

Piano di attività per il 2002

PAGINA BIANCA

INTRODUZIONE

Il Piano è solo annuale, nelle more dell'adozione dei regolamenti di cui al DPR 70/2001 in seguito ai quali si provvederà a redigere anche il Piano triennale delle attività.

L'art. 9 del DL.vo 29/10/99 n. 419 ha trasformato l'Istituto Superiore di Sanità da organo dello Stato a ente autonomo di ricerca che svolge la sua attività nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, sotto la vigilanza del Ministro della Sanità.

Si è così delineata una nuova fisionomia dell'ISS, che porterà alla definizione di regolamenti che siano il riflesso realistico dei grandi obiettivi che questo Ente deve perseguire, superando alcune difficoltà dovute soprattutto all'esistenza di norme obsolete non più rispondenti alle caratteristiche odierne dell'Istituto.

Il nuovo regolamento di organizzazione dell'ISS, il DPR n. 70 del 20 gennaio 2001, all'art. 2, recita: "L'Istituto Superiore di Sanità svolge funzioni di ricerca, di sperimentazione, di controllo, di consulenza, di documentazione e di formazione per quanto concerne la salute pubblica". È così sottolineata una missione cruciale dell'Istituto: la ricerca scientifica al servizio della promozione della salute umana, degli animali e dell'ambiente.

Questo nuovo regolamento mette anche nella giusta luce i principali aspetti di natura patrimoniale, gestionale e organizzativa che investono inevitabilmente tutte le attività dell'Istituto: dalla gestione delle risorse patrimoniali, al recente acquisto di nuovi locali, all'assunzione di personale.

La recente trasformazione dell'Istituto a ente pubblico di ricerca ne ha espanso l'autonomia e rafforzato questa missione, rendendola ancora più cogente, più responsabile e di maggiore servizio per la collettività. E non c'è dubbio che fra i numerosi compiti scientifici e di servizio in cui tale missione si articola, quello della promozione di un'adeguata, corretta e imparziale informazione sui vari aspetti di largo e immediato impatto per la pubblica opinione e per gli operatori sanitari debba avere un ruolo essenziale. L'imponente e qualificato lavoro di ricerca, consulenza e controllo deve avere quella qualità, quello spessore scientifico e quel marchio dell'imparzialità che sono indispensabili allo straordinario impatto che esse possono avere per la salute, tenendo in debito conto che spesso tali informazioni hanno importanti e delicati riflessi di natura etica.

Tutta l'attività dell'ISS, compresi i progetti di ricerca, è incentrata, quale obiettivo primario, sulla salute umana: essa è volta a mettere, in modo ben visibile e verificabile, l'uomo al centro di ogni intervento.

L'ISS ha un mandato specifico per svolgere ricerca "programmata", orientata alle esigenze del Servizio Sanitario Nazionale, così come definito nel DL.vo 502/1992: l'uso di fondi direttamente derivati dal Fondo Sanitario Nazionale impone un'attenta finalizzazione dei progetti secondo ben chiare priorità speculari a quelle del Piano Sanitario Nazionale. Inoltre, il processo di concertazione con le Regioni e le Aziende Sanitarie vede l'ISS in prima linea a fianco del Ministro per giungere a scelte realistiche volte a soddisfare i bisogni di salute del Paese.

La moderna ricerca biomedica è necessariamente un'attività multidisciplinare e multicentrica; essa deve pertanto coinvolgere il maggior numero possibile di gruppi operativi. Questa esigenza è particolarmente sentita da tutti coloro che operano all'interno dell'ISS. L'elevata professionalità di chi lavora in Istituto consente di svolgere con livello di eccellenza anche le attività «di servizio» (controlli, pareri, consulenze) che, parallelamente alla ricerca, caratterizzano l'impegno dell'Ente a livello nazionale e internazionale. Questa è parte attiva delle sfide poste dalle grandi rivoluzioni avvenute nel settore della biomedicina negli ultimi decenni e si è ora pronti ad accettare questa sfida con grande impegno. Si potranno così, una volta per tutte, superare i confini, oggi artificiali, tra ricerca di base e ricerca applicata, concentrando gli sforzi nei campi di ricerca per i quali sia chiara la successiva ricaduta in termini di miglioramento della salute dei cittadini.

Ci sono oggi le basi per creare un nuovo modello per l'ISS, grazie a una struttura nuova: "l'Ente autonomo". Questa nuova struttura dovrà collegarsi con l'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL), con la rete degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e con quella degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali (IZS).

È indispensabile rivisitare i rapporti tra l'ISS e le Regioni, le Aziende Sanitarie, le comunità locali: il riassetto istituzionale impone una riorganizzazione fortemente orientata alle sedi dove direttamente viene gestito il tema salute; bisogna aumentare l'ascolto alle esigenze del mondo sanitario regionale e locale e adattare l'attività dell'Istituto alle esigenze periferiche: le risposte devono essere pronte, ma soprattutto l'Istituto deve impostare programmi di assistenza scientifica sulle attività e sulla formazione al servizio di Regioni e Aziende.

Inoltre è ben necessario concordare in modo aperto priorità di ricerca che rispondano ai bisogni espressi dai servizi sanitari regionali, fino a definire programmi comuni con comuni risorse.

Già oggi l'Istituto svolge numerose attività in convenzione con molte Regioni italiane: si tratta di unificare e intensificare queste relazioni portandole ad una concertazione che interessi buona parte delle Regioni. Allo stesso modo le Regioni, che già da tempo gestiscono propri programmi di ricerca orientati alla salute pubblica, potrebbero compiere uno sforzo di armonizzazione inteso ad una strategia unificata di ricerca e attività.

Non è compito dell'Istituto offrire servizi diretti al cittadino, né stabilire sportelli aperti al pubblico. Tuttavia l'Istituto, come tutte le pubbliche istituzioni, può e deve fornire al pubblico informazioni chiare e precise, sulle sue funzioni e attività, nonché diffondere in maniera organica e puntuale le informazioni frutto della propria ricerca, secondo lo spirito di servizio e la trasparenza più volte invocati da recenti normative.

