

favorire o limitare il processo di attivazione delle cellule microgliali. Le ricerche sono condotte in sistemi sperimentali *in vitro*, modelli animali e mediante l'analisi di materiale umano. Tra queste emergono gli studi su:

- 1) le interazioni tra neuroni e microglia, con particolare attenzione ai fenomeni di apoptosi neuronale (fondi intramurali ISS; Progetto Alzheimer; ricerca finalizzata 2001);
- 2) il ruolo dei fenomeni infiammatori e ossidativi sostenuti dalla microglia nelle patologie neurodegenerative (Progetto Alzheimer; ricerca finalizzata 2001; Ricerca Finalizzata Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili 2001) e nel danno ipossico perinatale (Ricerca Finalizzata 2000), e ricerca di marker biochimici;
- 3) l'analisi dei meccanismi di trasduzione del segnale e fenomeni ionici legati alla funzionalità di membrana in patologie neurodegenerative (Progetto Alzheimer; ricerca finalizzata 2001).

Per quanto riguarda la ricerca in area comportamentale, il settore più promettente è rappresentato dallo studio di disordini e patologie dello sviluppo neurocomportamentale umano in età evolutiva. In tale ambito sono stati sviluppati modelli animali originali di danno precoce al SNC conseguente a:

- 1) ipossia/ischemia perinatale (Progetto Ipossia, ricerca finalizzata 2000);
- 2) immunolesioni del sistema colinergico centrale (Progetto Alzheimer, ricerca finalizzata 2000; Fondi intramurali ISS);
- 3) esposizione perinatale a neurotossici ambientali (Progetto europeo 2000);
- 4) stress da separazione materna in fase neonatale (Fondi intramurali ISS; Progetto Alzheimer, ricerca finalizzata 2000).

I dati ottenuti da questi modelli rappresentano un insostituibile strumento per la successiva valutazione di nuovi approcci terapeutici di tipo farmacologico (es. neurotrofine) e/o riabilitativo (es. arricchimento socio-ambientale nell'adolescenza), e per l'individuazione di indici comportamentali precoci di malattie neurodegenerative, con valore predittivo sulla progressione della patologia.

Le nuove collaborazioni (Progetto Ipossia e Progetto Alzheimer, ricerca finalizzata 2000) mirano alla diffusione delle conoscenze fisiopatologiche di base in ambito clinico, contribuendo alla definizione dei fattori di rischio e alla individuazione di sottocategorie che attualmente sfuggono alla caratterizzazione nosografica standard (es. deficit attenzionali e cognitivi moderati/lievi).

L'attività istituzionale di maggiore rilievo riguarda la schematizzazione degli approcci biostatistici ed etologici per la tutela del benessere psicofisico degli animali da laboratorio e della qualità del dato sperimentale (Fondi Ricerca corrente 2001; Progetto Europeo 2001; Fondi intramurali ISS).

## Laboratorio di Igiene Ambientale

Il Laboratorio di Igiene Ambientale, per i compiti attribuiti e l'oggetto proprio dei suoi studi, ha un'attività strettamente connessa con la realtà del territorio, caratterizzata dall'approccio "public health" raccomandato in questo ambito dall'OMS, che comporta l'integrazione di studi di popolazione e studi ambientali. Ciò si concreta in ricerche che includono studi epidemiologici, studi sull'esposizione a fattori di rischio e valutazioni del rischio finalizzate a fornire criteri di gestione. Tra le attività di maggior rilievo possono essere citati gli studi sull'esposizione in aree specifiche del territorio nazionale, definite a rischio, in relazione ai

rischi indotti da amianto (per i quali esiste un progetto “strategico” del Ministero della Salute), da cloruro di vinile (partecipazione a studio europeo), da diossine e sostanze simili (in rapporto a emergenze in alcune aree nazionali), a campi magnetici (anche in collaborazione con lo IARC), come anche nelle aree urbane (benzene, particolato fine, idrocarburi policiclici aromatici, in studi nazionali e internazionali).

Un'altra tematica di ricerca, controllo, consulenza e intervento sul territorio è quella della gestione dei rifiuti, nella quale esperti del Laboratorio collaborano con comitati scientifici Europei, Enti centrali, regioni, fornendo un supporto continuativo al Ministero della Salute. In questo ambito, il Laboratorio ha anche avuto e ha specifici incarichi per l'attività dell'OMS nel campo Salute-Ambiente (che inizia con lo studio Europeo OMS “Concerns for Europe's Tomorrow”, e prosegue con gli studi OMS “Ambiente e Salute in Italia”), e attualmente si concreta con uno specifico contributo al Piano Nazionale di Azione per la Salute Ambientale richiesto ai Paesi membri dall'OMS (*WHO National Environmental Health Action Plans, NEHAPs*).

In modo correlato, sono effettuate ricerche sulla valutazione del rischio, in particolare per agenti cancerogeni, nell'ambito di progetti internazionali finalizzati a precisare i criteri e i metodi (*Biologically-based risk assessment*, con il coordinamento, insieme all'US EPA, di un gruppo scientifico internazionale – CCMS/NATO) e come supporto a valutazioni finalizzate a fornire consulenza al Ministero della salute, a Enti regionali, alla Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale del Ministero.

Ancora, il Laboratorio ha specifici incarichi dall'Unità di Crisi del Ministero della Salute in rapporto ad emergenze, metodi di intervento e relative valutazioni di rischio. Un'altra tematica nella quale il Laboratorio svolge un'azione trainante è quella della qualità delle acque (a uso potabile e di balneazione), sia con una regolare presenza a comitati scientifici europei, che con ricerche sull'esposizione a inquinanti prioritari, sui rischi connessi al riuso, su metodi di controllo anche in relazione a emergenze. In questo campo sono anche effettuati studi sulle malattie infettive potenzialmente trasmesse attraverso le acque (*water-borne*), anche con lo sviluppo di nuove e più rapide metodologie analitiche (PCR), e sui rischi posti dalle fioriture e tossine algali negli acquiferi.

