

- svolge attività di consulenza del Governo e delle Regioni per la formazione dei rispettivi piani sanitari;
- svolge attività di consulenza, in collaborazione con l’Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL) e con gli altri enti o amministrazioni che si occupano di produzione e impiego dell’energia termoelettrica, nucleare e delle sostanze radioattive e di qualunque forma di energia usata a scopi diagnostici e terapeutici provvede all’elaborazione, nel campo igienico-sanitario, di norme tecniche concernenti farmaci, alimenti, sanità veterinaria, prodotti, attività ed opere del settore;
- produce, su richiesta del Ministro della Salute, sostanze terapeutiche, profilattiche e diagnostiche;
- appronta ed aggiorna l’Inventario nazionale delle sostanze chimiche e dei preparati pericolosi, per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nell’ambiente.

Controlli, pareri, certificazioni ed ispezioni

Sin dalla sua fondazione l’Istituto svolge attività di controllo, consulenza e ispezione nei settori di sua competenza: dalla patologia infettiva (identificazione e tipizzazione di virus, sorveglianza delle malattie infettive, ecc.) ai settori dell’ambiente (controlli sul territorio e negli ambienti confinati), degli alimenti (conservazione o contaminazione di cibi, nuove tecnologie alimentari, valutazione della sicurezza d’uso e delle piante transgeniche, ecc.), dei farmaci (specialità medicinali, sieri e vaccini per uso umano e veterinario), delle tecnologie biomediche (Figura 10).

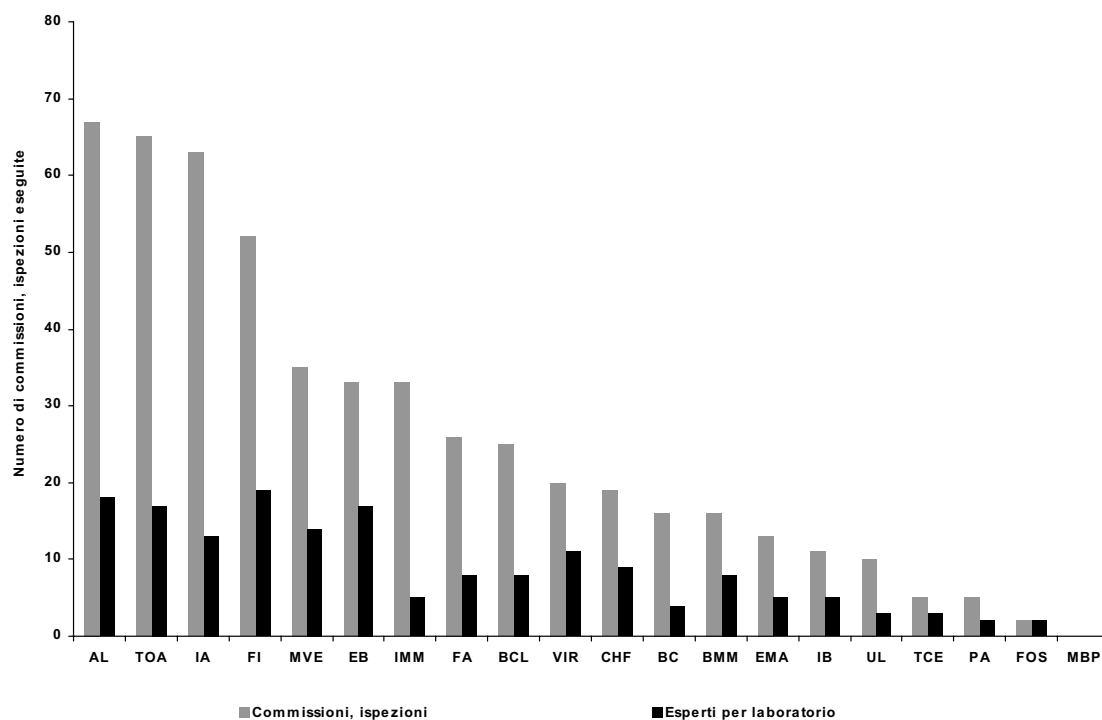


Figura 10. Commissioni, ispezioni eseguite da esperti ISS, distinte per laboratorio, nel 2002 (l’attività è stata censita basandosi sulle nomine conferite formalmente dalla Presidenza)

ATTIVITÀ DEI LABORATORI E DEI SERVIZI*

* La sequenza dei Laboratori segue l'ordine alfabetico della lista delle abbreviazioni (vedi legenda pag. iii)

Laboratorio di Alimenti

Il Laboratorio Alimenti svolge un'attività principalmente caratterizzata da compiti e adempimenti inerenti la valutazione della sicurezza d'uso degli alimenti, sia per motivi di carattere istituzionale, che può anche comportare la partecipazione a riunioni e incontri tecnici in ambito nazionale ed internazionale, sia per lo sviluppo e la realizzazione di programmi di ricerca, specialmente nell'ambito dell'Unione Europea con le istituzioni comunitarie.

A tali attività si aggiunge il forte impegno derivante dalla partecipazione a circuiti interlaboratorio con le istituzioni comunitarie in quanto Laboratorio nazionale di riferimento per i virus nei molluschi, per il latte e derivati e, per quanto di competenza, per i residui alimentari.