In particolare, l'obiettivo di una giusta educazione sanitaria è quello di diffondere presso i cittadini italiani informazioni corrette, autorevoli, indipendenti e validate in tema di salute (sia in termini di prevenzione che di terapia) per soddisfare i crescenti bisogni informativi dei cittadini che, di fronte alla grande disponibilità di informazioni in tema di salute (anche grazie alla diffusione dei personal media), non sono nella condizione di poter valutare autorevolezza e peso delle informazioni reperite; per agevolare la comunicazione tra medico e paziente, cittadino e sanità pubblica, e quindi tra cittadino e Stato; infine per perseguire le finalità di una corretta politica di salute pubblica. L'Istituto si rende disponibile a fornire questa attività con tutta la relativa documentazione a supporto della politica che il Ministro della Salute intende perseguire rispetto a una tematica così importante e sempre secondo gli indirizzi espressi dal Ministro stesso.

Tutto ciò premesso, è possibile caratterizzare una serie di iniziative che fungano da proposte finalizzate all'attuazione di un piano di indirizzo politico-amministrativo per l'anno 2002. Alcune di esse rappresentano la continuazione di iniziative già in corso, mentre altre si configurano come nuove attività.

ATTIVITÀ DI RICERCA

Gli obiettivi sui quali impostare le ricerche non possono prescindere dalle risorse intellettuali già disponibili e da un raccordo con il recente passato e con il presente, che pure è stato costruito sulla base di un'analisi delle esigenze presenti in campo nazionale e internazionale. Le attività di ricerca in corso sono state inglobate in un numero limitato di "contenitori", denominate "Aree". Questi grandi settori di attività hanno avuto la funzione di aggregare le diverse ricerche presenti in ISS, in forma trasversale rispetto alla attuale organizzazione in Laboratori.

Le aree attuali sono: Farmaci, Tecnologie biomediche, Disturbi mentali e neurologici, Tumori, Malattie infettive e parassitarie, Malattie metaboliche cronico-degenerative e cardiovascolari, Genetica umana, Sangue, Salute della popolazione e servizi sanitari, Salute e ambiente, Radiazioni, Alimenti, Nutrizione e sanità pubblica veterinaria, Garanzia della qualità, Altro (Formazione, Bioetica, ecc.).

Le due ultime aree ("Garanzia della qualità", "Altro") sono strumentali per garantire la qualità dell'attività dell'ISS in tutte le sue funzioni, tenendo presente che tra ricerca e attività di controllo e formazione esiste un inscindibile legame.

D'altra parte la "Nuova Sanità Pubblica", menzionata dalla letteratura corrente, identifica altre discipline e professionalità correlate alla ricerca propriamente detta, quali l'economia sanitaria, l'antropologia medica e la comunicazione biomedica efficace: queste professionalità non sono patrimonio attuale dell'Istituto, ma saranno da considerare con attenzione in futuro, in rapporto alla evoluzione del concetto stesso di sanità pubblica.

Infine, va segnalata l'area dei farmaci "orfani", includendo sia quelli per malattie particolarmente rare, sia quelli per le patologie infettive e parassitarie nei Paesi emergenti.

Di fondamentale importanza è la definizione degli attuali finanziamenti, con cui vengono sostenute le attività di ricerca e delle relative modalità.

Attualmente in ISS esistono quattro canali che sostengono la progettualità scientifica e ne permettono il finanziamento (prescindendo dalle strutture organizzative intramurali, in particolare i Laboratori e Servizi, su cui non è opportuno soffermarsi in questa sede):

- il finanziamento della ricerca su fondi intramurali, art. 505, con progetti pluriennali valutati dal Comitato Scientifico dell'ISS;

- le convenzioni con altri enti di ricerca nazionali e internazionali (es. CNR, ENEA, NIH) e con enti privati (Telethon, AIRC), che passano al vaglio del Comitato scientifico;
- il finanziamento delle ricerche sui fondi 1%, relativamente alla ricerca finalizzata, vagliato dalla Commissione per la ricerca sanitaria del Ministero della Salute, e relativamente alla ricerca corrente (negli anni finanziari 1999-2001 queste ultime ricerche sono state valutate dal Comitato Scientifico dell'ISS);
- i programmi speciali finanziati con appositi interventi legislativi (es. Programma AIDS) e valutati da Comitati scientifici *ad hoc*.

Progetti di ricerca su fondi intramurali

I ricercatori sono stati chiamati a presentare nuove proposte di ricerca all'interno degli obiettivi derivanti dai bisogni sanitari del paese, identificati dal Piano sanitario nazionale in generale, e dallo specifico Piano nazionale di ricerca predisposto dall'Istituto secondo le linee guida approvate dal CIPE, in ottemperanza del DL.vo n. 204/1998, e presentato al Comitato Scientifico dell'Istituto.

I progetti sono stati valutati da referees secondo i comuni parametri di valutazione tecnico-scientifica, quali originalità, chiarezza, competenza dei gruppi di ricerca, ecc. I progetti e le valutazioni dei referees sono stati sottoposti al giudizio finale del Comitato Scientifico, che è stato chiamato anche ad esprimersi sulla congruità finanziaria e, soprattutto, sulla potenziale ricaduta dei risultati delle ricerche sulla sanità pubblica. Sono stati finanziati un totale di 198 Progetti, come viene dettagliato di seguito, elencando i progetti afferenti agli attuali laboratori dell'ISS.

Alimenti

- Sicurezza delle produzioni e trasformazioni alimentari in relazione ad alcuni contaminanti microbiologici
- Cádmió: aspetti tossicologici, analitici e valutazione del rischio associato alla esposizione attraverso la dieta
- Valutazione della esposizione della popolazione italiana alle micotossine
- Sviluppo di sistemi integrati per la ricerca e la determinazione di residui di farmaci ad azione antibatterica nei prodotti alimentari di origine animale
- Studio delle implicazioni igienico-sanitarie connesse alla presenza di virus enterici negli alimenti e applicazione di metodologie avanzate per la loro evidenziazione
- Studio sulla presenza di composti xenobiotici in alcuni alimenti a matrice lipidica
- Fattori antiossidanti della dieta e stato redox dell'organismo umano
- Rischio associato alla presenza di microrganismi patogeni nei prodotti carnei e nei prodotti ittici
- Ricerca e dosaggio di nitriti, nitrati e nitrosocomposti. Stima delle assunzioni con la dieta e valutazione dell'esposizione a tali composti con gli alimenti.