Sono anche effettuati studi orientati su specifici fattori di rischio, per i quali sono analizzati i processi di emissione, distribuzione nell'ambiente, l'esposizione umana attraverso inalazione, ingestione e assorbimento dermico, gli effetti correlati e i rischi connessi, considerando anche strategie di prevenzione; questi studi sono rivolti agli idrocarburi policiclici aromatici (in particolare quelli cancerogeni, collaborazione con OMS, UNEP e comitati UE), ad alcuni pesticidi e i relativi metaboliti, ad alcuni agenti “ormono-simili” e alcuni metalli pesanti. Tutte queste attività, per le loro caratteristiche intrinseche, costituiscono una positiva collaborazione degli otto reparti del Laboratorio, che costituisce un'unità integrata.

In conclusione, l'impatto scientifico e sanitario dell'attività del Laboratorio è un'attività di servizio (nel senso più profondo di questa parola), che comporta notevoli responsabilità, per il SSN, per le strutture pubbliche centrali e periferiche, e non ultimo per la popolazione, che si concretizza in una presenza costante nelle tematiche di rilievo per la salute ambientale. Questa attività è condotta con un regolare contatto con strutture internazionali (OMS, IARC, UE, UNEP, CCMS/NATO) con un confronto che ne consente la verifica in un contesto appropriato, ed è supportata da “fondi 1%” del Ministero della Salute, da enti internazionali e nazionali, da regioni ed altri enti pubblici.

## Laboratorio di Ingegneria Biomedica

L'attività di ricerca si può sintetizzare nelle seguenti linee principali:

1. Ingegneria cardiovascolare;
2. Metodi e strumenti innovativi per la valutazione e il recupero funzionale dell'attività motoria;
3. Biomeccanica dei tessuti biologici e materiali da impianto.

I risultati più importanti attesi e di rilevanza per la Sanità sono rispettivamente:

1. *Ingegneria cardiovascolare*
  - La determinazione dei meccanismi di innesto della fibrillazione atriale e la progettazione di strumenti che individuano i siti più idonei alla ablazione.
  - La definizione della correlazione tra i parametri fluidodinamici del circolo e l'utilizzo di dispositivi cardiovascolari di nuova concezione, applicando tecniche laser e a ultrasuoni di avanguardia.
  - La valutazione e gestione del rischio per la salute di un paziente, con particolare riguardo al portatore di pacemaker o defibrillatore impiantabile, connesso con le interferenze elettromagnetiche, valutando gli effetti avversi sia temporanei che permanenti.
2. *Metodi e strumenti innovativi per la valutazione e il recupero funzionale dell'attività motoria*
  - Individuazione di parametri motori utili per la identificazione precoce di pazienti diabetici a rischio di ulcerazione.
  - Progettazione e realizzazione di strumenti che consentono la valutazione oggettiva dei processi riabilitativi del movimento.
  - Progettazione e realizzazione di strumentazione idonea al rilevamento telematico di parametri utili in applicazioni di telemedicina.
3. *Biomeccanica dei tessuti biologici e materiali da impianto*
  - La determinazione delle proprietà di superficie di biomateriali ingegnerizzati, destinati anche alla realizzazione di biosensori.
  - La ottimizzazione delle proprietà adesive dei biomateriali e dei dispositivi dentali per ottenere migliori prestazioni biomeccaniche.

L'attività di controllo e consulenza è rivolta principalmente alla certificazione relativa alla marcatura CE dei dispositivi medici ai fini della loro immissione in commercio, in ottemperanza alle direttive europee. Fino ad oggi questa attività si è rivolta, in linea di massima, ai dispositivi cardiovascolari impiantabili e ortopedici, fortemente collegata all'attività di ricerca. Molto impegno dovrà essere profuso, in base ad un accordo con il Ministero della Salute, per lo svolgimento dell'attività ispettiva ai fini della vigilanza del mercato dei dispositivi medici. Un impegno sempre più gravoso sarà necessario per l'attività di consulenza e controllo effettuata a seguito di incidenti, su richiesta del Ministero della Salute, previo prelievo di campioni da parte dei NAS. Infatti, mentre per la certificazione l'Istituto stabilisce la tipologia dei dispositivi, nel caso della sorveglianza del mercato, i dispositivi prelevati possono appartenere ad una qualunque delle oltre 25.000 tipologie di prodotto, presenti sul mercato italiano. Pertanto sono necessarie competenze tecnico-scientifiche specifiche e diversificate e, poiché nella maggior parte dei casi si devono effettuare prove sul dispositivo, è anche necessario avere strumentazione adeguata e aggiornata.

Il Laboratorio si fa anche carico dell'assicurazione di qualità in Istituto e dà supporto all'attività dello ORL (riconoscimento dei laboratori preposti al controllo dei prodotti alimentari) e alla valutazione dei sistemi di qualità nelle officine di produzione dei farmaci.

## Laboratorio di Immunologia

Il Laboratorio di Immunologia svolge la propria attività sia nell'ambito dei controlli e valutazioni che nell'ambito della ricerca. Le tre attività non sono disgiunte ma anzi collaborano in sinergia a molteplici livelli e di fatto è la regola che il ricercatore impegnato nella propria attività di ricerca si occupi anche per una parte del suo tempo, variabile da caso a caso, in attività di controllo e valutazione.

Le attività che il Laboratorio considera prioritarie e di maggiore impegno in termini di risorse umane e con maggiore impatto scientifico e sanitario sono focalizzate allo studio della eziopatogenesi, diagnosi e terapia delle patologie immunomediate, secondo due principali approcci che si indirizzano sia verso lo studio dei meccanismi che sono alla base delle patologie immunomediate stesse sia verso l'analisi e caratterizzazione dei farmaci e degli approcci terapeutici utilizzati nel loro trattamento.

### Patologie immunomediate

Le patologie immunomediate studiate rappresentano situazioni in cui le alterazioni della risposta immune giocano un ruolo fondamentale nel determinarne l'insorgenza e/o la loro cronicizzazione. In tal senso, sono oggetto di studio quelle patologie in cui la patogenesi della disregolazione immunitaria è associata a microrganismi noti, o a loro componenti, e patologie indotte e caratterizzate da eccessiva e/o indesiderata risposta immunitaria, quali le allergie, le malattie infiammatorie croniche intestinali, le malattie autoimmuni e il rigetto dei trapianti. In quest'ottica si intende studiare la risposta immune nelle sue varie fasi al fine di identificare gli eventi più importanti nella genesi delle varie patologie studiate e di valutare i vari presidi diagnostici e terapeutici già disponibili o, eventualmente, da sviluppare.