Le attività più rilevanti svolte dal Laboratorio sono:

- Stima delle assunzioni di alcuni additivi con la dieta e valutazione del rischio sanitario associato.
- Valutazione dell'attendibilità di metodi per la ricerca e determinazione quantitativa di contaminanti di origine tecnologica e/o ambientale (Idrocarburi Policiclici Aromatici e Alchilfenoli), di interesse tossicologico in alimenti a matrice lipidica (latte, oli e prodotti ittici). Monitoraggio dei prodotti del commercio al fine di definire valori di accettabilità necessari per l'emanazione di norme nazionali.
- Valutazione della tracciabilità nella filiera alimentare e della sicurezza ai fini della alimentazione umana degli OGM e valutazione della esposizione con la dieta alle micotossine. Le tematiche risultano di notevole attualità rispettivamente per la necessità di apportare innovazioni concettuali e metodologiche ai criteri di valutazione della sicurezza degli OGM e per la possibilità di acquisire informazioni sugli effetti dei processi di trasformazione delle filiere alimentari sulle micotossine in vista sia della valutazione del rischio che della fissazione dei livelli tollerabili. Si segnala inoltre l'attività di coordinamento di alcune TASK di cooperazione scientifica europea per la raccolta dei dati e la valutazione dell'esposizione a talune micotossine nella popolazione dell'Unione.
- Attività di ricerca e controllo dei prodotti destinati a un'alimentazione particolare. Di rilievo è l'attività che il Laboratorio svolge per la valutazione della qualità degli integratori alimentari, specialmente di tipo vegetale, utilizzati per migliorare le prestazioni psicofisiche dell'individuo e il monitoraggio sulle abitudini dietetiche e lo stato nutrizionale della popolazione.
- Studio delle problematiche poste dalla presenza dei virus, della salmonella e della *L. monocytogenes* negli alimenti e delle modalità con cui eliminarli o ridurli al fine di valutare l'esposizione della popolazione in relazione al consumo di alimenti pronti.
- Attività di ricerca dei metodi della biologia molecolare per la ricerca rapida e subtipizzazione dei patogeni alimentari a fini epidemiologici, ecologici e per una migliore comprensione della genetica di popolazione. In tale ambito si segnala la rilevante attività svolta quale Centro Nazionale per la diagnosi di Botulismo.

Laboratorio di Biologia Cellulare

Il Laboratorio di Biologia Cellulare intende adottare un approccio integrato alla genomica funzionale. Tale programma permette di identificare una serie di aree scientifiche “verticali” e “orizzontali”, atte a sviluppare l'attività del laboratorio stesso e quella in collaborazione con gli altri laboratori dell'ISS coinvolti nelle tematiche.

Le aree verticali sono:

- *Analisi delle variazioni fenotipiche risultanti da mutazioni*
Si tratta dell'analisi di alcuni fenotipi per l'identificazione di nuovi geni e delle relative mutazioni che possono essere responsabili di malattie. Priorità viene data allo sviluppo di nuovi metodi di screening per l'identificazione di malattie rare e dei geni coinvolti nelle malattie ad eziologia multifattoriale.
- *Proteomica: identificazione, caratterizzazione, espressione ed interazione di proteine*
Quest'area prevede l'adozione di strumenti bioinformatici e database, la sequenza di geni, la tecnologia *microarray*, i metodi d'analisi dei profili di espressione, i metodi per correlare struttura e funzione delle proteine, la rilevanza funzionale e patologica delle interazioni proteina-proteina, la modellistica proteica.
- *Metodi in silico, biochimici e strumentali per la descrizione di sistemi cellulari nelle malattie croniche e cronico-degenerative*
Analisi, modellistica e simulazione di *pathway* metabolici complessi in condizioni normali e patologiche attraverso lo sviluppo di strumenti fisici (EPR, NMR) e bioinformatici. Particolare attenzione è data a quelle modifiche metaboliche, strutturali e dei meccanismi biochimici, strutturali e di *signalling* che risultano alterate dalla cronicizzazione della malattia.
- *Terapia genica e terapia cellulare*
L'approccio integrato della genomica funzionale delineato nelle aree precedenti rappresenta la base scientifica per i criteri di valutazione delle richieste di autorizzazione alla sperimentazione clinica di prodotti per terapia genica e terapia cellulare.

Le aree orizzontali sono:

- *Registro nazionale malattie rare*
- *Progetto NEPHIRD*
Il progetto NEPHIRD (*NETwork of Public Health Institutions on Rare Diseases*) coordinato dall'ISS e finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito delle azioni di sanità pubblica intraprese a favore delle malattie rare, rappresenta un network a cui collaborano 15 Paesi europei.

Laboratorio di Biochimica Clinica

Il laboratorio di Biochimica Clinica svolge attività di ricerca, sorveglianza e controllo afferente a tre diverse aree di intervento di pari rilevanza sociale e sanitaria.

Medicina di laboratorio

In quest'area si identificano, come tematiche generali, la diagnostica, il monitoraggio di laboratorio dei pazienti, il sistema di gestione per la qualità nei servizi di medicina di laboratorio.

Le ricerche in atto, suscettibili di importanti ricadute per la salute della popolazione, riguardano le seguenti patologie di riconosciuto interesse sociale e condizioni di rischio da esposizione a sostanze tossiche nell'ambiente esterno o di lavoro:

- malattie metaboliche e cronico-degenerative (nefropatie, malattie cardiovascolari, morbo di Alzheimer, diabete);

- malattie genetiche rare (anemie emolitiche ereditarie, morbo di Wilson);
- deficit nutrizionali collegati a carenze di micronutrienti;
- esposizione ambientale e occupazionale a metalli, idrocarburi policiclici aromatici, benzene, fitofarmaci, policlorobifenili.