Batteriologia e Micologia Medica

- Immunità antimicrobica: cellule dendritiche come interfaccia tra l'immunità naturale e specifica
- Identificazione e caratterizzazione dei determinati genetici di antibiotico resistenza in batteri enteropatogeni
- Ruolo del flagello di *Legionella Pneumophila* nella risposta immune dell'ospite
- Problematiche relative alla diagnosi di laboratorio della malattia di Lyme e della leptospirosi
- Diagnosi e patogenesi delle candidiasi
- Enterotossine batteriche come adiuvanti mucosali: studio della funzione adiuvante e loro interazione con cellule del sistema immunitario
- Interazione microbatterio-macrofago: studio di nuovi fattori di virulenza e attività dei farmaci all'interno del fagocita

- Batteri enteropatogeni: caratterizzazione dei cloni a maggiore diffusione in Italia e studio dei loro principali fattori di virulenza
- Proprietà molecolari di proteine di superficie appartenenti a batteri anaerobi e microaerofili di interesse clinico
- Ruolo dell'interazione di batteri Gram-positivi e acido resistenti nel differenziamento di monociti in cellule dendritiche: regolazione dell'immunità specifica attraverso la modulazione dell'immunità naturale
- Nuovi metodi, modelli animali ed *ex vivo* per la valutazione dell'immunogenicità e sicurezza dei vaccini
- Caratterizzazione di ceppi batterici antibiotico-resistenti di rilevanza clinica circolanti in Italia: rapporto tra i determinanti di resistenza, la conalità e l'uso di antibiotici
- Componenti parietali di *Candida Albicans*: modulazioni biochimiche e immunogeniche nelle diverse forme di crescita del fungo e induzione di immunità naturale e acquisita protettiva
- Studio dei meccanismi molecolari e possibili fattori di virulenza associati all'adesione di batteri Gram-positivi

Biochimica Clinica

- Lo stress ossidativo e meccanico nell'invecchiamento eritrocitario
- La cellula staminale emopoietica neonatale: conservazione a lungo termine ed espansione *in vitro*
- Alterazioni molecolari alla base della lesione piastrinica da conservazione
- Megacariocitopoiesi e trombopoiesi: ruolo della ploidia nella produzione delle piastrine
- Diagnostica biochimico-tossicologica in matrici convenzionali e non convenzionali: applicazioni per l'attuazione delle normative del Codice della Strada e per le Dipendenze
- Abuso alcolico acuto e cronico: studio di indicatori biochimici. Il ruolo del laboratorio
- La medicina di laboratorio in ambito preventivo, ambientale e occupazionale: indicatori biologici e fattori predittivi
- Messa a punto, validazione e gestione di un sistema informativo in garanzia di qualità in medicina trasfusionale
- Metrologia e promozione della qualità in medicina di laboratorio in ambito preventivo, ambientale e occupazionale
- Diagnosi molecolare del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi
- Prevenzione di patologie correlate nel paziente uremico in attesa di trapianto renale

Biologia Cellulare

- Tossicodipendenze e doping
- La *Drosophila* come strumento per la comprensione della patogenesi data dall'HIV e per l'analisi genetica dell'*Anopheles*
- Approcci computazionali allo studio di sistemi di interesse biomedico
- La regolazione della proliferazione e differenziazione nelle cellule staminali e nei progenitori ematopoietici
- Radicali liberi e malattie degenerative: fisiopatologia di specie rattive dell'ossigeno e dell'azoto
- Organizzazione molecolare del complesso di proteine-associate alla distrofina (DGC) nel sistema nervoso centrale: ruolo funzionale e coinvolgimento in neuropatologie
- Risonanza magnetica di cellule e tessuti tumorali: meccanismi molecolari alla base di alterazione metaboliche e fisiopatologiche
- Meccanismi molecolari e regolazione genica nella patogenesi e nelle trasmissioni dei parassiti malarici

- Induzione nel modello murino della risposta immunitaria proteggente contro infezioni da virus pneumotropici a seguito di immunizzazioni con subunità virali

Chimica del Farmaco

- Un approccio multidisciplinare allo studio delle proprietà di stato solido di farmaci di uso consolidato
- Determinanti molecolari dell'attività biologica di farmaci antinfiammatori non steroidei: studio mediante tecniche spettroscopiche e computazionali
- Ligandi non peptidici del recettore oppioide della nocicettina (ORL-1): sintesi, proprietà farmacologiche e potenziale attività analgesica
- Qualità dei medicinali. Sistemi analitici combinati e/o complementari per la definizione della qualità di materie prime
- Sviluppo di metodologie chimiche e microbiologiche per la verifica della qualità e sicurezza dei prodotti cosmetici
- Sviluppo di metodi cromatografici per la separazione semipreparativa di enantiomeri di composti biologicamente attivi contenenti centri chirali. Valutazione dell'attività biologica dei singoli enantiomeri mediante saggi *in vitro*
- Identificazione, caratterizzazione e valutazione bio-farmacologica di sostanze naturali da piante della medicina tradizionale afro-americana
- Farmaci contraffatti, un problema sanitario emergente: strategie analitiche per combattere la contraffazione dei medicinali