L'attività scientifica del Laboratorio affronta tre differenti aspetti della tematica esposta:

- 1) Identificazione e caratterizzazione di antigeni importanti nella genesi delle patologie immunomediate, anche al fine di proporre approcci diagnostici innovativi;
- 2) Sviluppo di nuovi approcci di immunoterapia;
- 3) Induzione e/o mantenimento della tolleranza nei trapianti, nelle malattie autoimmuni, allergiche e infiammatorie croniche intestinali.

### Immunoterapia

Parallelamente allo studio delle patologie immunomediate, altro aspetto fondamentale è costituito dallo studio delle terapie e dei farmaci utilizzabili per il loro trattamento. In tal senso, il Laboratorio si occupa non solo di studiare gli effetti di farmaci innovativi chimici, biologici e biotecnologici nei vari sistemi, ma anche di valutare la loro qualità e sicurezza nel momento in cui essi vengano proposti per un uso *in vivo* nell'uomo.

Esempi di tali farmaci sono gli immunomodulatori in senso lato (immunosoppressori, citochine, componenti strutturali di microrganismi con capacità modulatorie) ovvero altri prodotti, quali gli allergeni, gli anticorpi monoclonali e le immunoglobuline umane, che, secondo un meccanismo non sempre riconducibile ad una modulazione, vengono largamente proposti per la terapia di alcune specifiche patologie immunomediate. Questo secondo aspetto prioritario del Laboratorio, in sinergia con il primo, si rivolge anche alla ottimizzazione delle procedure diagnostiche da utilizzare nell'ambito delle patologie in esame e intende interessarsi anche della qualità di tali procedure e dei prodotti (kit diagnostici, farmaci biologici e biotecnologici) impiegati.

## Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica

Il Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica è impegnato in attività di ricerca, sorveglianza e diagnosi delle patologie endocrino-metaboliche, genetiche, rare e neurologiche.

I Ricercatori del laboratorio sono responsabili di 5 Progetti nazionali 1% e di numerose linee di ricerca afferenti ai Progetti 1%, i cui risultati sono stati oggetto di numerose pubblicazioni scientifiche internazionali, alcune delle quali ad elevato Impact Factor.

La sorveglianza è realizzata attraverso i Registri Nazionali (Ipotiroidei Congeniti, Assuntori dell'ormone della crescita, Complicanze della malattia Celiaca, Malattia di Gaucher ed Adrenoleucodistrofia), necessari per individuare alcuni fattori di rischio ambientale e/o familiare.

L'attività diagnostica è esercitata nell'ambito di alcune patologie rare quali: a) enzimi lisosomiali correlati e specifiche sfingolipidosi; b) dosaggio degli acidi grassi a lunga catena nel plasma per la diagnosi delle malattie perossisomiali; c) ricerca di mutazioni in geni associati in dislipidemie e di deficit di lecitina.

Il laboratorio è suddiviso nei seguenti reparti:

– *Biochimica dei lipidi*

Si occupa di tematiche relative ad alterazioni metaboliche e cronico-degenerative. In particolare, gli studi sono indirizzati alla ricerca del ruolo dei fattori endogeni ed esogeni nello sviluppo di iperlipidemie e loro sequele cronico-degenerative. Inoltre è studiato l'assorbimento e la secrezione epatica di lipidi e lipoproteine e l'alterazione dei meccanismi di regolazione nel corso dell'invecchiamento.

– *Biochimica endocrina*

Si occupa dello studio di patologie endocrino-metaboliche su base autoimmune; in particolare, svolge studi sull'eziopatogenesi di alcune patologie tiroidee. Dal 1987 è stato istituito, nel suo ambito, il Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti allo scopo di realizzare la sorveglianza dell'evento, di verificare l'efficienza dello screening neonatale e l'efficacia della terapia sostitutiva, e di individuare possibili fattori di rischio ambientale e familiare. Sono stati avviati, inoltre, studi sulla eziopatogenesi del diabete giovanile e sull'associazione tra diabete e patologie tiroidee.

– *Biochimica gastroenterica*

Si occupa dello studio di patologie metaboliche e cronico-degenerative correlate a malattie gastroenteriche.

– *Enzimopatie*

Si occupa, nell'ambito delle patologie eredo-metaboliche e lisosomiali, degli aspetti eziopatogenetici della malattia di Gaucher. In particolare vengono studiati i difetti nel catabolismo degli sfingolipidi. Nell'ambito di tale tematica è stato realizzato e sviluppato un Registro nazionale della malattia di Gaucher che consente di correlare i dati clinici, biochimici e genetici per ogni paziente.

– *Neurochimica*

Si occupa di tematiche relative ad alterazioni metaboliche cronico-degenerative. In particolare le ricerche sono indirizzate allo studio dei meccanismi patogenetici della adrenoleucodistrofia e dei meccanismi che accelerano la mielinogenesi. Inoltre viene studiato il ruolo funzionale di proteine associate allo sviluppo del sistema nervoso, legate all'ontogenesi cerebrale e coinvolte in fenomeni neurodegenerativi quali l'Alzheimer.

## Laboratorio di Medicina Veterinaria

Tra le attività del Laboratorio di Medicina Veterinaria, i cui risultati sono stati di grande impatto scientifico e sanitario, si segnalano le seguenti problematiche:

