

- ricerca di correlazioni tra il carico corporeo di contaminanti (es. *endocrine disrupters*) e patologie specifiche nell'essere umano;
- individuazione delle specie chimiche attive;
- analisi/valutazione dell'impatto ambientale, dell'esposizione umana, e del rischio tossicologico associati alla presenza di PTS/POP; criteri di gestione/riduzione del rischio;
- caratterizzazione chimica e tossicologica delle emissioni autoveicolari e valutazione del loro contributo all'esposizione della popolazione.

Reparto Epidemiologia ambientale

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

Reparto Epidemiologia molecolare

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

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

Reparto Esposizione e rischio da materiali

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

Reparto Igiene dell'aria

Il Reparto svolge le seguenti attività:

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

Reparto Igiene delle acque interne

Il reparto cura le seguenti attività:

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

Reparto Igiene degli ambienti di vita

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio e valutazione dell'esposizione a inquinanti di evidente impatto sulla salute umana prodotti nell'ambito di attività lavorative, domestiche e di altre attività svolte negli ambienti di vita;
- caratterizzazione delle fonti emissive dovute ai diversi processi di combustione e ai processi evaporativi e loro interazione con la qualità dell'aria *indoor*;

- studio del ruolo delle caratteristiche microclimatiche *indoor* in relazione al benessere e all'esposizione della popolazione ad agenti inquinanti;
- definizione e controllo delle sorgenti di rischio chimico;
- studio e valutazione dell'esposizione a microinquinanti chimici di alcune categorie di lavoratori in ambito urbano;
- interventi per la valutazione dell'esposizione chimica del personale ISS nell'ambito dell'attività lavorativa e professionale;
- collaborazione con altri enti per l'applicazione di normative per il miglioramento della qualità dell'aria *indoor*;
- messa a punto di metodologie di campionamento e di tecniche di indagine analitica per la caratterizzazione di inquinanti anche in traccia;
- studio e messa a punto di metodi matematici e statistici di tipo previsionale.

Reparto Meccanismi di tossicità

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e valutazione degli aspetti bio-tossicologici associati alla esposizione a sostanze chimiche naturali e di sintesi, attraverso l'individuazione dei loro effetti avversi a breve e lungo termine e del loro meccanismo di azione;
- studio dei processi di assorbimento, biotrasformazione e tossicocinetica;
- individuazione di biomarcatori di esposizione, effetto e suscettibilità;
- studio degli effetti combinati e delle interazioni tra sostanze chimiche e con agenti fisici in esposizioni multiple;
- sviluppo di metodologie *in vitro* applicabili come metodi alternativi a studi meccanicistici e loro introduzione in ambito regolatorio;
- identificazione di gruppi di popolazione a rischio per patologie ad eziologia ambientale per caratteristiche genetiche e/o acquisite, utilizzando modelli sperimentali avanzati e tecniche analitiche e di biologia molecolare ad alta specificità e sensibilità;
- valutazioni e pareri nel settore del rischio tossicologico.

Reparto Qualità ambientale ed ittiocoltura

Il Reparto cura le seguenti attività:

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

Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione

Il Reparto cura gli interventi legati alle seguenti attività e studi:

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

Reparto Sostanze e preparati pericolosi

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- valutazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente di sostanze e preparati pericolosi;
- gestione dell'inventario nazionale delle sostanze chimiche;
- funzioni in qualità di unità di notifica per le nuove sostanze chimiche;
- valutazione del rischio di sostanze chimiche ad alto volume di produzione;
- classificazione di pericolo di sostanze e preparati;
- esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche;
- gestione dell'archivio dei preparati pericolosi;
- gestione e controllo delle attività dei centri antiveleni nazionali;
- individuazione dei presidi medico chirurgici disinfestanti e classificazione dei presidi disinfestanti;
- studio degli aspetti tecnici relativi all'applicazione della normativa sui biocidi.

Reparto Suolo e rifiuti

Il Reparto svolge le seguenti attività:

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

Reparto Tossicologia genetica

Il Reparto cura le seguenti attività:

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

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

Missione del Dipartimento è lo studio delle malattie genetiche, endocrino-metaboliche, neurologiche (con particolare riguardo alle malattie rare) e delle immunoterapie

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

Resoconto attività 2006

La missione del Dipartimento consiste nello studio delle malattie genetiche, endocrino-metaboliche e neurologiche, con particolare riguardo alle malattie rare e delle immunoterapie.

L'attività di ricerca, intervento e formazione del Dipartimento è dedicata a patologie, quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, le malattie rare, allo sviluppo di nuovi mezzi terapeutici e all'immunoterapia dei tumori.

Tale attività di ricerca svolge una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione dei fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante la gestione di appositi registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di alcune patologie.