Ematologia e Oncologia

- I geni omeotici in cellule normali e tumorali: espressione, funzione e possibili strategie terapeutiche
- Ruolo del fattore di crescita delle cellule endoteliali (VEGF) sulla differenziazione unilinea di progenitori ematopoietici umani e su cellule dendritiche derivate da monociti maturi
- Regolazione del differenziamento e della sopravvivenza nella ematopoiesi normale e leucemica
- La riattivazione della sintesi di emoglobina fetale nei progenitori eritropoietici adulti normali: un approccio sperimentale nella terapia delle B-emoglobinopatie
- Meccanismi molecolari alla base della megacariocitopoiesi: ruolo delle MAPK sulla differenziazione e poliploidizzazione
- Caratterizzazione dei meccanismi molecolari che regolano la proliferazione e il differenziamento delle cellule staminali
- Caveole e microdomini glicolipidici di plasmamembrana: ruolo funzionale nel differenziamento ematopoietico e in meccanismi di attivazione linfocitari (modello GP120/CD4/CXCR4)
- Cellule staminali normali e neoplastiche: studi di base e importanza clinica potenziale
- La plasticità delle cellule staminali ematopoietiche umane
- Ruolo dei recettori dei fattori di crescita e della transferrina nell'ematopoiesi normale

Epidemiologia e Biostatistica

- Infezione della cervice uterina da Virus del Papilloma Umano (HPV): storia naturale dell'infezione e meccanismi di cancerogenesi
- Banca dati della mortalità in Italia
- Epidemiologia dell'anziano e invecchiamento della popolazione
- Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiovascolari

- Modello per la stima dell'impatto relativo delle principali patologie nel determinare mortalità e invalidità, utilizzando al meglio i dati epidemiologici attualmente disponibili
- Sorveglianza delle epatiti acute virali e dei meccanismi di trasmissione (SEIEVA)
- Farmacoepidemiologia in età pediatrica: reazioni avverse a farmaci e appropriatezza d'uso
- Metodologie di valutazione e di miglioramento di qualità dei servizi sanitari
- Salute mentale: epidemiologia, prevenzione e trattamento dei disturbi psichici
- Epidemiologia dell'HIV e altre infezioni trasmesse per via sessuale
- Dinamiche di trasmissione delle infezioni nella popolazione generale: strumenti epidemiologici per lo studio delle malattie infettive e la valutazione degli interventi preventivi
- Salute della donna e dell'età evolutiva
- Epidemiologia genetica: approcci di studio applicati ad alcune malattie autoimmuni
- Epidemiologia e prevenzione degli eventi accidentali con particolare riferimento alla ricerca sui determinanti e fattori di rischio nella genesi degli incidenti stradali, domestici e del tempo libero
- Epidemiologia dei tumori

Farmacologia

- Correlate molecolari e cellulari dell'efficacia dei farmaci
- Ruolo modulatore dei fattori locali sulla reattività cardiovascolare: aspetti fisio-farmacologici
- Farmacologia dell'età evolutiva: influenza esercitata a lungo termine dallo stress neonatale sui periodi critici dello sviluppo dei sistemi ormonali dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e dei sistemi oppioidi endogeni nei roditori
- Terapia genica e cellulare dello scompenso cardiaco
- Il controllo del dolore acuto e cronico: nuovi approcci farmacologici
- Recettori A_{2A} dell'adenosina ed $mGlu_3$ del glutammato come possibili target per il trattamento di patologie neurodegenerative

Fisica

- Basi biofisiche e radiobiologiche della radioprotezione
- Tecniche dosimetriche e metodi di stima dell'esposizione finalizzati alla valutazione dei rischi da radiazioni ionizzanti di origine naturale
- Tecniche di ottimizzazione per piani di trattamento radioterapici con fasci ad intensità modulata
- Biodosimetria EPR su smalto di denti
- Problematiche bioetiche legate alla sperimentazione in campo medico di tecniche che utilizzano le radiazioni ionizzanti
- Basi strutturali per il riconoscimento e la riparazione di lesioni indotte in acidi nucleici da mutageni ambientali
- Caratterizzazione delle sorgenti di radioattività naturale negli ambienti chiusi
- Dosimetria e stato solido per tecniche non convenzionali in radioterapia
- Effetti sulla salute delle radiazioni ionizzanti di origine artificiale
- Radiobiologia degli ioni pesanti
- Radiazioni non ionizzanti: effetti biologici e sanitari
- Sviluppo di metodologie in radioterapia: aspetti innovativi nello studio della radiosensibilità cellulare e nel miglioramento della pratica clinica radioterapica

Fisiopatologia Organo e Sistema

- Modelli animali di riferimento per lo studio della plasticità neurocomportamentale: ruolo delle neurotrofine
- Cellule dendritiche nelle patologie autoimmuni del sistema nervoso centrale: ruolo nel mantenimento della risposta autoimmune e potenziale nuovo bersaglio immunoterapeutico
- Caratterizzazione di modelli animali di disturbi del neurosviluppo: valutazione di indici neurocomportamentali di danno in roditori esposti ad agenti colinotossici in età neonatale
- Fattori psicobiologici di rischio o di protezione per disturbi del comportamento e vulnerabilità all'offerta di sostanze ricreative in età evolutiva
- Meccanismi di controllo dell'attivazione microgliale nelle neuropatologie acute e croniche: studi biochimici e molecolari
- Meccanismi molecolari che regolano la sintesi e la degradazione del secondo messaggero AMP ciclico nelle cellule gliali e loro ruolo nella neuroprotezione
- Metodi statistici per l'analisi di dati neurocomportamentali con struttura complessa
- Canali permeabili al K⁺ in microglia: meccanismi di regolazione e loro ruolo nell'ambito dei processi neuroinfiammatori
- Qualità della relazione sociale e meccanismi di approfondimento: un modello animale

Igiene Ambientale

- Problemi igienico-sanitari legati ad aspetti microbiologici particolari di acque da destinarsi al consumo umano
- Gestione della qualità delle acque di balneazione e nuovi criteri di valutazione dell'esposizione a fattori di rischio
- Impatto sanitario di attività e insediamenti produttivi ad alto rischio
- Problemi emergenti di qualità delle acque e rischio sanitario
- Metodi di stima dell'esposizione in epidemiologia ambientale
- Indicatori di sostenibilità per la valutazione integrata degli impatti antropici sulle acque superficiali e strategie di protezioni delle risorse idriche per le popolazioni: il caso studio del bacino idrografico del fiume Tevere
- Microbiologia bioinformatica
- Valutazione del rischio sanitario e ambientale connesso all'utilizzo sul suolo di ammendanti da rifiuti e di alcune tipologie di rifiuti
- La disinfezione delle acque potabili: valutazione comparativa dell'acido peracetico
- Effetti sulla salute umana di esposizioni ad antiparassitari: piani di sorveglianza e indagini mirate
- Modelli per la valutazione del rischio riproduttivo di sostanze ambientali
- Esposizione ad inquinanti tradizionali, PM10, PM2, 5, particelle ultrafini, e loro specifici componenti ed effetti sulla salute, in un'area urbana di Roma