- *Encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST)*  
Sono in corso progetti di ricerca finanziati sia dal Ministero della Salute che dall'Unione Europea. La ricerca di base è stata rivolta in modo particolare al miglioramento delle conoscenze sulla patogenesi, le basi molecolari della barriera di specie (trasmissione interspecifica) e il fenomeno della “variabilità di ceppo”. La ricerca applicata è stata mirata in particolare alla caratterizzazione dei ceppi di EST degli animali, lo studio dei caratteri genetici che condizionano la suscettibilità/resistenza alle EST e lo sviluppo di metodiche diagnostiche finalizzate alla discriminazione tra agente della scrapie e della BSE. I risultati saranno di ausilio alla predisposizione di piani di gestione ed eradicazione delle EST degli animali.
- *Zoonosi*  
Le zoonosi, e più in generale le malattie infettive degli animali, rappresentano un grave rischio sanitario con importanti riflessi di carattere economico e produttivo. A livello comunitario, una recente revisione della Direttiva 92/117/CEE (Sorveglianza e controllo delle zoonosi) ha individuato le zoonosi a trasmissione alimentare e l'antibioticoresistenza in ambito veterinario quali argomenti prioritari per gli interventi di sanità pubblica. Le attività di ricerca e sorveglianza sulle zoonosi sono svolte attraverso un'attiva integrazione tra i settori medico e veterinario; in collaborazione con i Laboratori di Batteriologia e Micologia Medica ed Epidemiologia e Biostatistica, il Laboratorio è infatti impegnato in ricerche sulle infezioni da Salmonella, *E.coli* O157, Campylobacter, Brucella, enterococchi vancomicina-resistenti.
- *Alimenti di origine animale*  
La produzione di alimenti di origine animale avviene ricorrendo a tecnologie di allevamento molto sofisticate che prevedono il massimo sfruttamento delle potenzialità fisiologiche degli animali. Gli allevatori danno ovviamente grande importanza agli aspetti quantitativi delle produzioni zootecniche ricorrendo, alle volte, anche a pratiche illegali. Le conoscenze sui rischi derivanti dai sistemi produttivi zootecnici non sono sempre adeguate e questo può portare a fenomeni di allarmismo tra i consumatori. Il laboratorio ha sviluppato progetti di ricerca atti a identificare i rischi connessi alla produzione degli alimenti di origine animale (residui di farmaci e contaminanti, qualità organolettica e nutrizionale degli alimenti di origine animale) al fine di poter contribuire a una loro più corretta valutazione.
- *Farmaci veterinari*  
Le conoscenze acquisite sono utilizzate per lo sviluppo di programmi di interventi e prevenzione di pericolose malattie, grazie alla produzione e valutazione di prodotti diagnostici, terapeutici e vaccinali innovativi.
- *Qualità delle strutture*  
Il Laboratorio è impegnato in attività di controllo che richiedono strutture conformi a norme di qualità secondo standard stabiliti a livello nazionale e internazionale. Il raggiungimento di questo obiettivo viene considerato prioritario.

Con l'istituzione dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA), sarà richiesto al nostro Paese di produrre dati scientifici per la valutazione dei rischi legati agli alimenti e di

contribuire ai processi di valutazione di tali rischi mediante la partecipazione di esperti nazionali. Le attività sopra riportate saranno in gran parte finalizzate alla collaborazione con l'EFSA mettendo a disposizione sia i dati scientifici ottenuti che le competenze dei ricercatori del laboratorio.

## Laboratorio di Parassitologia

Il preoccupante ritorno delle malattie infettive e parassitarie e il conseguente invito all'azione da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha reso necessario considerare programmi speciali di ricerca e progetti nazionali per la messa a punto di sistemi di allerta e collegamenti a reti nazionali e internazionali per il controllo e la prevenzione di tali patologie. Le cause che sono alla base della loro recrudescenza comprendono i rapidi cambiamenti sociali verificatisi in questi anni, quali spostamenti in massa di popolazioni, migrazione dalle zone rurali a quelle urbane e da sud a nord del mondo, collasso dei sistemi sanitari per crisi di ordine politico e finanziario, scarsa conoscenza di patologie considerate ormai scomparse, nuovi stili di vita che espongono le popolazioni a vettori e reservoir di agenti patogeni.

La collaborazione scientifica è stata richiesta oltre che dall'OMS, anche dalla Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo del Ministero Affari Esteri per la realizzazione in ambito bilaterale e multilaterale dei progetti di cooperazione sanitaria.

La priorità del Laboratorio è pertanto il tema della sanità internazionale.

Le patologie considerate sono: malaria, destinata a rivestire un ruolo sempre maggiore in termini di rischio di reintroduzione sia per l'elevato numero di casi, sia per l'estendersi dei focolai di anofelismo residuo nel nostro territorio; infezioni virali caratterizzate da manifestazioni emorragiche, trasmesse da artropodi o zoonosi virali non trasmesse da artropodi che costituiscono un gruppo di difficile identificazione e motivo di preoccupazione per la possibile loro rapida diffusione; echinococcosi/idatidosi; leishmaniosi, per i gravi riflessi di sanità pubblica umana e veterinaria, determinati sia dal perdurante stato endemico, che dal riaccendersi di fenomeni epidemici; criptosporidiosi, con prevalenza dell'infezione elevatissima. In Italia, il 75% di un campione di donatori di sangue ha mostrato una risposta cellulo-mediata specifica verso gli antigeni di questo parassita. A dispetto di un quadro epidemiologico importante, non esiste una terapia di scelta né in campo umano né in quello veterinario, essendo la risposta immunitaria l'unica barriera in grado di controllare l'infezione.

Gli obiettivi generali sono: i) valutare il rischio di diffusione sul territorio nazionale di patologie da importazione e l'effettivo peso sanitario di patologie zoonotiche endemiche ed emergenti; ii) sviluppare e ottimizzare metodi di prevenzione, di diagnosi e di trattamento che siano sicuri, accettabili e realizzabili nel contesto del servizio sanitario nazionale; iii) ampliare la sorveglianza attraverso collaborazione con strutture nazionali e dell'EU e con l'OMS.

## Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia

Il Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia, per la unicità e prominenza di competenze bio-tossicologiche (es. Cancerogenesi, Mutagenesi, Tossicità Riproduttiva e dello Sviluppo, Biochimica Tossicologica, Test alternativi alla Sperimentazione animale, Bioinformatica e modelli S/A), ecotossicologiche e microanalitiche (Spettrometria di massa ad alta risoluzione), è impegnato in attività di ricerca, consulenza, controlli, ispezioni ed emergenze in

tutti i settori sanitari riguardanti il rischio chimico. Le attività di ricerca più rilevanti sono le seguenti.