Gli obiettivi delle ricerche sono l'identificazione e la validazione di marcatori genetici e biochimici, lo studio e la validazione di strategie diagnostiche, la definizione di protocolli di monitoraggio, la valutazione di dispositivi medico-diagnostici *in vitro*.

Per quanto attiene al Sistema di Gestione per la Qualità, il Laboratorio di Biochimica Clinica partecipa attivamente ai lavori di gruppi di esperti dell'UE delegati alle seguenti attività:

- allestimento e certificazione di materiali di riferimento
- elaborazione di linee guida per la sorveglianza sui dispositivi medico-diagnostici *in vitro* (Direttiva 98/79/CEE; DL 8 settembre 2000 n. 332).

Organizza inoltre Programmi di Valutazione Esterna di Qualità (PVEQ) per test diagnostici specialistici (es. test per il deficit ereditario di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, determinazione di elementi in traccia e metaboliti di composti organici nei fluidi biologici) non inclusi in PVEQ organizzati dalle regioni (DPR 14 gennaio 1997).

Medicina trasfusionale

In questo settore il Laboratorio sta sviluppando sia ricerche di base che programmi di coordinamento, sorveglianza e controllo, come previsto dalla legislazione vigente per le trasfusioni di sangue e la produzione di emoderivati (Legge n. 107/1990 e successivi decreti attuativi; DM 28 agosto 1996; DM 17 luglio 1997).

Obiettivi specifici delle ricerche sono:

1. i meccanismi molecolari coinvolti nella proliferazione e differenziazione di diverse linee cellulari del sistema emopoietico;
2. le alterazioni molecolari e biochimiche correlate a lesioni da conservazione dei concentrati di piastrine e di eritrociti per trasfusione.

I risultati potrebbero rappresentare la base per lo sviluppo di nuove strategie di intervento, in sostituzione o a supporto della terapia trasfusionale, e di nuovi metodi di preparazione di emocomponenti.

L'attività di coordinamento, monitoraggio e sorveglianza è articolata, a tutto campo, sui problemi emergenti in medicina trasfusionale e consistenti in:

- Organizzazione, validazione e gestione di un sistema informativo sull'attività dei Centri Trasfusionali, integrato fra Regioni, Istituto e Ministero della Salute, mirato al raggiungimento dell'autosufficienza e della sicurezza del sangue ed emoderivati.
- Monitoraggio della contaminazione del materiale di origine (donazioni) e del prodotto finito (emocomponenti, emoderivati).
- Monitoraggio delle reazioni avverse e dei relativi fattori causali.
- Elaborazione di linee guida per il Sistema Qualità nei servizi di medicina trasfusionale e nelle banche di cellule staminali e di sangue di cordone per uso clinico.

Il Laboratorio cura, inoltre, da diversi anni, l'organizzazione di un programma di VEQ per i test di screening virologico (HBsAg, antiHCV, antiHIV) presso le strutture trasfusionali.

L'attività di controllo riguarda la produzione delle specialità medicinali emoderivate e consiste in:

- Controllo di stato su tutti i lotti (batch release) prima dell'immissione in commercio (DM 26 aprile 1996).
- Controllo di prodotti già in commercio prelevati a campione dai NAS (DL n. 44 18 febbraio 1997) o segnalati per non conformità.
- Verifiche ispettive ad Aziende produttrici di emoderivati, rispetto ai requisiti previsti dalle Norme di Buona Pratica di Fabbricazione (DM 178/1991).
- Pareri sulla documentazione, relativa al processo di produzione di emoderivati, fornita dalle Aziende.

Sostanze d'abuso

Le aree di interesse, di grande attualità e rilevanza, in questo settore sono l'abuso di sostanze stupefacenti o farmacologicamente attive, il fumo, l'alcol, il doping.

Gli obiettivi specifici delle ricerche in corso sono:

- la diagnostica biochimico- tossicologica in matrici convenzionali e non;
- l'elaborazione e la validazione di nuovi metodi di saggio di droghe sintetiche;
- la valutazione dei rischi per la salute sportiva collegati al doping;
- la valutazione dei rischi collegati all'assunzione di sostanze stupefacenti o psicotrope, al fumo, all'alcol.

L'attività di controllo consiste in:

- accertamenti analitici su materiali sequestrati dalle autorità competenti;
- verifiche ispettive nei laboratori delegati alla vigilanza sul doping (DM 12 marzo 2001).

L'attività di sorveglianza è svolta dall'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga, attivo presso il Laboratorio di Biochimica Clinica.

Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica

I settori in cui l'impegno, le risorse strumentali e umane e le capacità scientifiche del Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica si sono manifestati con particolare impatto scientifico-istituzionale sono numerosi e coprono sostanzialmente tutto il campo delle attribuzioni e compiti assegnati al Laboratorio stesso.

Tra questi settori: le ricerche sui determinanti genici di virulenza microbica e dell'antibioticoresistenza in *Salmonella* e nello pneumococco, le ricerche sui correlati umorali e cellulari della protezione vaccinale per i vaccini anti-pertosse acellulari e glicconiugati contro le infezioni invasive da batteri capsulati.