Particolarmente significativi nell'ambito della direzione del progetto di ricerca finalizzata "Sviluppo di nuove strategie di immunoterapia e terapie combinate contro i tumori", è stato lo studio clinico di fase I-II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia. Lo studio, eseguito presso l'IFO "Regina Elena" e il Policlinico di Tor Vergata, ha già concluso l'arruolamento della maggior parte dei pazienti e completato l'analisi di una parte dei parametri ematochimici e immunologici previsti. È stato, altresì, completato nello "Studio clinico di fase I/II per la valutazione dell'effetto adiuvante di Interferone-alfa nella vaccinazione di pazienti affetti da melanoma stadio IV" il monitoraggio 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 e 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”

Nel corso dell'anno si è concluso l'allestimento dell'officina farmaceutica “FaBioCell”, la prima struttura pubblica deputata alla preparazione di farmaci cellulari per sperimentazioni cliniche. Tale iniziativa, la cui esigenza è condivisa da ampi settori dell'oncologia clinica nazionale, permetterà di superare il ritardo italiano nel trasferimento alla clinica dei rilevanti prodotti della ricerca di base nel settore dell'immunoterapia cellulare. “FaBioCell” consentirà di preparare cellule umane, in particolare dendritiche, idonee all'impiego in studi clinici, secondo le norme della Buona Pratica di Fabbricazione (GMP).

Il Dipartimento gestisce nove Progetti Speciali quali:

- Registro Nazionale degli ipotiroidi congeniti;
- Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, knock-out e transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario;
- Registro Nazionale della malattia di Creutzfeld-Jakob e sindromi correlate;
- Registro Nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita;
- Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale;
- Registro Nazionale delle malattie rare;
- Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) umane e animali;
- Malattie rare;
- Progetto europeo strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla-NeuroproMise.

Descrizione dei reparti

Reparto Biochimica

Le attività del Reparto nel 2006 si sono focalizzate su due filoni principali, Patologie Immunomediate e Biochimica delle proteine e possono essere così sintetizzate:

- *Patologie Immunomediate*
 - Valutazione dei meccanismi patogenetici coinvolti nella disregolazione dell'omeostasi T cellulare in patologie immunomediate.
È stato concluso uno studio riguardante l'Immunodeficienza Comune Variabile (ICV), immunodeficienza primitiva comprendente un gruppo eterogeneo di sindromi ad eziologia sconosciuta in cui può essere presente un difetto combinato del comparto B e T cellulare. I dati ottenuti suggeriscono un ruolo chiave svolto dal compartimento T cellulare nella patogenesi di questa immunodeficienza primitiva e la necessità di considerare questo aspetto per una classificazione della malattia in gruppi più omogenei di pazienti.
 - Studio *in vitro* dell'attività antitumorale della pirimetamina su linee cellulari umane di melanoma, sia primitive che metastatiche.

I risultati ottenuti indicano che la pirimetamina è in grado di indurre livelli significativi di apoptosi e un arresto della fase S del ciclo cellulare con conseguente inibizione della crescita cellulare.

– *Biochimica delle proteine*

- Approcci di Proteomica e Biologia Computazionale.

Si è concluso uno studio volto ad identificare le regioni cruciali per il *folding* di domini SH3 comparando i profili di idrofobicità mediante l'uso del software PROFALIGN.

- Ruolo del colesterolo nel processo di fusione del virus Sendai

Esperimenti tesi a definire il rapporto tra estrazione del colesterolo e perdita di attività hanno evidenziato che una residua quantità di colesterolo, circa il 5%, è indispensabile a mantenere la struttura dell'involucro e quindi la sua attività.

- Isolamento della flagellina del batterio commensale A-4

Sono stati condotti studi in stretta collaborazione con il prof. Charles O. Elson della School of Medicine della University of Alabama a Birmingham (USA). Per isolare la flagellina è stato messo a punto un metodo molto rapido, due ore complessive, derivato da uno descritto precedentemente. Il metodo permette di ottenere un estratto proteico finale contenente circa il 90-95% di flagellino; l'analisi delle sequenze ha evidenziato che il batterio A-4 produce almeno 3 isoforme. È in corso l'analisi delle modifiche post-traduzionali della flagellina per comprendere se queste siano implicate o no nel rendere la flagellina del commensale A4 antigene dominante in alcune malattie cronico-degenerative

Reparto Fisiopatologia dei radicali

In questi ultimi 10-15 anni i radicali liberi hanno conquistato un posto di grande rilevanza in medicina. Questo interesse è legato ad alcune scoperte fondamentali, avvenute nella seconda metà del '900. Molti studi hanno dimostrato che i radicali sono prodotti negli esseri viventi non solo per "errore" o come sostanze "indesiderate" ma svolgono funzioni essenziali di messaggero in genere attraverso reazioni di tipo redox. Questa doppia anima – modulatori dei segnali cellulari/agenti citotossici – è oggi considerata una costante dell'attività biologica dei radicali. In patologia i radicali sono alla base del danno cellulare sia nelle malattie infettive che non-infettive e vi sono forti evidenze sperimentali che fanno ritenere il danno ossidativo prodotto dai radicali la causa di patologie a larghissima diffusione come i tumori e le malattie cardiovascolari.