Nell'ambito della *Mutagenesi e Cancerogenesi chimica*, diversi Progetti del Laboratorio hanno lo scopo di studiare a livello genetico e molecolare i processi biologici che modulano gli effetti sulla salute umana delle varie esposizioni ambientali. Dal momento che possono intercorrere tempi lunghi tra l'esposizione e la malattia, rendendo quindi difficile la definizione del danno iniziale, un'attenzione particolare viene data allo studio dei meccanismi molecolari che controllano la stabilità del genoma, con particolare riferimento ai meccanismi di mutagenesi e riparazione del danno al DNA e al ruolo svolto dal controllo del ciclo cellulare nella relazione tra proliferazione e differenziamento. L'approccio sperimentale di tipo epidemiologico accoppiato allo studio di marcatori molecolari di suscettibilità ed esposizione consente inoltre la tempestiva identificazione di rischi genotossici e/o cancerogeni nelle situazioni più comuni di esposizioni complesse e quindi l'attuazione di misure di prevenzione primaria. Studi su popolazioni permettono di chiarire il ruolo svolto dalla suscettibilità genetica individuale ad agenti ambientali nello sviluppo del cancro e di identificare dei biomarcatori capaci di segnalare precocemente l'esposizione o gli effetti biologici indotti dai cancerogeni. Inoltre, dal momento che la quota prevalente delle neoplasie umane è probabilmente dovuta a fattori ambientali, la cui identificazione è per lo più incompleta, sono utili indagini sperimentali per individuare agenti genotossici e/o cancerogeni all'interno delle matrici complesse a cui l'uomo è quotidianamente esposto (aria, cibo, acqua, ecc.). Infine, lo studio delle modalità con cui le sostanze chimiche sono in grado di modificare i geni e di modulare il processo di cancerogenesi viene studiato utilizzando modelli di predizione struttura-attività. Tutte queste ricerche richiedono un approccio multidisciplinare e integrato di biologi molecolari e cellulari, genetisti, biochimici, biofisici e oncologi che sono presenti nel laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia e interagiscono con successo. Sia la necessità di un approccio multidisciplinare che lo sviluppo delle tecnologie (*microarrays*, proteomica e relazioni sequenza/funzione di proteine), con l'enorme produzione di dati che ne consegue, richiede la ricerca e l'applicazione di tecniche avanzate di modellizzazione matematica. Una potenziale fonte rilevante di esposizione a contaminanti ambientali, inclusi agenti cancerogeni, è la dieta. Il laboratorio è coinvolto in un progetto europeo il cui obiettivo è l'analisi del meccanismo di cancerogenesi di una micotossina, l'ocratossina A, che induce tumori nei roditori ed è presente come contaminante in un'ampia varietà di alimenti. La conoscenza del meccanismo d'azione può permettere una corretta valutazione del rischio per la salute umana.

Nell'ambito della Biochimica Tossicologica, sono condotti studi del metabolismo e della tossicocinetica, dei meccanismi di azione e di interazione tra xenobiotici, collegabili alla problematica dell'esposizione alle miscele e studi per l'identificazione di fattori metabolici di suscettibilità individuale. Le sostanze chimiche in corso di studio rappresentano fonte reale di rischio per la salute umana: pesticidi organofosforici, sostanze ad azione endocrina, contaminanti ambientali persistenti (PCB) e trialometani, contaminanti delle acque potabili. Tale attività si pone in una posizione centrale rispetto alla moderna ricerca tossicologica, per la quale i dati di tipo meccanicistico sono ritenuti fondamentali per la valutazione del rischio associati all'esposizione a sostanze chimiche. Queste competenze (metabolismo, tossicocinetica, suscettibilità metabolica) vengono utilizzate anche in numerose commissioni nazionali ed europee.

Nell'ambito della *Tossicologia in vitro*, modelli cellulari sono utilizzati per la validazione di test alternativi alla sperimentazione animale, per lo screening delle sostanze e per lo studio dei meccanismi di azione. In questo ultimo caso, poiché sono sistemi semplificati, consentono di mettere a fuoco reazioni ed effetti altrimenti non evidenziabili. Per lo studio del meccanismo d'azione, è necessario che le caratteristiche delle cellule impiegate siano quanto più possibili simili a quelle delle cellule dell'organo bersaglio. I modelli cellulari messi a punto o in via di



ottimizzazione permettono di mimare differenti stati e funzioni fisiologiche come la proliferazione, l'assorbimento, il differenziamento e l'invecchiamento. Il loro impiego permette di valutare la tossicità di sostanze naturali e di sintesi, di analizzarne il meccanismo di azione, di studiare i meccanismi di invecchiamento cellulare e la possibile interazione con farmaci e sostanze chimiche di uso comune. È anche necessario ottimizzare i protocolli relativi all'uso della linea cellulare CaCO<sub>2</sub> per scopi specifici, quali studio dell'assorbimento, del metabolismo e della tossicità di sostanze per cui l'intestino è l'organo bersaglio e di esposizione primaria.

Nell'ambito della *Tossicità Riproduttiva e dello Sviluppo*, sono condotte indagini su potenziali e/o riconosciuti *Endocrine Disrupting Chemicals* (EDC), gruppo eterogeneo di sostanze persistenti, di uso industriale e agricolo, capaci di alterare gli equilibri ormonali. Gli EDC sono associati a patologie sia ad alta prevalenza (es. abortività precoce, patologie uterine) sia a bassa prevalenza ma elevato costo sociale (es. malformazioni congenite, disturbi dello sviluppo endocrino). Tali indagini comprenderanno studi *in vivo*, utilizzando anche parametri morfometrici e molecolari, per la caratterizzazione di effetti alle basse dosi e di possibili biomarcatori. Si può inoltre valutare la possibile interazione di fattori nutrizionali e metabolici con gli EDC.

Nel settore alimentare-cosmetologico, sono condotte indagini di tipo chimico e microbiologico su diverse preparazioni vegetali, soprattutto oli essenziali saggiati per la loro attività antimicrobica nei confronti di diversi microorganismi quali *E. coli*, *S. aureus* e *C. albicans*.

Nel settore ecotossicologico sono svolte ricerche riguardanti metodologie ecotossicologiche nell'ambito della normativa nazionale sulle acque, con particolare riguardo ai monitoraggi delle acque superficiali.