Un altro settore di punta e con ampio riconoscimento sia da parte della collettività scientifica che degli organismi di sanità pubblica internazionale è quello della diagnostica e tipizzazione molecolare (attraverso tecnologie quali, ad esempio, la *Real-Time PCR*, la *Multilocus Sequence Typing*, l'elettroforesi pulsata e le varie tecniche di individuazione dei polimorfismi genici, tutte tecnologie che peraltro dotano l'Istituto di capacità investigativa e di identificazione rapida di batteri "sconosciuti") con riguardo a tutte le maggiori patologie batteriche e fungine prevalenti in Italia e per le quali i problemi di rapida diagnosi e tipizzazione sono critici ai fini della prevenzione vaccinale e della risposta ad attacchi bioterroristici. Esempi tipici, ma non esclusivi, di quest'area sono lo pneumococco e il meningococco, *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Bartonella*, *Legionella* e, più recentemente, *Bacillus anthracis*. Sono stati ottenuti risultati di

grande rilievo scientifico che pongono il laboratorio all'avanguardia nel settore, nella determinazione della risposta dell'ospite contro vari agenti quali Micobatteri, *Candida* e *Chlamydia pneumoniae*, anche con l'individuazione di nuovi antigeni e sostanze adiuvanti ed immunomodulatrici, alcune delle quali sono state brevettate per eventuale uso nell'uomo, come pure nello sviluppo di originali approcci immunoterapeutici, con particolare rilievo all'uso di anticorpi microbici mimanti l'azione delle tossine killer di lievito, alcuni dei quali ingegnerizzati geneticamente per il delivery *in vivo* attraverso l'uso di batteri umani commensali, fino all'ottenimento di frammenti peptidici (brevettati) su cui ci sono ottime prospettive d'impiego terapeutico.

Nel settore dell'AIDS, è stata rilevante la scoperta dell'azione inibitoria diretta antifungina degli inibitori della proteasi di HIV, cui hanno fatto seguito le scoperte da parte di altri ricercatori di simili azioni contro altri agenti d'infezione opportunistica in AIDS quali *Pneumocystis* e *Cryptosporidium*. Il laboratorio è riuscito a costituire infine un centro molto qualificato per lo studio e la standardizzazione di metodologie avanzate per il controllo di qualità dei vaccini batterici in particolare quelli glicoconiugati.

Nelle sue attività, il Laboratorio si distingue per l'estesissima collaborazione con ricercatori di Università e altri Enti di ricerca, nazionali e internazionali, e nella gestione di Programmi di ricerca cui sono chiamati a collaborare molti ricercatori esterni all'Istituto, quali, ad esempio, il Progetto nazionale Tubercolosi e i Progetti sui Vaccini e sugli Antibiotici.

Oltre ai già citati brevetti, ai numerosissimi altri prodotti sotto forma di controlli di stato e pareri e diagnosi batteriologiche, il Laboratorio ha pubblicato negli ultimi 5 anni più di 200 papers su qualificate riviste internazionali che coprono di fatto tutto l'arco delle riviste più importanti, sia generali che specialistiche, dal *New England Journal of Medicine*, *Lancet* e *Nature Biotechnology* al *Journal of Immunology*, *Journal of Infectious Diseases*, *Infection and Immunity*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *Journal of Clinical Microbiology*, e molte altre, con un Impact Factor medio che ha oscillato negli anni fra 3,5 e 5, e con un rapporto fra pubblicazioni internazionali e numero di ricercatori mai sceso sotto 2,5 per ricercatore per anno.

Laboratorio di Chimica del Farmaco

Attività di ricerca

Di particolare impatto scientifico e sanitario sono le ricerche inerenti le problematiche connesse con la qualità e sicurezza d'uso dei farmaci. Tali ricerche comprendono:

1. lo studio della sicurezza d'uso di farmaci utilizzati nelle patologie dell'anziano, popolazione particolarmente a rischio per l'elevato consumo di farmaco e per l'utilizzo di politerapia in condizioni metaboliche peculiari;
2. lo studio della qualità delle materie prime utilizzate in alcuni farmaci di impiego consolidato, disponibili anche sul mercato extraeuropeo e per le quali non è stata attuata una procedura di confronto con "sostanze di riferimento" nei Paesi comunitari, per le loro specifiche di "qualità";
3. lo sviluppo di metodologie per l'individuazione dei farmaci contraffatti, tenuto conto che il fenomeno della contraffazione dei medicinali è in forte espansione anche in ambito comunitario.

Inoltre, si ritengono rilevanti gli studi sulla definizione di metodologie analitiche atte a garantire la sicurezza d'uso di prodotti cosmetici, considerata la possibile presenza in essi di sostanze non consentite dalla normativa vigente.

Attività di controllo e valutazione

1. Attività nell'ambito dell'Agenzia Europea di Valutazione dei Medicinali (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*, EMEA) – Attività di controllo connessa alla Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali (EDQM):
 - valutazione di dossier per le autorizzazioni all'immissione in commercio sia nazionali che europee di nuovi medicinali con le procedure centralizzate e decentralizzate;
 - accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali approvati con Procedura Centralizzata (*Centrally Authorised Products*, CAP);
 - accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali in commercio nei vari Paesi comunitari (*Market Surveillance Studies*, MSS);
 - *Proficiency Testing Studies* (PTS) per il mutuo riconoscimento della attività dei Laboratori Ufficiali di Controllo;
 - attività sperimentale per l'elaborazione di monografie connessa alla partecipazione ai lavori dei Gruppi di Esperti della Farmacopea Europea.
2. Attività di valutazione nell'ambito della Commissione per l'accertamento dei requisiti dei farmaci di nuova istituzione (comma C).
3. Accertamenti sperimentali per il controllo annuale della composizione dei medicinali nell'ambito del programma di farmacovigilanza.
4. Attività di valutazione e di controllo connessa con la difettosità dei medicinali.
5. Pareri per la registrazione dei presidi medico-chirurgici.
6. Interventi in ambito nazionale e comunitario sulla qualità dei prodotti cosmetici, espletati sia come attività di valutazione che di controllo.