Gli studi effettuati nel 2006 sono stati:

- *Meccanismi biochimici e di signaling del perossinitrito (un ossidante fisiologico derivato dalla reazione tra i radicali ossido nitrico (*NO) e superossido).*

In questo anno abbiamo dimostrato in collaborazione con il Dip. FARM che il trattamento con perossinitrito di eritrociti umani induce la comparsa di marcatori cellulari caratteristici della senescenza e dell'apoptosi. In particolare, è stato dimostrato che l'apoptosi sembra essere un evento metabolicamente reversibile e associato all'ossidazione diretta di target intracellulari, mentre la senescenza sembra legata principalmente all'ossidazione irreversibile e mediata da radicali di target di membrana. Essendo il perossinitrito un ossidante prodotto in molte patologie e in particolare nella broncopneumopatia cronico ostruttiva (COPD o BPCO), questi studi sono stati importanti nel comprendere le alterazioni morfo-funzionali di eritrociti di pazienti con questa

patologia (vedi punto B). In collaborazione con il Dip. BCN abbiamo verificato mediante studi ^{32}P NMR che il perossinitrito induce una attivazione del metabolismo cellulare coinvolgendo il *pathway* dei pentoso fosfati. Mediante inibitori specifici della glicolisi sono in corso studi volti a caratterizzare il possibile coinvolgimento di meccanismi di signaling e la comparsa di marcatori di senescenza/apoptosi correlati all'attivazione del *pathway* dei pentoso fosfati.

- *Valutazione degli eritrociti umani come “bio-sensori” della progressione di alcune patologie su base infiammatoria caratterizzate da una eccessiva produzione di radicali e studio dell’efficacia di specifici trattamenti farmacologici.*

Eritrociti di pazienti COPD presentano importanti modificazioni morfologiche e biochimiche che potrebbero rendere queste cellule una sorta di “pro-ossidante” in grado di dar luogo ad alterazioni di altre cellule o tessuti. Il comportamento anti- o pro-ossidante di una *reporter cell* come l'eritrocita può quindi determinarne la funzione e il destino. L'eritrocita può divenire quindi un *tool* di laboratorio per valutare la diagnosi, la progressione della malattia o l'efficacia di un trattamento farmacologico, come suggerito dal miglioramento osservato in pazienti COPD trattati con N-acetil-cisteina. Progetto ISS-NIH in collaborazione con T. Leto, *Laboratory of Host Defenses*, NIH, USA e il Dip. FARM.

- *Studio del ruolo degli antiossidanti della saliva umana e di quelli della dieta nella detossificazione di specie reattive dell’azoto prodotte a pH gastrico e potenzialmente responsabili dell’insorgenza di tumori del tratto gastro-intestinale.*

I nitriti della saliva producono diversi ossidi di azoto al pH acido dello stomaco. Alcuni sono potenzialmente citotossici (N_2O_3 , *NO_2) mentre il radicale *NO svolge importanti attività fisiologiche (vasodilatazione, attività antimicrobica, produzione del muco, motilità gastrica). Abbiamo evidenze che l'acido urico della saliva è il principale sistema di detossificazione degli ossidi di azoto citotossici e che alcuni antiossidanti presenti in alimenti ricchi in polifenoli ne riducono la produzione a favore dell' *NO .

- *Metabolismo di farmaci nella saliva a pH gastrico in presenza di specie reattive dell’azoto.*

Abbiamo evidenze che il clenbuterolo, un farmaco adrenergico β_2 -agonista usato come antiasmatico e come farmaco d'abuso, subisce una trasformazione nel tratto gastro-intestinale in presenza di specie reattive dell'azoto (vedi punto sopra) sfavorendo le attività fisiologiche dell' *NO e formando composti il cui potenziale citotossico e genotossico è poco conosciuto (in collaborazione con il Dip. AMPP e il Dip. FARM).

- *L’acido chinolinico come modulatore di processi neurotossici.*

L'attività di ricerca svolta nel 2006 è stata mirata ad approfondire il ruolo neurotossico dell'acido chinolinico in modelli animali. Studi di biochimica ed elettrofisiologia, effettuati su sinaptosomi ottenuti da striato di ratto e su *slices* corticostriatali, hanno permesso di mettere in evidenza parte della via biochimica attraverso cui l'acido chinolinico svolge la sua azione neurotossica. Gli inibitori della produzione di *NO , proteggevano i neuroni dalla maggior parte degli effetti tossici indotti da acido chinolinico, evidenziando, così, uno stretto legame tra neurotossicità (acido chinolinico dipendente) e iperproduzione di *NO .

Reparto *Imaging* molecolare e cellulare

Le attività del Reparto nel 2006 sono state principalmente indirizzate alla caratterizzazione di parametri di *imaging* molecolare mediante risonanza magnetica (RM) *in vitro* e *in vivo* e di *imaging* cellulare mediante tecniche di microscopia a fluorescenza, allo scopo di identificare nuovi indicatori di patologia, con particolare riguardo a malattie tumorali e neurodegenerative.