Sempre nell'ambito del settore chimico/ecotossicologico vengono svolte attività di ricerca e/o con carattere "strumentale" inerenti l'analisi del rischio tossicologico ed ecotossicologico associato a fattori di rischio chimici altamente tossici (in particolare, i composti tipo "diossine", PCB, IPA, ecc., anche noti come *persistent toxic substances*, PTS) presenti nell'ambiente. Le attività predette possono essere suddivise schematicamente come segue:

- *Valutazione dell'esposizione umana agli xenobiotici in oggetto e analisi dei rischi sanitari*  
Comprende definizione e rilevamento di elementi per aumentare l'affidabilità della stima di rischi tossicologici specifici (es. cancerogeni, endocrini) mediante la determinazione della dose interna (*body burden*), con verifica parallela della stima dell'esposizione in base all'*intake multipathway*. In particolare, si perseguono: (a) la determinazione dei fattori di rischio d'interesse in reperti umani mediante il rilevamento di biomarcatori d'esposizione; (b) l'integrazione dell'anamnesi medica con il risultato dell'intervento analitico (a sua volta corroborato dall'anamnesi dell'esposizione pregressa dell'individuo) nel tentativo generale di stabilire correlazioni causali tra fattore(i) di rischio e patologia; (c) la valutazione dell'esposizione umana a organoalogenati persistenti per una comprensione integrata del ruolo di determinati *endocrine disruptors* nell'insorgenza di patologie specifiche della riproduzione (maschile e femminile).
- *Analisi dell'impatto ambientale associato alla presenza di contaminanti chimici tossici persistenti nell'atmosfera e nel suolo*  
per una più puntuale stima/gestione del rischio associato alla contaminazione persistente dell'ambiente terrestre e del prodotto alimentare destinato all'essere umano e/o alla produzione zootecnica. I seguenti argomenti costituiscono elementi prioritari: (a) l'individuazione delle sorgenti dei contaminanti, e il rilevamento/quantificazione delle emissioni (es. autoveicolari, inceneritori); (b) il rilevamento della contaminazione nel comparto idrico, nel materiale particellare sedimentabile e sospeso nell'aria, nel suolo superficiale, e in indicatori ambientali (incluso il biota); (c) il riscontro della presenza dei

contaminanti in oggetto in prodotti alimentari; (d) la verifica/modellizzazione dell'impatto/destino ambientale dei composti d'interesse.

- *Analisi e criteri di gestione del rischio tossicologico associato alla presenza di contaminanti chimici tossici persistenti in ambiente acquatico*  
con particolare riferimento all'impiego dei prodotti della pesca e dell'itticoltura per l'alimentazione umana. In particolare, si perseguono: (a) la valutazione dell'esposizione umana – anche per sottogruppi più vulnerabili (es. donne in gravidanza, neonati) – tramite l'assunzione del prodotto ittico e stima del rischio; (b) la stima dei fattori di trasferimento dei composti d'interesse in organismi bentonici (sedimento → biota), e in specie acquatiche collocate a livelli trofici superiori, con eventuale individuazione di effetti tossici su componenti del biota; (c) l'analisi della tossicocinetica pertinente in specie d'elevato interesse alimentare (anche in ambienti sottoposti a elevata pressione antropica (es. laguna di Venezia).

Le attività sopra riassunte sono affiancate da:

- a) studio dei *trend* temporali dei composti d'interesse in matrici ambientali per verificarne l'andamento atteso (negativo) a fronte delle misure di riduzione di rischio applicate a livello locale e internazionale (es. Convenzione UNEP-POPs);
- b) definizione di criteri di gestione del rischio anche in relazione alla produzione alimentare;
- c) definizione e formulazione (protocolli procedurali) di metodiche analitiche di rilevamento.

## Laboratorio di Tossicologia Applicata

Il Laboratorio di Tossicologia Applicata è molto impegnato in attività di tipo istituzionale che lo vedono estremamente coinvolto in controlli, revisioni di analisi, ispezioni, interventi in emergenze di grande rilevanza sul piano sanitario, partecipazioni a riunioni e incontri tecnici sia in ambito nazionale che comunitario e internazionale.

A tale attività si aggiunge un forte impegno sul piano della ricerca con progetti condotti in collaborazione con altre istituzioni scientifiche. Gli argomenti più rilevanti seguiti dal Laboratorio sono:

- *Studio delle problematiche poste dalla possibile presenza di residui di antiparassitari negli alimenti e nell'ambiente e trattazione di problematiche sanitarie connesse con le sostanze antiparassitarie e relativi preparati commerciali*  
Di rilievo è l'attività di valutazione di caratteristiche chimico-fisiche, metodi di analisi e comportamento residuale degli antiparassitari nel settore agricolo e nel settore domestico e civile degli antiparassitari ai fini della registrazione dei loro prodotti commerciali. Si segnala, inoltre, l'attività prevista dal DL 17 marzo 1995 n. 194, relativo ai piani nazionali triennali di sorveglianza sanitaria e ambientale su eventuali effetti derivanti dall'utilizzazione dei prodotti fitosanitari e il coordinamento dei Laboratori Regionali del Servizio Sanitario Nazionale.
- *Attività di ricerca e controllo relativi agli elementi chimici, in traccia e non, in matrici biologiche ai fini della protezione della salute e dell'ambiente*  
In tale ambito il Laboratorio è attivo nel monitoraggio di gruppi di popolazione, per approntare l'atlante dei Valori di Riferimento della popolazione italiana, con particolare attenzione agli effetti neurodegenerativi di alcuni elementi; il Laboratorio è pure attivo, sia sotto il profilo istituzionale che sperimentale, nella valutazione tossicologica dei livelli

dei metalli pesanti in preparati erboristici (principalmente prodotti di medicine orientali). Si segnalano inoltre le attività rivolte alle strutture del Servizio Sanitario Nazionale con l'obiettivo del miglioramento delle prestazioni analitiche.

- *Problematiche inerenti la valutazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente di sostanze chimiche e di preparati pericolosi*

In particolare è attiva l'Unità di Notifica per le Nuove Sostanze Chimiche, l'Inventario Nazionale delle Sostanze Chimiche, l'Archivio Preparati Pericolosi. Viene effettuata attività di gestione e controllo dei Centri Antiveneni, classificazione ed etichettatura di sostanze e preparati (domestici, ecc.). Gestione delle problematiche tecnico-scientifiche inerenti ai biocidi.

- *Attività di ricerca e controllo relativi ai rischi connessi con l'esposizione dell'uomo a materiali tradizionali e innovativi*

Di particolare rilevanza sono gli studi sperimentali sulla possibilità di impiego a contatto con gli alimenti per imballaggi provenienti da operazioni di riciclo o di riutilizzo. La tematica risulta di notevole rilievo dal punto di vista sanitario (tutela igienica degli alimenti imballati), ambientale (realizzazione degli obiettivi di riciclo previsti dalle norme europee), industriale (sviluppo di nuovi settori produttivi), e legislativo (proposta di nuovi schemi legislativi a livello nazionale e/o comunitario).