Immunologia

- Cellule T regolatorie mucosali: ruolo nelle malattie infiammatorie croniche intestinali e nella induzione di tolleranza mucosale
- Studio dell'efficacia del sistema ADEPT mediante un approccio basato sul modello cellulare della resistenza multipla (MDR)
- Malattie infiammatorie croniche: ruolo delle cellule dendritiche e dell'IFN di tipo I
- Studi sull'attività cannibalica dei tumori umani, possibile ruolo nell'evasione tumorale e approcci terapeutici innovativi

- Qualità e sicurezza dei prodotti immunologici
- Studio dell'effetto di molecole e cellule regolatorie capaci di indurre uno stato di tolleranza della risposta immuno cellulare allogenica
- Studio dei meccanismi infiammatori e immunitari in patologie cardiovascolari ed eziologia aterosclerotica
- Risposta immunitaria nella echinococcosi cistica: diagnosi e immunoregolazione
- Omeostasi del sistema immunitario nelle patologie associate all'invecchiamento: ruolo dello sbilanciamento ossidativo

Ingegneria Biomedica

- Algoritmi e soluzioni tecnologiche per il trattamento della fibrillazione atriale
- Valutazione tecnologica *in vitro* e *in vivo* dell'effetto dei trattamenti laser sui biomateriali utilizzati nella riabilitazione orale in conservativa, in endodonzia e in implantologia dentale
- Funzionalità e compatibilità di superfici di biomateriali
- Studio biomeccanico del fallimento degli impianti protesici cardiovascolari
- Sviluppo di strumenti e metodi innovativi per la valutazione e il recupero della abilità motoria
- Metodi di oftalmologia digitale

Medicina Veterinaria

- Caratteristiche molecolari e immunogenetiche degli agenti zoonotici *Brucella* spp., *Mycobacterium bovis* e *Bacillus anthracis*
- Sorveglianza delle encefalopatie spongiformi trasmissibili degli animali in Italia: caratterizzazione dei ceppi di scrapie e BSE, studio dei fattori genetici di suscettibilità e resistenza e sviluppo di strategie di profilassi e controllo
- Identificazione e prevenzione del rischio sanitario in alimentazione animale
- Epidemiologia veterinaria: zoonosi trasmesse da alimenti e diffusione della resistenza agli antimicrobici in batteri di origine animale quali modelli per un'analisi integrata degli aspetti di salute umana e sanità animale
- Zoonosi trasmesse da alimenti: sviluppo di metodologie e azioni per il controllo delle infezioni da *Escherichia coli* O157 e *Campylobacter* spp. attraverso la filiera produttiva degli alimenti di origine animale
- Benefici e rischi da sostanze ad azione farmacologica nelle produzioni alimentari

Metabolismo e Bioclinica Patologica

- Regolazione operata dalle lipoproteine trasportatrici degli acidi grassi alimentari sulla espressione genica, attività e funzione dei recettori scavengers in relazione al ruolo del macrofago nelle fasi precoci dell'aterosclerosi a livello vasale
- Interazione tra membrane cellulari e lipoproteine. Studio biochimico e molecolare di alterazioni causa di dislipidemie e sequele vascolari
- Studio del complesso proteolitico funzionale coinvolto nella genesi dell'Alzheimer di tipo familiare, in modelli *in vivo* e *in vitro*
- Malattia celiaca: meccanismi di tossicità dei peptidi prolamminici. Sorveglianza nazionale delle complicanze
- Studio dell'influenza dello stress ossidativo sul rimodellamento e omeostasi del tessuto adiposo attraverso la valutazione di marker specifici del differenziamento e della funzionalità degli adipociti

- Studio del ruolo di fattori nutrizionali prenatali nella prevenzione e nella modulazione di processi neurodegenerativi in modelli sperimentali
- Patologie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario. Modelli per lo studio dei meccanismi patogenetici
- Studio di malattie genetiche causate da difetti nel catabolismo degli sfingolipidi

Parassitologia

- Infezioni da *Cryptosporidium* e *Giardia* attraverso alimenti e acque: metodi di identificazione ed epidemiologia molecolare
- Studio della risposta immune ad agenti zoonotici: *Cryptosporidium* e *Trichinella*
- Identificazione di marcatori molecolari in popolazioni di *Leishmania* e la loro applicazione nella sorveglianza e controllo della leishmaniosi umana e canina
- Studio sull'attuale distribuzione dei flebotomi in focolai del nord Italia e valutazione di una loro probabile espansione correlata ai futuri cambiamenti climatici
- Epidemiologia e controllo della malaria d'importazione in Italia
- Espressione genica differenziale in ceppi virulenti e avirulenti di *Toxoplasma gondii*: basi molecolari, ruolo nella virulenza e nella patogenesi

Tossicologia Applicata

- Biomonitoraggio della popolazione: aspetti metodologici e tossicologici dell'esposizione ad elementi neurotossici
- Sistemi di informazione e meccanismi di valutazione, gestione e riduzione del rischio legato all'uso di sostanze e preparati pericolosi
- Sviluppo e standardizzazione di metodi per la determinazione di residui nei prodotti di origine animale ad integrazione delle attività del Laboratorio Comunitario di Riferimento per i residui
- Valutazione delle conseguenze del rilascio di palladio, platino, rodio e altri metalli da marmitte catalitiche per autotrazione
- Valutazione dell'esposizione della popolazione a residui di antiparassitari tramite gli alimenti, con particolare riguardo ai lattanti e bambini
- Esposizione dell'uomo a materiali naturali e di sintesi. Rischi connessi con la cessione di contaminanti. Nuovi materiali e nuovi approcci

Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia

- La combustione e le emissioni autoveicolari quali principali fonti di inquinamento dell'aria nelle aree urbane: studio sulle relazioni tra caratteristiche dei combustibili e qualità delle emissioni con particolare riguardo alla loro influenza sui livelli di policlorodibenzodiossine e policlorodibenzofurani nell'aria urbana
- Modellizzazione del rischio chimico tossicologico: relazioni struttura-attività, bioinformatica e mappe spaziali
- Mismatch repair: controllo della stabilità del genoma nel processo di cancerogenesi
- L'interazione gene-ambiente nel metabolismo dei folati: effetti sulla integrità e segregazione cromosomica
- La proteina del retinoblastoma nel differenziamento della cellula normale e neoplastica
- Studio in situ sulla detossificazione da microcontaminanti organici persistenti in vongole (*Tapes* sp.) trapiantate in sedimenti a livello di contaminazione di fondo ambientale
- Epidemiologia molecolare dei tumori: ruolo della variabilità interindividuale nella riparazione del DNA

- Preparazioni a base di piante officinali: attività bioconservante e antimicrobica
- Modelli cellulari *in vitro* per la valutazione tossicologica e lo studio di meccanismi di sostanze naturali e di sintesi
- Identificazione di fattori metabolici di suscettibilità individuale a xenobiotici con diverso meccanismo di azione e implicazioni per la valutazione del rischio

Ultrastrutture

- Meccanismi di farmacoresistenza in cellule tumorali umane
- Le strutture batteriche di superficie nelle infezioni opportuniste: implicazioni patogenetiche e prospettive per immunoterapie alternative
- Valutazione *in vitro* e *in vivo* della biocompatibilità di nuovi materiali e delle prestazioni di dispositivi innovativi per implantologia
- Meccanismi di sopravvivenza allo stress e fattori di virulenza di batteri gastroenterici
- Tossine batteriche come agenti farmacologicamente attivi sul differenziamento muscolare
- Meccanismi di degenerazione neuronale nella malattia di Alzheimer e nella eccitotossicità: studi su colture cellulari e membrane modello
- Marker subcellulari di longevità, invecchiamento e degenerazione cellulare
- Correlazioni tra caratteristiche chimico-fisiche ed effetti biologici del particolato fine (<2,5 µm) e ultrafine (<0,1µm)
- Caratterizzazione antigenica e molecolare di rotavirus e calicivirus enterici
- Colture cellulari tridimensionali come nuovo approccio sperimentale *in vitro* per valutare gli effetti tossici di agenti di natura chimica e fisica: una proposta per limitare la sperimentazione animale
- Studio del meccanismo di azione di componenti ad attività antimicrobica del latte: prevenzione dell'infezione da patogeni gastroenterici o ad habitat gastrointestinale
- Malattie rare: dal Registro Nazionale a modelli di studio per il miglioramento degli approcci alla prevenzione, diagnosi e trattamento

Virologia

- Fattori di trascrizione primari e secondari effettori della risposta alle citochine, quali target nel controllo della crescita tumorale e del differenziamento
- Interferon di tipo I come adiuvanti di vaccini umani e per lo sviluppo di nuovi protocolli clinici di immunoterapia basati sull'uso di cellule dendritiche
- Virus dell'influenza come vettore di antigeni estranei per immunizzazione nella profilassi e immunoterapia
- Studio e prevenzione dell'influenza nelle sue diverse forme epidemiche e pandemiche
- Patogenesi, immunità e terapia delle infezioni da enterovirus
- Ruolo di monociti/macrofagi e di mediatori solubili da essi prodotti nella modulazione della risposta immune
- Controllo dell'infezione da HPV: nuovi approcci per la sua profilassi e la terapia
- Aspetti diagnostici e molecolari dell'infezione da herpesvirus umano 8 (HHV8) e delle patologie HHV8 associate
- Studio del ciclo replicativo del virus dell'epatite A e caratterizzazione di ceppi isolati in Italia
- Ecologia e meccanismi patogenetici di virus con ciclo naturale coinvolgente invertebrati e/o vertebrati
- Le encefalopatie spongiformi trasmissibili dell'uomo e degli animali causate da agenti infettivi non convenzionali
- Modelli preclinici per lo studio della modulazione della risposta immune alle infezioni virali e ai tumori

- Tecnologia dei microarray e sue applicazioni a ricerche biomediche di interesse strategico per la sanità pubblica
- Studio delle caratteristiche strutturali e biologiche di nuovi virus e varianti virali nelle infezioni da virus epatitici. Caratterizzazione eziologica e diagnostica
- Studio dei fattori virali nella patogenesi delle infezioni croniche da virus dell'epatite B e C. Applicazione di modelli sperimentali *in vivo* e *in vitro*
- Aspetti diagnostici e molecolari da retrovirus umani

Segreteria Attività Culturali

- Le nuove droghe: un'analisi interattiva tra scuola e istituti di ricerca. Una collaborazione tra studenti, insegnanti e ricercatori per la produzione di unità documentarie e didattiche sulle nuove droghe
- Produzione di un sistema prototipale per la rappresentazione geografica dei fattori di rischio utilizzabili ai fini della programmazione dei servizi sanitari

Servizio Biologico

- Isolamento e studio funzionale del gene per la superossido dismutasi periplasmatica di *Vibrio cholerae*: caratterizzazione della proteina e del suo ruolo nel meccanismo di difesa dall'ospite

Servizio Qualità e Sicurezza sulla Sperimentazione Animale

- Tecnologie riproduttive: transgenesi e sviluppo di metodi innovativi per la transgenesi e la terapia genica embrionale

Progetti di ricerca finanziati sul Fondo Sanitario Nazionale (DL.vo 502/1992 art. 12)

Progetti di ricerca finalizzata

L'Istituto, nell'ambito del finanziamento previsto dall'articolo 12 del DL.vo 502/1992, ha avviato, fin dal 1993, una serie di procedure per lo sviluppo di attività di ricerca e di intervento sul territorio, coerenti con gli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale.