Nel campo dell'oncologia sperimentale, sono state sviluppate le seguenti linee di ricerca:

- Identificazione di derivati del metabolismo della colina come biomarcatore di progressione tumorale nel carcinoma umano dell'ovaio e del colon-retto; determinazione delle attività di enzimi coinvolti nei *pathways* di biosintesi e catabolismo della fosfatidilcolina (PC), come base per lo sviluppo di metodi innovativi di *imaging* non-invasivo *in vivo* (spettroscopia MR localizzata e tomografia a emissione di positroni (PET)).
- Studi sulla biologia dell'enzima fosfolipasi C del ciclo della fosfatidilcolina (PC-PLC). In particolare sono stati analizzati:
 - Il ruolo della PC-PLC nel macchinario litico di cellule in sottopopolazioni linfocitarie citolitiche.
 - Il coinvolgimento della PC-PLC nella regolazione dell'espressione del CD16 e seguente trasduzione del segnale che porta, in cellule NK umane, all'attivazione del macchinario citolitico mediato da anticorpi.
 - La over-espressione dell'enzima PC-PLC sulla superficie esterna della membrana plasmatica di cellule del carcinoma ovarico umano.
 - Il ruolo funzionale dell'enzima PC-PLC sulla espressione del recettore ErbB2 in cellule di carcinoma mammario umano.
 - Il ruolo della PC-PLC nella produzione di CCL2 indotta da gp120 nel macrofago umano.
- Valutazione del significato di parametri RM come fattori di diagnosi e follow up terapeutico in modelli preclinici di tumori umani o murini impiantati nel topo con particolare riguardo a:
 - Monitoraggio non invasivo del pH extracellulare e intracellulare in un modello di melanoma umano in topi SCID in relazione alla risposta del tumore a un inibitore delle pompe protoniche (omeprazolo). In collaborazione con il Reparto di Farmacogenetica, Farmacoresistenza e Terapie Sperimentali, Dip. FARM.
 - Valutazione del significato di parametri RM in relazione alla crescita di un tumore sperimentale (*Lewis lung* carcinoma in topi C57Bl/6J) e alla risposta al trattamento con un farmaco innovativo, ST-DS2323, capostipite di una serie di composti che mostrano un'attività di inibizione della β -ossidazione mitocondriale attraverso l'azione di blocco di un enzima specifico. In collaborazione con la Direzione Scientifica della Sigma Tau SpA.
 - Caratterizzazione mediante *imaging* e spettroscopia ^1H RM localizzata *in vivo* di due modelli di tumore ovarico umano, ottenuti mediante impianto sottocutaneo di cellule OVCA432 e SKOV3 in topi SCID. In collaborazione con il Reparto di Immunoterapia Sperimentale, Dip. BCN.

Nel campo della diagnostica oncologica, è proseguito uno studio multicentrico non-randomizzato, iniziato nel 2000 e coordinato dall'ISS a livello nazionale, volto a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto

rischio genetico. È stato inoltre condotto uno studio combinato di analisi spettrali ^1H MRS *in vivo* su pazienti affette da carcinoma mammario e analisi *ex vivo* basate sulla tecnica dell'angolo magico (^1H MAS-MRS) su campioni biotici delle stesse lesioni, in relazione alla caratterizzazione istopatologica e morfologica di tali reperti. In collaborazione con il Policlinico San Donato Milanese (Prof. F. Sardanelli).

Nel settore delle malattie neurodegenerative sono state effettuate ricerche nell'ambito delle seguenti tematiche:

- Identificazione e valutazione di parametri RM come indicatori di evoluzione patologica nell'encefalopatia spongiforme (Progetto “EU Prion MR Diagnostic”).
- Caratterizzazione mediante spettroscopia MRS *in vivo* degli effetti metabolici indotti in diverse aree cerebrali nel ratto adulto, a seguito di esposizione ad un cannabinoide (URB597) durante l'adolescenza. In collaborazione con il Reparto di Neuroscienze Comportamentali, Dip. BCN.
- Messa a punto di tecniche di *imaging* RM farmacologico. Questo tipo di analisi (che consente l'identificazione delle aree cerebrali attivate da un farmaco) è stato applicato allo studio della risposta a metilfenidato (farmaco di elezione nel trattamento di sindromi da ADHD) in ratti adolescenti e adulti. In collaborazione con il Reparto di Neuroscienze Comportamentali, Dip. BCN.

Inoltre, utilizzando tecnologie RM ad altissimo campo (16.4 T) è stato completato uno studio sulla struttura di b-glucani di *C. albicans* ad attività immunomodulatoria (in collaborazione con il Dip. MIPI).