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica

Le numerose attività del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica sono caratterizzate da un'attiva coniugazione tra elementi innovativi di ricerca e applicazioni possibili in sanità pubblica. Questa simbiosi le rende tutte rilevanti e significative per la promozione e la sorveglianza della salute e per contrastare le principali patologie.

La selezione che segue, ripartita per aree, offre una sintetica visione dell'attività del Laboratorio.

Area delle malattie croniche

- La prima causa di mortalità e morbosità viene affrontata dal Progetto CUORE (epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiovascolari) che dovrà essere in grado, per la prima volta in Italia, di definire le “carte di rischio” cardiovascolare italiane.
- Nel Paese che invecchia di più al Mondo, ben si colloca lo studio sui determinanti dell'invecchiamento, che vede una coorte di oltre 5.000 anziani seguiti nel tempo. Questo studio si collega al Progetto Alzheimer, che esplora la transizione dai deficit cognitivi alla malattia conclamata.
- L'area dei tumori vede il Laboratorio nella ricerca di modelli di stima dell'incidenza e prevalenza dei tumori, in Italia e in Europa (Progetti ITACARE ed EURO CARE) anche con una collaborazione con il *National Cancer Institute* di Bethesda.

- Il Progetto probabilmente più ardito del Laboratorio è quello di Epidemiologia Genetica; già entrato nella catena di Centri di Eccellenza del V Programma di Ricerca dell'UE: un progetto che permette di “pesare” il ruolo dei geni nel determinismo delle malattie.

Area delle malattie trasmissibili

- Le vaccinazioni sono lo strumento principe della prevenzione. Lo studio di vaccini e vaccinazioni affronta i temi delle nuove vaccinazioni (varicella, pneumococco), dei sistemi di valutazione e verifica delle coperture vaccinali e degli effetti collaterali dei vaccini.
- L'avvento del bioterrorismo ha spinto a costruire una proposta che potrebbe fornire una risposta essenziale al bisogno di *preparedness* per il bioterrorismo: è la rete Micronet, una rete che collega laboratori di microbiologia per il rapido riconoscimento di eventi “anomali”.
- L'AIDS ha costituito per il Laboratorio di Epidemiologia un impegno costante: gli studi epidemiologici e i sistemi di sorveglianza dell'AIDS e delle Malattie Sessualmente Trasmesse costituiscono tuttora una produttiva area scientifica.

Area dei comportamenti a rischio

- Gli incidenti domestici e stradali sono argomento di salute primario: il Laboratorio vi è impegnato da anni con un programma che è stato confermato da una Legge e che trova collegamenti con altri ambiti pubblici (Ministero degli Interni e Ministero dei Trasporti).
- La partecipazione alle attività dell'Osservatorio su Alcol, Fumo e Droga contribuisce ad aumentare la prevenzione di comportamenti nocivi soprattutto nei giovani.

Area delle prevenzione e assistenza e della sorveglianza e promozione della salute

- Il Programma Nazionale Linee Guida offre strumenti fondamentali alle Regioni e agli operatori sanitari per un'offerta ottimizzata di prevenzione e assistenza.
- Lo studio dell'uso e dell'efficacia delle terapie non convenzionali fornisce elementi scientifici in un'area che spesso ne è priva.
- Il Programma Osservatorio Epidemiologico Nazionale sostiene lo sviluppo della rete regionale degli Osservatori Epidemiologici. Il Progetto PROFEA, Master di Epidemiologia Applicata, ha già una seconda classe. Il Bollettino Epidemiologico Nazionale è un utile strumento di informazione. Il recente sito web Epicentro è già diventato il portale di epidemiologia più usato dal Paese.
- Gli studi nel campo del monitoraggio della salute, dei suoi determinanti e degli indicatori di salute contribuiscono a predisporre un sistema integrato di informazioni che copra questo settore dall'area locale a quella sovranazionale.
- Gli studi di outcome forniscono elementi utili alla valutazione e all'accreditamento delle strutture sanitarie.
- Il Progetto BPAC ha già arruolato 80 Centri di Cardiocirurgia e conta di fornire elementi di outcome su oltre 20mila interventi di by-pass aortocoronarico.
- Il Progetto Radioterapia del carcinoma al seno conta di fare valutazioni comparative di sopravvivenza utilizzando gli esistenti Registri Tumori.

- Uno studio di esito è anche quello sulla Riproduzione Medico Assistita, che vede collegati 15 tra i maggiori centri del settore.
- Non ultimo per rilevanza il progetto di studio di modelli etici nell'epidemiologia.

Laboratorio di Ematologia ed Oncologia

Le attività di particolare rilievo scientifico e di impatto sanitario potenzialmente elevato del Laboratorio di Ematologia e Oncologia sono relative a tre principali argomenti: lo studio delle Cellule Staminali (CS), dell'ematopoiesi e della morte cellulare.

