molecolari attraverso i quali il fattore trascrizionale Ets-1 modula il differenziamento eritroide e megacariocitario; 4) ruolo del fattore di trascrizione PLZF nel controllo dell'espressione del recettore della fibronectina VLA-4 in cellule emopoietiche normali e leucemiche; 5) studio dell'effetto del triossido d'arsenico sull'ematopoiesi normale; 6) studio della sensibilità dei blasti leucemici e delle cellule primarie di carcinoma ovarico al ligando di morte cellulare TRAIL; 7) analisi dei trascritti del gene della ferroportina in cellule eritroidi umane; 8) analisi della localizzazione subcellulare, del *signaling* e della funzione del recettore 2 della transferrina.

Reparto 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.

Descrizione dei reparti

Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica

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

- lo studio dei fattori genetici, molecolari e biochimici che sono alla base di talune anemie ereditarie (es. carenza di G6PD);

- l'individuazione di parametri diagnostici e l'elaborazione di protocolli diagnostici e di monitoraggio clinico;
- la partecipazione ad azioni europee per la definizione di standard di qualità in medicina di laboratorio;
- l'organizzazione di programmi di valutazione esterna di qualità,
- l'attività come laboratorio di riferimento in settori specialistici nell'ambito di reti internazionali;
- la certificazione di materiali di riferimento e di controllo.

Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche

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

Reparto Cellule staminali ed endotelio

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

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

Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

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

Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche

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

Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate

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

Reparto Lipidi ed arteriosclerosi

Il reparto svolge attività di studio e consulenza nel settore delle malattie genetiche e degenerative caratterizzate da alterazioni della omeostasi e del trasporto intercellulare dei lipidi.

In particolare:

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

Pareri per autorizzazione in deroga agli art. 8 e 9 del DL.vo del 27/01/1992 in relazione a ricerche sulle alterazioni patologiche del metabolismo lipidico a livello cellulare e circolatorio.

Reparto Metodologie trasfusionali

Un aspetto rilevante dell'attività del Dipartimento riguarderà le metodologie trasfusionali, attraverso ricerche innovative nei settori della sicurezza e autosufficienza del sangue, la promozione dello sviluppo tecnologico, la definizione e l'attivazione di un sistema di emovigilanza nazionale (articolato a livello locale e regionale), il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti (coordinamento interregionale, emanazione di linee-guida, attività di formazione), l'implementazione di un sistema di garanzia di qualità nei servizi trasfusionali (attività di formazione).

Reparto Oncologia medica

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

esempio, tirosinchinasi di recettori di fattori di crescita). Queste indagini di farmacogenomica verranno condotte dapprima *in vitro* e quindi in modelli preclinici *in vivo*.

Reparto Oncologia molecolare

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

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

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

DIPARTIMENTO DEL FARMACO

La missione del Dipartimento del Farmaco, 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* registrativi 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*, 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 farmacosorveglianza 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, Alcol 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 (WHO, 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 attività 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
 - 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% MinSal)
- Il Progetto sullo studio dei determinanti genetici e molecolari della relazione tra invecchiamento e patologie cardiovascolari (Co-finanziato MinSal)
- 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 (EMEA, Londra) e ha portato avanti altre importanti attività istituzionali che includono il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana e l'Osservatorio su Fumo, Alcol 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.