Studi in collaborazione con vari gruppi di ricerca (Dipartimenti BCN, MIPI, EOMM) sono stati focalizzati sul traffico cellulare di segnali, molecole e organelli citoplasmatici e loro relazione con componenti del citoscheletro, a seguito di attivazione recettoriale o di contatti intercellulari con bersagli sensibili.

Infine, si è concluso uno studio sulla localizzazione cellulare e presentazione di COA-1, un nuovo antigene associato con tumore del colon-retto che può indurre risposte immuni ristrette a MHC-classe II. In collaborazione con il Reparto di Immunoterapia Sperimentale, Dip. BCN.

In relazione alle problematiche di sicurezza relative all'impiego sul territorio nazionale di apparecchiature RM in campo clinico-diagnostico, presso il Reparto sono state svolte le seguenti attività di ricerca e di consulenza tecnico-scientifica:

- Messa a punto e validazione di un nuovo metodo per la valutazione quantitativa dell'interazione del campo magnetico con dispositivi cardiovascolari (valvole cardiache e stent). In collaborazione con il Reparto di Bioingegneria Cardiovascolare, Dipartimento TESA.
- Pareri in materia di autorizzazione all'uso diagnostico di apparecchiature a campi magnetici superiori a 2T (Ministero della Salute e CSS).

Reparto Immunoregolazione

Il reparto di Immunoregolazione svolge attività di ricerca e di consulenza. La ricerca prevede lo svolgimento di progetti di studio sui meccanismi della risposta immune ad agenti infettivi, sui meccanismi della risposta immune ai tumori, per la definizione di nuove strategie terapeutiche contro infezioni virali e tumori con particolare riferimento ai vaccini e ai meccanismi di potenziamento della loro efficacia. L'attività di consulenza viene svolta nell'ambito della valutazione di nuovi protocolli terapeutici basati su terapia genica e terapia cellulare.

Nel corso del 2006 sono state svolte le seguenti attività

- *Coordinamento del progetto di ricerca finalizzata “ Sviluppo di nuove strategie di immunoterapia e terapie combinate contro i tumori”.*

Lo studio clinico di fase I-II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia si è concluso. L'analisi dei parametri ematochimici e immunologici ha mostrato un beneficio del pretrattamento con il chemioterapico, evidenziando anche una maggiore efficacia in termini di tempo libero da malattia e di sopravvivenza.

- *Studio della combinazione di chemioterapia e immunoterapia in modelli animali.*
Questo progetto di ricerca preclinica ha fornito ulteriori indicazioni sui meccanismi del sinergismo della combinazione di chemioterapici e immunoterapia utili per il disegno di nuove strategie terapeutiche in pazienti oncologici.

- *Studio dell'effetto di interferon di tipo I (IFN) come adiuvante nella vaccinazione contro antigeni virali e tumorali.*

Gli studi conclusi nell'anno in corso, nell'ambito di un progetto di ricerca finalizzata 1%, hanno dimostrato che l'attività immunoadiuvante di IFN alfa si esplica anche nelle vaccinazioni mucosali e conferisce nuove potenzialità a vaccini altrimenti scarsamente efficaci.

- *Studio dell'immunità innata nella vaccinazione tubercolare di neonati e bambini.*
Nell'ambito di questo progetto europeo sono in corso di studio i meccanismi di controllo del differenziamento e della maturazione delle cellule dendritiche in età neonatale sia nell'uomo che nel topo.

- *Studi sull'interazione reciproca tra cellule dendritiche e linfociti T $\gamma\delta$*
È stata dimostrata l'esistenza di un circuito attivatorio bi-direzionale tra cellule dendritiche (DC) generate da monociti e linfociti T $\gamma\delta$ autologhi, mediato da fattori solubili e molecole co-stimolatorie. Tale *cross-talk* si è rivelato funzionante in seguito a stimolazione delle cellule T $\gamma\delta$ con particolari classi di fosfoantigeni.

- *Studi sugli effetti immunomodulatori di HIV-1 e della sua glicoproteina di superficie gp120 su macrofagi e DC.*

Gli studi precedentemente condotti sugli effetti immunomodulatori della gp120 di HIV-1 in monociti/macrofagi e DC sono stati estesi alla caratterizzazione delle vie di trasduzione del segnale attivate dalla sua interazione con recettori e corecettori per HIV-1 in queste cellule. In particolare, abbiamo studiato i segnali che regolano l'espressione della chemochina CCL2 in macrofagi, e di CCL1 durante il differenziamento di monociti in macrofagi o DC. Una caratterizzazione preliminare dei segnali che mediano tale secrezione indica un coinvolgimento diretto di co-recettori per HIV-1, ma non del CD4, e suggeriscono che la fosfolipasi C e membri della famiglia delle MAP chinasi giocano un ruolo importante, tipo cellulare specifico, in questo fenomeno. Inoltre, abbiamo osservato che in DC la produzione di CCL2 è regolata in maniera peculiare da alcuni ligandi dei recettori Toll (TLR). Infatti, mentre sia l'LPS (il ligando del TLR4) che l'R-848/Resiquimod (il ligando di TLR7/8) sono in grado di indurre la secrezione di CCL2, la combinazione dei 2 ligandi è fortemente inibitoria. Tale effetto sembra essere specifico della CCL2 poiché per altri fattori solubili, quali ad esempio l'IL-12, la combinazione LPS/R848 ne potenzia la secrezione. Sono in corso studi atti a determinare i meccanismi che regolano positivamente e negativamente l'attività di TLR in DC e macrofagi, così come i bersagli cellulari coinvolti.