Cellule staminali e terapie rigenerative

Lo studio delle CS è indirizzato alla comprensione degli aspetti biologici fondamentali di queste cellule e al relativo potenziale clinico per le "Terapie rigenerative". In particolare vengono studiati i fenomeni di autoreplicazione, di differenziamento e di plasticità. La possibilità di aumentare le capacità autoreplicative delle CS permetterebbe di facilitarne l'impiego clinico nei casi in cui la sorgente di CS sia limitata, come nel sangue cordonale. D'altra parte, la definizione e il potenziamento delle capacità plastiche delle CS costituirebbe la base per l'allestimento di terapie cellulari sostitutive in numerosi tessuti di cui non sia disponibile un'appropriata sorgente di CS (es. miocardio infartuato). Un altro importante settore di studio è costituito dall'allestimento di vettori per il trasferimento genico nelle CS. In diverse patologie molecolari monogeniche (es. le beta-emoglobinopatie), la possibilità di effettuare una efficace terapia genica dipende dalla capacità di modificare direttamente le CS, consentendo così di effettuare delle terapie riparative permanenti.

Ematopoiesi normale e neoplastica

Negli ultimi quindici anni il Laboratorio di Ematologia e Oncologia ha effettuato una serie di studi fondamentali che hanno contribuito in maniera determinante alla comprensione dei meccanismi che determinano la produzione delle cellule del sangue. Oltre a fornire un supporto essenziale allo studio delle leucemie e delle patologie da ipoproduzione di cellule del sangue, le tecnologie sviluppate in questo settore (es. differenziazione e maturazione unilinea dei progenitori ematopoietici) permettono di valutare attraverso sistemi preclinici molto affidabili l'azione di trattamenti farmacologici o di terapia genica.

Morte cellulare in oncologia e nelle malattie degenerative

Da alcuni anni una parte rilevante della ricerca effettuata nel Laboratorio di Ematologia e Oncologia è indirizzata al ripristino dei meccanismi di morte cellulare nelle cellule tumorali e alla protezione delle cellule normali durante i processi patologici di morte che vengono innescati in una serie di patologie degenerative. Pertanto la conoscenza dei meccanismi cellulari e degli eventi molecolari che caratterizzano la trasduzione del segnale apoptotico faciliterà l'allestimento di terapie innovative in campo oncologico (es. abbattimento della farmacoresistenza) e di nuove strategie che mirino a bloccare la distruzione delle cellule di tessuti che stiano andando incontro a processi degenerativi, acuti o cronici (es. malattie neurodegenerative).

Laboratorio di Farmacologia

Le attività del Laboratorio di Farmacologia, con maggiore ricaduta sulla sanità pubblica, riguardano la consulenza al Servizio Sanitario Nazionale e la partecipazione dei suoi esperti alle attività di commissioni e gruppi di studio nazionali e internazionali su efficacia e sicurezza d'impiego dei farmaci. Questi compiti possono essere svolti con efficacia solamente acquisendo una conoscenza approfondita dei problemi, maturata attraverso un'attività di ricerca sui temi identificati nel tempo come prioritari dalla comunità scientifica internazionale in questi settori. Attualmente, i ricercatori del laboratorio sono impegnati in media per il 60% in attività di ricerca e per il 40% in quella regolatoria. Il direttore del laboratorio svolge soprattutto un lavoro di coordinamento e di pianificazione di queste attività; inoltre, egli coordina all'interno dell'Istituto alcune attività di formulazione dei pareri sull'efficacia e sulle reazioni avverse dei farmaci, tra i quali gli adempimenti previsti dal DPR 70/2001 (articolo 2, comma 2, lettera c), e dal decreto di attuazione (DPR 439/2001), sui nuovi prodotti da avviare alla sperimentazione clinica di fase I, che rappresenta un'attività d'eccellenza dell'Istituto in campo regolatorio.

Attività di ricerca

Il programma di ricerca riguarda la validazione della predittività dei modelli sperimentali per la definizione di efficacia e sicurezza dei farmaci su cinque argomenti di rilevanza nella ricerca sanitaria. I programmi svolti sono in linea con gli obiettivi attuali e le moderne strategie stabilite dalla comunità scientifica internazionale nello studio di nuovi farmaci in questi settori:

- *Neurofarmacologia*
L'obiettivo principale è la definizione di possibili *target* terapeutici specifici per la cura delle malattie neurodegenerative, attraverso una serie di approfondimenti sui meccanismi patogenetici di modelli sperimentali impiegati per lo studio di malattie neurologiche invalidanti, quali morbo di Parkinson, corea di Huntington, ischemia cerebrale e malattia di Alzheimer.
- *Farmacologia cardiovascolare*
Gli obiettivi principali sono l'approfondimento delle conoscenze: i) sul possibile ruolo di alcuni fattori di origine endoteliale nell'eziopatogenesi dell'ipertensione (sistemica e polmonare), ii) sui meccanismi responsabili dell'efficacia di alcuni farmaci (β -bloccanti) nello scompenso cardiaco, e iii) e sulla capacità delle CS, impiegate nella terapia cellulare dell'infarto del miocardio e dello scompenso cardiaco, di acquisire le proprietà tipiche del miocardiocita.
- *Farmacologia dell'età evolutiva*
Gli obiettivi sono: i) la definizione delle correlazioni tra maturazione recettoriale perinatale e patologie neurologiche funzionali residue, e ii) l'identificazione di parametri critici da studiare nel corso della sperimentazione preclinica e clinica volta alla definizione di efficacia e sicurezza dei farmaci utilizzati in età pediatrica.
- *Tossicocinetica*
L'obiettivo è identificare i meccanismi alla base delle differenze individuali di natura farmacocinetica e nella tipologia di reazioni avverse causate dai farmaci, attraverso lo studio delle isoforme dei principali enzimi metabolici (soprattutto del citocromo P450) intestinali ed epatici.