In particolare, il Comitato Amministrativo dell'Istituto ha raccomandato che:

- i progetti siano pluriennali;
- i progetti siano di interesse nazionale o per il valore intrinseco o per gli obiettivi che perseguono;
- le parti di progetto a contenuto di ricerca sanitaria avanzata siano gestite attraverso bandi nazionali che consentano a tutta la comunità scientifica di partecipare in condizioni di assoluta trasparenza;
- i risultati ottenuti dai progetti siano vagliati attraverso procedure pubbliche.

I nuovi progetti approvati per l'esercizio finanziario 2001 sono i seguenti:

- Approcci immunoterapeutici innovativi nella lotta alle infezioni opportunistiche
- Regolazione On/Off tra proliferazione e differenziazione nella cellula staminale emopoietica
- Le cellule staminali ematopoietiche (CSE): caratterizzazione fenotipico-funzionale, plasticità e modelli di utilizzo preclinico
- Progetto multicentrico di valutazione degli esiti degli interventi psicosociali in psichiatria
- Nuovi approcci allo studio e alla terapia della degenerazione miocardica nell'insufficienza cardiaca
- Nuove strategie terapeutiche immunomodulatorie e neuroprotettive in modelli sperimentali di sclerosi multipla

- Associazione tra fattori ambientali, meccanismi genetici, molecolari e cellulari nelle patologie allergiche
- Fattori genetici, patogenetici e biochimici responsabili della sensibilità/resistenza alle EST
- Fattori genetici e nutrizionali che influenzano peso corporeo e sviluppo di complicanze in soggetti obesi
- Ruolo degli elementi chimici neurotossici e della componente genetica nella eziopatologia delle malattie neurodegenerative
- Meccanismi di resistenza e terapie innovative del melanoma umano
- Cellule dendritiche e IFN di tipo I: studi finalizzati a nuove strategie di immunoterapia del cancro
- Ricerca di fattori endogeni o esogeni diversi dalla PrP coinvolti nell'eziopatogenesi delle TSE

Negli anni precedenti (1996-2000) sono stati varati i seguenti progetti:

- Terapie non convenzionali (1999)
- Sicurezza d'uso di farmaci impiegati nelle patologie dell'anziano (2000)
- Multiresistenza ai farmaci antitubercolari: meccanismi, impatto clinico ed approcci immunoterapeutici integrativi (2000)
- Studi per l'ottimizzazione della gestione dei trapianti di organi e tessuti (1999)
- Progetto nazionale salute mentale (1996)
- L'importanza dei fattori affettivi nei processi di apprendimento sociale: un modello animale (1997)
- Meccanismi infiammatori ossidativi e autoimmuni nelle malattie invalidanti del sistema nervoso e ricerca di nuove modalità terapeutiche (1999)
- Danno cerebrale ipossico/ischemico nel neonato: studi epidemiologici e sperimentali su diagnosi, terapie e recupero (2000)
- Ruolo dei determinanti diagnostici e terapeutici sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici (1997)
- Studio e realizzazione di un sistema di scintimammografia tomografica per uso clinico (1997)
- Miglioramento continuo di qualità di radioterapia: sviluppo di metodologie e loro applicazione sul territorio nazionale (1997)
- Citochine e farmaci emergenti per la modificazione delle risposte biologiche: sviluppo delle modalità e delle strategie di uso clinico (1997)
- Ruolo dello "Human herpesvirus-8" (HHV-8) di citochine, chemochine ed oncogeni nell'iniziazione e nella progressione del sarcoma di Kaposi: nuove strategie terapeutiche (1998)
- Le neoplasie ematopoietiche: bioterapie staminali innovative e modelli tumorigenici (1998)
- Valutazione comparativa multicentrica di tecniche di mammografia a risonanza magnetica (MRM) e di imaging convenzionale nella diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti a rischio genetico (1998)
- Programmi di verifica e revisione di qualità dell'assistenza sanitaria (1998)
- Studio dei meccanismi di trasporto dei farmaci antitumorali volto all'individuazione di approcci terapeutici idonei al superamento della farmacoresistenza (1998)
- Setil – studio epidemiologico multicentrico italiano sull'eziologia dei tumori del sistema linfemopoietico e del neuroblastoma nel bambino (1999)
- Sviluppo di bioterapie innovative antitumorali (1999)
- Studio dei determinanti socio-economici diagnostici e terapeutici per l'interpretazione delle differenze di sopravvivenza per tumore in Italia. Progetto itacare-3 (1999)
- Variabilità nei servizi sanitari (1999)
- Strategie innovative per la terapia anti-neoplastica su basi apoptotiche e differenziative (2000)
- Nuove Terapie Anti-tumorali con Interferon: dalla Ricerca di base al trial clinico con vaccini tumorali (2000)