- *Studi sui fattori coinvolti nel differenziamento e attivazione di DC.*
Gli studi svolti hanno dimostrato che l'espressione della catena α del recettore per il GM-CSF controlla la generazione di DC dotate di particolari caratteristiche fenotipiche e

funzionali. Tali risultati indicano che il GM-CSF svolge un ruolo importante nel differenziamento dei monociti in DC che non è ristretto alla sua attività come fattore di sopravvivenza.

– *Studi sugli effetti immunomodulatori della lattoferrina bovina.*

In un modello di macrofagi peritoneali murini abbiamo saggiato la capacità della lattoferrina bovina di modulare la risposta di queste cellule all'infezione virale. Tali studi hanno dimostrato che la lattoferrina promuove l'espressione di IFN di tipo I che a sua volta è responsabile dell'induzione di stato antivirale contro il virus della stomatite vescicolare e dell'aumentata espressione di antigeni di istocompatibilità. Abbiamo inoltre dimostrato che nell'attività immunomodulante della lattoferrina intervengono meccanismi sia dipendenti che indipendenti dalla sua interazione con l'LPS.

– *Studi sull'utilizzo della tecnologia degli RNA interferenti nella modulazione della risposta immune.*

In questo ambito, abbiamo condotto studi atti a determinare le condizioni ottimali per la trasduzione transitoria, mediante lipidi cationici, o stabile utilizzando vettori lentivirali, di monociti e DC con RNA interferenti, in grado di silenziare in modo specifico geni selezionati coinvolti nel differenziamento/attivazione di DC.

– *Progetto Microarrays.* Laboratorio di Ricerca Interdipartimentale dei *Microarrays* (LARIM). Le attività in questo ambito sono state finalizzate per raggiungere tre obiettivi principali:

- Completare l'allestimento del LARIM e validare le metodologie acquisite per l'avvio a pieno regime delle attività sperimentali. A questo fine sono stati stampati *chips* con 34,580 70mer oligos della banca genomica umana della Operon Version 3.0. Sono stati quindi effettuati quindi una serie di esperimenti per validare i *chips*. Ulteriori esperimenti di validazione sono in corso. A breve si prevede di disporre della piattaforma completamente validata.
- Utilizzare la tecnologia dei *microarrays* in progetti di ricerca di base e preclinica. Sono stati effettuati studi di analisi dell'espressione genica nell'ambito dei seguenti progetti: i) analisi dell'espressione genica di IFN-DC *versus* IL-4-DC; ii) studio dell'attività dell'ABACAVIR in PC12 *cell line*; iii) analisi dell'attività precoce di IFN di tipo I su cellule dendritiche di topi IFNAR-KO e WT; iv) studio della modulazione genica in cellule dendritiche derivate dal midollo di topi IRF-8-KO.

Nell'ambito delle attività del LARIM, il personale coinvolto ha trascorso periodi formativi presso laboratori altamente specializzati in cui la tecnologia dei *microarray* viene correntemente utilizzata e applicata in campo scientifico-clinico (es. NIH, Maryland, USA) per acquisire e migliorare i principi alla base della tecnologia necessari per lo sviluppo di progetti innovativi, come l'allestimento di piattaforme di *microarray* per l'analisi di SNPs (*single nucleotide polymorphisms*).

– *Progetto BORIS.*

Brother of the Regulator of Imprinted Sites (BORIS) è un gene *cancer testis* di nuova identificazione. Recentemente è stato riportato che l'espressione di importanti antigeni tumorali, quali MAGE-A1 e NY-ESO-1, possono essere controllati da BORIS. Gli esperimenti condotti nell'ambito di questo progetto sono stati indirizzati ad identificare l'immunogenicità del peptide BORIS8-17, HLA-A(*)02.01-ristretto e hanno evidenziato che una risposta BORIS-specifica CD8+ T può essere indotta *in vivo* in topi transgenici per HLA-A(*)02.01 e *in vitro* in donatori HLA-A(*)02.01 sani. In conclusione, i dati raccolti indicano BORIS come un nuovo candidato per il disegno di strategie vaccinali da utilizzare in pazienti positivi per BORIS.