– *Basi molecolari dell'efficacia dei farmaci*

Gli obiettivi sono: i) identificare le principali correlate strutturali che determinano l'affinità e l'efficacia dei farmaci, l'agonismo e l'attivazione dei recettori e quelle che determinano la desensibilizzazione e l'intrenalizzazione del recettore, e ii) la farmacogenomica delle cardiomiopatie ipertrofiche.

I fondi di finanziamento provengono dal bilancio dell'ISS, dai fondi di ricerca del Servizio Sanitario Nazionale e del Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica.

Da molti anni è in atto un progressivo, e significativo, aumento della qualità dei risultati delle ricerche del laboratorio (IF medio/anno 3-4).

Attività regolatoria

Con l'istituzione dell'Agenzia europea di registrazione dei farmaci (Direttiva 2309/1993), le Autorità Nazionali dei singoli Paesi sono chiamate a un continuo confronto di elevato contenuto scientifico e ad un'adeguata efficienza per il rispetto dei tempi. Gli esperti del laboratorio sono chiamati a una consulenza sui farmaci ad uso umano da parte del Ministero della Salute e di altri organismi nazionali. Questa si realizza attraverso la formulazione di pareri e la partecipazione a Commissioni nazionali e internazionali sull'efficacia dei farmaci, sui loro effetti collaterali e sulle loro interazioni.

Le attività di maggiore rilevanza riguardano:

- i) la formulazione dei pareri per l'avvio degli studi clinici di fase I in Italia. Con la nuova normativa (DPR 439/2001) l'attività di coordinamento ha comportato un significativo aumento dell'impegno del personale, tanto che si è reso necessario istituire una segreteria tecnica *ad hoc* per rispettare i tempi previsti dalla normativa;
- ii) la formulazione dei pareri su efficacia e sicurezza d'uso dei farmaci in commercio;
- iii) relazioni di valutazione per i farmaci da registrare con procedura centralizzata e di mutuo riconoscimento;
- iv) attività connessa con la partecipazione ai lavori di sottogruppi della CUF e del CPMP;
- v) attività ispettiva;
- vi) la formulazione dei pareri per l'autorizzazione della sperimentazione animale (DL.vo 116/1992).

Le attività previste ai punti i) e v) hanno una importante ricaduta sulla qualità della ricerca svolta in Italia in ambito rispettivamente clinico e preclinico (laddove è previsto l'impiego di modelli animali). Per ottimizzare le attività previste ai punti ii)-iv), soprattutto quelle con ricaduta a livello internazionale, si ritiene utile un chiarimento con la Direzione competente del Ministero della Salute sulle rispettive attribuzioni, da regolamentare con una serie di normative *ad hoc*.

Laboratorio di Fisica

L'attività di ricerca del Laboratorio è rivolta verso le seguenti tematiche principali:

– *Studio degli effetti biologici e valutazione dei rischi sanitari delle radiazioni ionizzanti presenti nell'ambiente*

Effetti sulla salute della radioattività di origine artificiale; caratterizzazione delle sorgenti di radioattività naturale negli ambienti chiusi; sviluppo tecniche avanzate di dosimetria e

valutazione dell'esposizione e loro uso in indagini epidemiologiche per la stima dei rischi sanitari della radioattività naturale (radon e radiazione gamma); studio di prototipo di sistema aviotrasportato per la misura della radioattività; dosimetria EPR; biofisica delle macromolecole: basi strutturali per il riconoscimento e la riparazione di lesioni indotte in acidi nucleici da mutageni ambientali.

L'obiettivo di tali studi è quello di valutare e ridurre il rischio associato alla radioattività ambientale sia di origine naturale che artificiale, obiettivo già sottolineato negli scorsi Piani Sanitari Nazionali. Si prevede un importante impegno futuro nel settore, specialmente per quanto riguarda la valutazione del rischio di tumore polmonare derivante dall'esposizione a radon, la valutazione delle esposizioni da contaminazioni radioattive nel latte materno (es. in caso d'incidenti radiologici come quello di Chernobyl), e da contaminazioni da uranio impoverito e da esposizioni prolungate e a basso rateo di dose. Gran parte di queste attività sono già inserite nel IV e V programma Quadro dell'UE, e si prevede confermarle all'interno di Progetti europei nell'ambito del VI Programma Quadro UE.

- *Studio degli effetti biologici e valutazione dei rischi sanitari delle radiazioni ionizzanti usate in campo medico*

Basi biofisiche e radiobiologiche della radioprotezione; radiobiologia degli ioni pesanti; influenza stato proliferativo, del differenziamento e dell'interazione cellula-cellula sulla produzione e riparazione dei danni radioindotti sul DNA cellulare; sviluppo di metodologie in radioterapia: aspetti innovativi nello studio della radiosensibilità cellulare e nel miglioramento della pratica clinica radioterapia; problematiche bioetiche legate alla sperimentazione in campo medico di tecniche che utilizzano le radiazioni ionizzanti.