- *Certificazione dei dispositivi medici non attivi (Direttiva 93/42/CEE)*

Nell'ambito dei compiti assegnati all'ISS quale Ente Notificato il Laboratorio svolge attività di valutazione dei dispositivi medici e attività ispettiva presso le Aziende produttrici con impegno di 10 ispettori e valutatori già formati; il lavoro svolto comporta notevoli introiti per l'ISS e risulta in continua espansione.

- *Laboratorio Comunitario di Riferimento (CRL) per i residui negli animali vivi e nei loro prodotti istituiti dalla Commissione Europea (Dir. 96/23/CE 29/04/1996) per armonizzare le attività di ricerca e controllo degli Stati Membri*

Il CRL è responsabile per tutti gli elementi chimici e alcune classi di sostanze organiche in matrici alimentari. Svolge attività di consulenza permanente nei confronti della Commissione Europea, di addestramento e controllo dei Laboratori Nazionali di Riferimento negli Stati Membri di sviluppo, validazione e applicazione di metodologie d'indagine. Il Laboratorio è attivo anche nel settore dei residui di antiparassitari negli alimenti di origine animale operando anche come Laboratorio Nazionale di Riferimento.

## Laboratorio di Ultrastrutture

L'attività di ricerca si svolge secondo le seguenti linee principali:

- *Terapie antitumorali sperimentali*

Applicazione di metodi microscopici e spettroscopici allo studio delle caratteristiche ultrastrutturali e funzionali delle cellule neoplastiche, del meccanismo di azione a livello subcellulare di agenti antitumorali di varia natura, dei meccanismi alla base del fenomeno della polifarmacoresistenza.

- *Citopatologia sperimentale*

Studio dei meccanismi di citotossicità indotta da agenti fisici, chimici e biologici; aspetti morfologici, ultrastrutturali e funzionali delle modificazioni subcellulari conseguenti

all'invecchiamento; sviluppo e valutazione di test e modelli *in vitro* per lo studio della citotossicità.

- *Patologia infettiva ultrastrutturale*  
Applicazione di metodi ultrastrutturali e immunocitochimici allo studio dell'organizzazione strutturale degli agenti infettivi, della loro interazione con la cellula ospite, dei meccanismi patogenetici da essi sostenuti; studio del meccanismo di azione di agenti antivirali e antibatterici.
- *Ultrastrutture degli inquinanti ambientali*  
Applicazione di metodi ultrastrutturali e microanalitici allo studio delle caratteristiche chimico-fisiche degli inquinanti ambientali, con particolare riferimento al particolato fine aerodisperso delle aree urbane e delle loro modalità di interazione con le strutture biologiche.
- *Biocompatibilità*  
Studio della biocompatibilità dei materiali costituenti i dispositivi medici impiantabili e non, in particolare in campo odontoiatrico e oftalmologico, mediante valutazioni morfo-funzionali *in vitro* e *in vivo* della interazione tra biomateriali e sistemi biologici.
- *Malattie rare*  
Sviluppo e applicazione di modelli di studio per l'incremento delle conoscenze dell'eziopatogenesi di alcune malattie rare e messa a punto di strumenti per il miglioramento della loro prevenzione, diagnosi e trattamento. Sviluppo di azioni di sorveglianza e prevenzione attraverso l'attività del Registro Nazionale.

L'attività di controllo e valutazione è focalizzata prevalentemente su:

- *Dispositivi medici*  
Emissione di pareri, valutazione di dossier per marcatura CE, effettuazione di visite ispettive di controllo e sorveglianza, controllo di campioni per marcatura CE o in seguito a sequestro da parte dei NAS per malfunzionamento.
- *Rischio da amianto*  
Coordinamento del programma di controllo di qualità per i laboratori pubblici e privati che intendono effettuare attività analitiche in relazione alla presenza nell'aria di amianto mediante microscopia elettronica a scansione.
- *Corpi estranei in specialità medicinali*  
Effettuazione di controlli mediante microscopia elettronica analitica ai fini della caratterizzazione di corpi estranei rilevati in specialità medicinali.
- *Registro nazionale delle malattie rare*  
Istituzione del Registro Nazionale e collaborazione alla costituzione di una rete europea per la raccolta di dati epidemiologici sulle malattie rare al fine di migliorare la loro diagnosi e terapia.
- *Test genetici e farmaci orfani*  
Valutazione di farmaci per la designazione di "farmaco orfano". Partecipazione al COMP istituito presso l'EMA. Partecipazione all'attività regolatoria nel settore dei test genetici a livello OECD.

## Laboratorio di Virologia

Le grandi linee dell'*attività di ricerca* sono:

— *In tema di infezioni da HIV e AIDS:*

- Studi rivolti alla comprensione dei meccanismi patogenetici dell'AIDS allo scopo di sviluppare strategie immunologiche e terapeutiche per prevenire o controllare l'infezione di HIV-1.

Tali studi sono di grande impatto: i) scientifico, perché mirati a chiarire aspetti importanti dell'immunopatogenesi dell'AIDS quali i fattori che regolano il tropismo cellulare di HIV-1, i meccanismi di regolazione della replicazione dell'HIV, la modulazione dei geni cellulari in cellule dendritiche da parte di proteine virali, la delucidazione dei meccanismi che regolano la suscettibilità delle cellule dendritiche all'infezione; ii) terapeutico, perché mirati a sperimentare in piccoli modelli animali quali topi SCID ricostituiti con linfo/monociti periferici umani nuove strategie terapeutiche consistenti nel potenziamento della risposta sia innata che virus-specifica all'infezione, o a sperimentare nuovi approcci di terapia genica anti-HIV basati sulle ultime generazioni di vettori lentivirali.