- *Progetto IRF-8.*
Nell'ambito degli studi sul ruolo di IRF-8 nel differenziamento e nell'attività funzionale di cellule dendritiche la ricerca scientifica svolta è stata così articolata: i) analisi del ruolo di IRF-8 nel controllo dell'*uptake* di antigeni in cellule dendritiche e loro presentazione a linfociti CD4+ e CD8+; ii) Studio del ruolo di IRF-8 sul *cross-talk* tra cellule dendritiche e cellule T regolatorie.
- *Progetto IRF-1.*
Questo progetto è stato finalizzato allo studio del ruolo del fattore di trascrizione IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di cellule dendritiche e cellule T regolatorie avvalendosi del modello dei topi IRF-1-KO.
- *Immunoterapia dell'infezione da HIV-1 basata sull'uso di cellule dendritiche autologhe generate da monociti coltivati in presenza di IFN-alfa.*
Durante quest'ultimo anno, sono stati condotti una serie di esperimenti *in vitro* e nel modello *hu-PBL-SCID mouse*, comparando l'efficacia di differenti tipi di DC *pulsate* con il virus HIV-1 inattivato (AT-2-HIV-1) nell'indurre una risposta immune umorale e cellulare primaria contro antigeni di HIV-1. In particolare, è stato dimostrato che le IFN-DC sono superiori alle DC generate in presenza di IL-4 e GM-CSF e successivamente stimulate con CD40-L nell'indurre *cross-priming* di linfociti CD8+ contro antigeni esogeni di HIV-1 quando inoculate in topi *hu-PBL-SCID*.

Reparto Immunoterapia sperimentale

L'attività del Reparto è finalizzata all'attivazione di sperimentazioni cliniche innovative nel settore nell'immunoterapia, intervenendo in diverse fasi cruciali, quali:

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

Le attività svolte nel 2006, possono essere così sintetizzate.

- *Attività di ricerca preclinica*
 - Immunoterapia delle infezioni da HIV. Studi preclinici per la valutazione dell'efficienza di cellule dendritiche generate in presenza di IFN-alfa (IFN-DC) nell'indurre *cross-priming* di linfociti T CD8+ contro antigeni esogeni di HIV-1 (Lapenta *et al.*, 2006).
 - Valutazione della rilevanza immunologica dell'antigene COA-1 nella risposta linfocitaria T anti-tumore in pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico (manoscritto in preparazione).
 - Verifica della localizzazione e del processamento differenziale dell'antigene COA-1 in cellule normali o tumorali.
- *Attività di ricerca clinica*
 - Progetto dimostrativo “*Evaluation of the adjuvant activity of IFN-alfa in vaccination strategies against HBV*” (UE V PQ): completamento degli studi clinici e analisi dei dati (due manoscritti in preparazione).
 - Studio clinico per la valutazione dell'attività adiuvante di IFN-alfa nella vaccinazione di pazienti di melanoma (Di Pucchio *et al.*, 2006).

- Attività relative al completamento dello “Studio clinico per la valutazione delle interazioni tra chemioterapia e immunoterapia di pazienti affetti da melanoma”. (Manoscritto in preparazione).
- *Attività di ricerca e sviluppo*
 - Definizione di procedure GMP per la preparazione di IFN-DC e comparazione di IFN-DC e DC di riferimento (Progetto UE “*Dendritophages*” coordinato da IDM - VI PQ).
- *Attività brevettuale*
 - Attività finalizzata alla registrazione o prosecuzione/estensione di brevetti, riguardanti: un nuovo antigene associato al carcinoma del colon-retto (US 60/512,040- PCT/EP2004/12087).
- *Attività di coordinamento e organizzazione di convegni*
 - Convegno “*Immunotherapy of cancer: challenges and needs*” (ISS, 24-25 maggio 2006).
 - Progetto UE “*Feasibility Study for Coordination of National Cancer Research Activities*” (EUROCAN+PLUS) (VI PQ), coordinato da IARC.
 - Preparazione di documenti *consensus* su aspetti critici riguardo a vaccini preventivi e terapeutici e bioterapie contro il cancro.
 - Organizzazione del workshop internazionale “*Needs and Perspectives for the Implementation of Clinical Research on Biotherapy, Immunotherapy and Immune Prevention of Cancer*” (ISS, Roma 23 maggio, 2006).

Attivazione dell’officina farmaceutica “FaBioCell”. Realizzazione dell’area di produzione in accordo alle GMP. Elaborazione di un programma di convalida della struttura. Esecuzione delle qualifiche di impianti e attrezzature e preparazione della documentazione per la richiesta all’AIFA di autorizzazione alla produzione di farmaci cellulari. Nomina del Direttore Tecnico, a seguito di idoneità ottenuta dall’AIFA. (Per ulteriori informazioni, si veda la relazione sul Progetto speciale “FaBioCell”).

Reparto Malattie rare

Il reparto Malattie Rare ha svolto e svolge, attraverso il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), attività correlate alle malattie rare e farmaci orfani, sia a livello nazionale che internazionale.