L'obiettivo è quello di valutare e ridurre il rischio associato alle esposizioni a radiazioni ionizzanti conseguenti a pratiche sanitarie. Tale obiettivo, oltre ad essere considerato negli scorsi Piani Sanitari Nazionali, è perfettamente a fuoco con quelli stabiliti dal V e dal VI Programma Quadro dell'UE (“enhancing the safety and efficacy of medical uses of radiation”). L'uso sempre più frequente di pratiche di radiodiagnostica e di radioterapia richiede in particolare un'adeguata comprensione della risposta biologica alle radiazioni. Si prevede di confermare tali attività all'interno di Progetti Europei.

- *Valutazione dei rischi sanitari delle radiazioni non ionizzanti.*

L'obiettivo di tale ricerca è valutare e ridurre il rischio sanitario associato alle esposizioni umane a radiazioni non ionizzanti negli ambienti di vita, in particolare connesse alle esposizioni ai campi magnetici a frequenza industriale, ai campi elettromagnetici della telefonia mobile e delle trasmissioni radiotelevisive, alla radiazione ultravioletta solare. È necessario un futuro consistente impegno per approfondire le conoscenze scientifiche che possano rispondere a questo sentito problema sanitario.

- *Sistemi di dosimetria e rivelatori d'interesse biomedico*

Tecniche dosimetriche; costruzione di sistemi di rivelazioni avanzati in campo biomedico; fisica nucleare e sue applicazioni alla biomedicina.

Si propone come obiettivo quello di studiare, sviluppare e mettere a punto sistemi dosimetrici e rivelatori di radiazioni utili in campo ambientale e in campo medico, sia diagnostico che terapeutico. Si prevede un importante impegno nello sviluppo di sistemi di rivelazione avanzati per imaging in campo biomedico (es. per la diagnosi precoce del cancro della mammella) e, in particolare, di metodologie dosimetriche per garantire la qualità del trattamento radioterapeutico. Si prevede di confermare queste ultime attività, già svolte all'interno di Progetti Europei, nel VI Programma Quadro UE.

– *Approcci computazionali in biologia e medicina*

Sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione di sistemi di trattamento in Radioterapia Oncologica; dinamica del DNA: modelli teorici e simulazioni numeriche; neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi; valutazione delle conseguenze sanitarie di rilasci radioattivi: sviluppo di modelli.

L'obiettivo è modellare e simulare sistemi d'interesse biomedico e ambientale. L'approccio computazionale è essenziale per valutare le conseguenze sanitarie di eventi incidentali in strutture contenenti materiale radioattivo conseguenti anche ad atti di terrorismo, per ottimizzare i piani di trattamento in radioterapia e costituisce una "terza via", complementare a quelle teorica e sperimentale, per lo studio delle proprietà di sistemi complessi quali il DNA e le reti di neuroni. Si prevede un particolare impegno nell'ambito di Progetti dell'UE per ciò che riguarda la progettazione e la realizzazione di sistemi microelettronici neuromorfi capaci di acquisire ed elaborare stimoli visivi.

– *Sviluppo dell'uso di protoni in terapia oncologica*

L'obiettivo della ricerca è la progettazione e costruzione di un acceleratore lineare di protoni per terapia clinica, e creazione delle conoscenze necessarie al suo impiego ottimale. La protonterapia, in virtù della sua elevatissima precisione balistica, è attualmente usata in vari Paesi industrializzati per alcune patologie come il melanoma oculare, i tumori della base cranica e altri tumori prossimi a organi critici. Questa ambiziosa iniziativa si propone un elevato impegno, in collaborazione con l'IRE, l'ENEA e l'INFN, per realizzare l'acceleratore presso il Polo Oncologico Romano, in modo da dotare anche il nostro Paese di un Centro per la protonterapia di tumori profondi.

L'attività di controllo e valutazione del Laboratorio si focalizza sulla consulenza e l'intervento per la protezione dalle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti (Consulenza ed elaborazione di normativa di radioprotezione; linee guida per la Garanzia della Qualità in radioterapia; protezione della popolazione dalla radioattività; disattivazione impianti nucleari e gestione rifiuti radioattivi; valutazione dei rischi sanitari delle radiazioni non ionizzanti; prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta; valutazione conseguenze sanitarie atti di terrorismo di tipo radiologico ed elaborazione delle relative linee-guida).

Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e Sistema

Una delle attività di ricerca più produttive in termini di pubblicazioni scientifiche e più promettenti dal punto di vista delle ricadute riguarda lo studio delle patologie immuno-mediate del Sistema Nervoso Centrale (SNC), come la sclerosi multipla. I filoni di ricerca più importanti e sostenuti da diverse fonti di finanziamento comprendono: 1) l'analisi delle interazioni tra cellule del SNC e del sistema immunitario in modelli animali di sclerosi multipla e *in vitro* (fondi intramurali ISS); 2) le modalità di reclutamento, fenotipo e funzione di cellule dendritiche infiltranti il SNC in corso di sclerosi multipla e in modelli animali di infiammazione immuno-mediata e neurodegenerazione cronica (Progetto Alzheimer; ricerca finalizzata 2001; AISM); 3) l'individuazione di nuove strategie terapeutiche neuroprotettive mirate a limitare il danno inflitto a neuroni e oligodendrociti dai processi neuroinfiammatori (ricerca finalizzata 2001).

Nell'ambito dei meccanismi patogenetici e riparativi delle malattie neurodegenerative, sono altamente produttive e promettenti le attività di ricerca riguardanti i meccanismi in grado di