- Valutazione dell'efficacia a lungo termine, dell'immunità cellulo-mediata, della prevenzione secondaria nei contatti familiari e della dose di richiamo dei vaccini acellulari contro la pertosse (Studio PROPER) (1996)
- Sistema informatizzato di notifica delle malattie infettive (SIMI) (1996)
- Strategie vaccinali e terapeutiche per il trattamento dell'infezione da HIV (1998)
- Ruolo di agenti infettivi in patologie cardio- e cerebro-vascolari (1998)
- Antibiotico resistenza: quadro epidemiologico e sistemi di sorveglianza (1998)
- Aspetti preventivi, diagnostici e terapeutici delle infezioni microbiche associate alle protesi vascolari ad impianto temporaneo (1998)
- Citochine come adiuvanti nella preparazione di vaccini di nuova generazione (1998)
- Infezione da virus influenzali umani ed animali: aspetti clinici, epidemiologici, patogenetici e molecolari (1998)
- Epidemiologia delle vaccinazioni in Italia (malattie dell'infanzia: pertosse, morbillo, rosolia, varicella, parotite) (1999)
- Storia naturale, terapia e prevenzione delle epatopatie acute e croniche (1999)
- Nuove strategie per lo sviluppo di vaccini virali (1999)
- Approcci innovativi della definizione di antigeni protettivi adiuvanti e correlati di protezione per vaccini batterici micotici e protozoari (1999)
- Caratterizzazione delle basi genomiche di infezioni virali batteriche e parassitarie e applicazioni per strategie di controllo (2000)
- Progetto Multidisciplinare sulla Terapia delle Malattie da Virus (2000)
- Predizione e prevenzione delle complicanze vascolari del diabete mellito (1998)
- Target patogenetici molecolari nella terapia della insufficienza cardiaca (1998)
- Antiossidanti naturali e riflessi sulle malattie cronico-degenerative (1998)
- Meccanismi immunoregolativi nella patologia infettiva e cronico-degenerativa mucosale (1998)
- Le patologie da allergia: sviluppo di strumenti diagnostici e terapeutici e valutazione della loro appropriatezza ai fini di una corretta gestione del paziente allergico (1998)
- Malattie infiammatorie croniche intestinali ed autoimmuni: componenti immunoregolatori della mucosa nella patogenesi e prevenzione (1999)
- Meccanismi patogenetici e loro immunomodulazione nella prevenzione e nel trattamento delle malattie allergiche (2000)
- Basi molecolari dell'Ipotiroidismo Congenito: predizione, prevenzione e intervento (2000)
- Progetto Nazionale per la standardizzazione e l'assicurazione di qualità dei test genetici (1998)
- Ruolo dei fattori di rischio genetico ed ambientale nell'insorgenza delle neoplasie umane (1998)
- Malattie rare: registro nazionale e modelli di studio finalizzati al miglioramento delle modalità di prevenzione, eziopatogenesi, diagnosi e terapia (1999)
- Fattori genetici ed ambientali nelle malattie multifattoriali: istituzione di un registro nazionale di gemelli (2000)
- La plasticità delle cellule staminali emopoietiche post-natali (2000)
- Indagine sullo stato di salute della popolazione italiana (1997)
- Epidemiologia dell'anziano (1998)
- Il progetto cuore: epidemiologia e prevenzione delle malattie ischemiche del cuore (1998)
- Stima dell'impatto relativo delle principali patologie nel determinare mortalità ed invalidità utilizzando al meglio i dati epidemiologici attualmente disponibili (1999)
- Valutazione del rischio igienico-sanitario correlato alla diffusione di protozoi patogeni in acque destinate al consumo umano ed in acque reflue (1998)
- Sicurezza d'uso dei pesticidi (1997)

- Esposizione umana a xenobiotici con potenziale attività endocrina: valutazione del rischio per la riproduzione e per l'età evolutiva (1999)
- Impatto sanitario dell'amianto: epidemiologia, fonti di esposizione e meccanismi patogenetici (1999)
- Effetti diretti e indiretti dei campi elettromagnetici sulla salute (2000)
- Effetti biologici dei campi magnetici di bassa frequenza sulla proliferazione cellulare e sul differenziamento embrionale. Effetti sanitari dei campi elettromagnetici a frequenze intermedie (300Hz – 10MHz) (1998)
- Studio caso-controllo sui tumori dell'encefalo, della testa e del collo in relazione all'uso di telefoni cellulari. Contributo italiano ad un progetto internazionale coordinato dalla IARC (1998)
- Sorveglianza degli effetti nocivi da alimenti: intolleranza ai cereali (1998)
- Criteri per la valutazione del rischio igienico-sanitario di contaminanti dell'acqua potabile e della dieta in popolazioni non omogenee per esposizione e vulnerabilità (1998)
- Nuovi sistemi di screening per il controllo dei contaminanti nei prodotti alimentari (1998)
- Valutazione del rischio associato al consumo di alimenti contenenti sostanze tossiche (1998)
- Sorveglianza di patologie emergenti, zoonotiche e da importazione (1998)
- Intossicazioni alimentari correlate con l'utilizzo di farmaci in zootecnia: valutazione del rischio sanitario mediante studi epidemiologici, biochimico-clinici, e farmacotossicologici (1998)
- Insorgenza, controllo e rilevanza clinica dell'antibiotico-resistenza in ambito umano. Meccanismi di trasmissione interumana, animale-uomo e da alimenti (1999)
- Valutazione della sicurezza d'uso degli organismi geneticamente modificati (OGM) per l'impiego in alimentazione umana (2000)
- Area progetto droga (2000)
- Individuazione e conoscenza nuovi problemi connessi all'uso di sostanze stupefacenti e psicotrope (2000)
- Progetto nazionale per la formazione del personale delle discoteche ai fini della prevenzione dell'uso di sostanze stupefacenti e psicotrope tra i giovani (2000)
- Epidemiologia genetica della malattia di Alzheimer (2000)
- Progetto italiano sull'epidemiologia della malattia di Alzheimer (I.P.R.E.A.) (2000)
- Modelli sperimentali di stress: effetti su morte neuronale e meccanismi di neuroprotezione (2000)
- Processi patogenetici e riparativi in modelli animali e in vitro della malattia di Alzheimer (2000)
- Meccanismi di traduzione dei segnali cellulari nell'Alzheimer ed altre patologie neurodegenerative (2000)
- Ruolo dei recettori A2a dell'adenosina e metabotropici del glutammato nelle demenze da neurodegenerazione striatale (2000)
- I segnali di traduzione legati ai pathway apoptotici e l'eziopatogenesi dell'Alzheimer (2000)
- Ruolo della nicastrina nell'eziopatogenesi dell'Alzheimer familiare: aspetti genetico-molecolari (2000)

Progetti di ricerca corrente

Negli anni finanziari 1999-2001, sono stati assegnati all'Istituto i fondi previsti dall'articolo 12 del DL.vo 502/1992 per la ricerca corrente.

Questi fondi sono stati utilizzati per finanziare progetti di ricerca applicativa e di elevata priorità per la salute pubblica, con particolare riguardo alle ricerche di qualità legate ad attività correnti di tipo istituzionale (obbligatorie, o d'altra natura), ivi comprese quelle di particolare valenza strategica.

Per l'anno 2001 sono stati finanziati per il secondo anno di ricerca i progetti varati nel 2000.