In particolare, il Centro Nazionale Malattie Rare svolge le seguenti attività:

- Attività di ricerca: il CNMR è impegnato nella ricerca nell’ambito della genetica umana e da anni si è focalizzato sullo studio di alterazioni genetiche in tumori rari (mesoteliomi, tumori del pancreas, linfomi maligni). Recentemente si è consolidata la collaborazione con i *National Institutes of Health* (USA) nell’ambito del Programma “Malattie Rare, accordi Italia-Usa” e sono stati sviluppati progetti di ricerca su selezionate patologie rare (es. sindrome di Nijmegen) e tumori rari (es. tumori delle ghiandole salivari, feocromocitomi e paragangliomi, epatoblastoma). Per lo studio di queste patologie vengono utilizzate metodologie di citogenetica molecolare, per l’analisi delle alterazioni cromosomiche, e di genetica molecolare, per l’analisi dettagliata di geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare e nel mantenimento della stabilità genomica.
- Sorveglianza epidemiologica attraverso il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR): gli obiettivi del RNMR (art. 3 del DM 279/2001) sono rappresentati dalla produzione di stime epidemiologiche (prevalenza/incidenza) sulle malattie rare per la programmazione, realizzazione e valutazione di interventi di sanità pubblica. Attraverso la collaborazione

con Centri o Presidi regionali, le attività sono volte a supportare la ricerca sui meccanismi patogenetici, eziologici e in ambito clinico e sono incentrate sulla raccolta dei dati di incidenza di malattie rare, attività iniziata nel 2001.

Ad oggi il Registro Nazionale delle Malattie Rare contiene 2939 schede di arruolamento per circa 653 diverse entità nosologiche comunicate dai centri regionali che collaborano con il registro. È stato recentemente realizzato un nuovo software (<http://www.iss.it/cnmr>), che permette un trattamento dei dati facilitato da parte dei compilatori e dei gestori a livello regionale, con la possibilità da parte di questi di elaborare i dati e produrre rapporti.

I dati del RNMR sono stati utilizzati per le attività svolte nell'ambito del Tavolo Interregionale per le Malattie Rare in Conferenza Stato-Regioni per l'aggiornamento dell'allegato 1 del DM 279/2001.

Infine, il registro ha permesso la realizzazione e lo sviluppo di una rete di collaborazione per iniziative multidisciplinari che vede coinvolte le differenti realtà che operano nel campo delle malattie rare e che comprendono oltre alla comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari.

- Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante acido folico nel 2004 è stato istituito presso l'ISS il “*Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti*”. Ad oggi, hanno aderito al *Network* 162 strutture pubbliche e private (organizzate in Gruppi di lavoro su diversi argomenti che includono aspetti inerenti la ricerca, l'assistenza, la diffusione dell'informazione). Il *Network* ha elaborato e approvato la Raccomandazione per l'uso periconcezionale dell'AF “Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti” e sta provvedendo alla sua diffusione su tutto il territorio nazionale. Recentemente, il CNMR unitamente ai Registri regionali delle Malformazioni congenite, ha elaborato il Rapporto ISTISAN “Registro Nazionale Malattie Rare: malformazioni congenite e acido folico” (06/34, 2006) che fornisce una revisione delle evidenze scientifiche disponibili in letteratura sull'efficacia dell'acido folico nella prevenzione di difetti congeniti e possibili strategie di sanità pubblica. Inoltre, ha elaborato in collaborazione con INRAN e la rete dei servizi SIAN (SIANET) una brochure informativa dal titolo “Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti”; questa sarà utilizzata nei mesi aprile-giugno 2007 per la realizzazione di un progetto pilota rivolto alle scuole medie superiori e inteso a sensibilizzare gli adolescenti sulle tematiche inerenti i difetti congeniti.
- *Network of public health institution on rare diseases* – NEPHIRD: nell'ambito di questo progetto, finanziato dalla Commissione Europea e coordinato dal CNMR, è stata effettuata una revisione sistematica degli studi epidemiologici a livello europeo (*myasthenia gravis* e CDLS) per confrontare stime di incidenza e/o prevalenza. È stata condotta un'indagine sulla qualità e accessibilità dei servizi socio-sanitari (MG, NF1, RS e PWS) in diversi Paesi europei. È stata valutata la qualità di vita in pazienti affetti da NF1, PWS e MG in Italia e Svezia. I principali risultati prodotti nell'ambito di NEPHIRD sono stati presentati e discussi nell'ambito della recente Conferenza Internazionale “Malattie rare e farmaci orfani”, organizzata dal CNMR (ISS, 18-23 settembre 2006).
- Elaborazione di linee guida: gli obiettivi principali del programma sono rappresentati dalla realizzazione di linee guida per protocolli diagnostico-terapeutici per malattie rare selezionate in grado di rappresentare modelli applicabili alla generalità delle malattie rare. Ad oggi il CNMR è attivo nella realizzazione di linee guida per la sindrome di Down e per la emiplegia alternante. Per la realizzazione di entrambe le linee guida, il CNMR ha attivato specifici gruppi di lavoro multidisciplinari (operatori sanitari, associazioni di