- Sviluppo di un vaccino preventivo o terapeutico contro l'infezione da HIV utilizzando Tat da solo o associato ad altre proteine o geni virali.  
Gli studi effettuati su tale tematica sono di notevole importanza perché mirati alla generazione di nuove formulazioni di Tat da solo o in associazioni con altri geni virali (env e/o gag) adatte alla somministrazione per via muscolare.
- Trial clinici di fase I in Italia con un vaccino basato sulla proteina Tat di HIV-1 biologicamente attiva e studi preparatori all'esecuzione di trial vaccinali con la proteina Tat in Africa. I risultati ottenuti rivestono particolare importanza per il successivo sviluppo del vaccino e per l'esecuzione del trial di fase II e III in Africa.
- Studi biologici, clinici e farmacologici sul trattamento dell'infezione da HIV.  
Tali ricerche, frutto di studi clinici multicentrici di scala nazionale e internazionale, hanno una importante ricaduta scientifica e sanitaria perché possono contribuire a identificare le strategie terapeutiche più appropriate per il trattamento a lungo termine dell'infezione da HIV.
- Ricerche e interventi nei Paesi in via di sviluppo.  
Si tratta di attività di intervento nei Paesi in via di sviluppo relativamente all'implementazione di regimi terapeutici adeguati alle condizioni locali. Particolare rilievo rivestono le definizioni di strategie applicabili per la prevenzione della trasmissione materno-fetale e la prevenzione della trasmissione sessuale.
- Coordinamento delle attività di ricerca del Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS (Progetti intramurali e extramurali).
  - b) Sottoprogetto "Patologia, Clinica e Terapia dell'infezione da HIV"
  - c) Sottoprogetto "Patogenesi e immunità per l'AIDS"
  - d) Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS

— *In tema di terapie oncologiche:*

- Sviluppo di nuovi protocolli di immunoterapia dei tumori.  
Attività importante perché rivolta sia alle fasi pre-cliniche (quali potenziamento della risposta immunitaria antitumorale) che a studi clinici (effetto adiuvante di IFN nella vaccinazione di pazienti affetti da melanoma) per lo sviluppo di vaccini antitumorali.

- Effettori della risposta alle citochine quali target molecolari di terapie oncologiche.  
La conoscenza degli effetti delle citochine e del ruolo dei fattori di trascrizione da esse indotte nel controllo della proliferazione e del differenziamento durante i processi neoplastici rappresenta una importante priorità scientifica per l'identificazione di possibili target per terapie oncologiche.
- Tumori associati e non ad agenti virali.  
Gli studi in questo campo, mirati in gran parte allo studio del sarcoma di Kaposi associato o non ad AIDS, sono rilevanti per importanti ricadute sanitarie quali l'allestimento di un vaccino anti-HHV8, virus associato al KS.
- *In tema di Epatiti virali:*
  - Caratterizzazione virale e patogenetica delle infezioni da virus epatitici.  
La conoscenza dei meccanismi molecolari e cellulari che sono alla base della persistenza e cronicità delle infezioni da HBV e HCV rappresenta una tappa importante al fine del miglioramento degli interventi terapeutici e di profilassi. Di particolare rilievo a tal fine sono gli studi svolti impiegando il modello sperimentale della marmotta per HBV per la sua applicazione nella valutazione di vaccini, antivirali e terapie.
- *In tema di strategie vaccinali:*
  - Ruolo delle citochine/chemochine nella regolazione della risposta immunitaria e nello sviluppo di strategie vaccinali innovative.  
Di particolare rilevanza scientifica e sanitaria sono gli studi mirati a dimostrare l'effetto adiuvante dell'interferon in vaccini antivirali umani.
  - Sviluppo di nuove strategie per la diagnosi, la profilassi e la terapia di infezioni da papillomavirus umano.  
Di particolare rilevanza scientifica e pratica è l'approccio dell'espressione della proteina virale E7 in pianta per lo sviluppo di un vaccino terapeutico contro il cancro della cervice associato all'infezione da HPV.
  - Patogenesi, immunità e terapia delle infezioni da enterovirus.  
Tali ricerche mirano alla sperimentazione in modelli animali di nuovi protocolli di immunizzazione anti-poliiovirus per stimolare un'efficiente risposta a livello mucosale (da adottare per l'eradicazione mondiale della poliomielite) e alla identificazione di siti antigenici dei virus Coxsackie associati a miocardite o a diabete di tipo 1 al fine dell'allestimento e sperimentazione di preparazioni vaccinali.
- *In tema di studi sulla diffusione e sorveglianza delle infezioni virali:*
  - Studio dei meccanismi di trasmissione interspecie dei virus influenzali e prevenzione delle pandemie nell'uomo.  
Di notevole rilevanza scientifica e sanitaria è lo studio dei virus influenzali circolanti in animali di allevamento o selvatici per la loro nota importanza nella genesi di nuove varianti con potenzialità pandemica dai quali allestire "libraries" di ceppi vaccinali.
  - Sorveglianza dell'influenza in Italia (Centro Nazionale di riferimento OMS).  
È di estrema importanza il mantenimento di un sistema di sorveglianza virologica dell'influenza in collegamento con i Centri di Riferimento dell'OMS. Tale attività risulta direttamente collegata all'aggiornamento annuale del vaccino e, in collaborazione con la sorveglianza epidemiologica, un punto cardine del Piano Pandemico Nazionale elaborato per fronteggiare un'eventuale emergenza pandemica.

- Sorveglianza e studio dell'eziologia delle paralisi flaccide acute in Italia ed Europa sud-orientale (WHO *Regional Collaborating Center for Reference and Research on Poliomyelitis*).  
La ricerca è inserita nell'ambito del progetto OMS per l'eradicazione mondiale della poliomielite e risulta di fondamentale importanza (come richiesto dall'OMS) il mantenimento del sistema di sorveglianza virologica per il rischio di reintroduzione di ceppi selvaggi di poliovirus, laddove si creino sacche di suscettibili per ritardi o mancanze nella vaccinazione.
- Sorveglianza delle infezioni da arbovirus e delle febbri emorragiche sia autoctone che di importazione (WHO *Collaborating Center for Reference and Research on Arboviruses and Viral Hemorrhagic fevers*)  
La valutazione del ruolo di virus con ciclo ambientale nelle malattie neurologiche e nelle febbri emorragiche e la messa a punto di metodi diagnostici per virus d'importazione causa di queste sindromi ha un importante impatto sanitario, anche in vista di un loro possibile impiego come armi biologiche.
- *In tema di Malattie degenerative del sistema nervoso:*
  - Malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate.  
Di rilevante importanza sanitaria è il monitoraggio della MCJ e sindromi correlate nei suoi aspetti clinici, genetici, neuropatologici e biochimici per l'identificazione di casi atipici e di casi della nuova variante.
  - Identificazione di fattori esogeni o endogeni, diversi dalla proteina prionica coinvolti nella etiopatogenesi della TSE.  
Si tratta di studi di grande impatto scientifico per l'individuazione di molecole diverse dalla PrP coinvolte nel meccanismo patogenetico e di grande rilevanza sanitaria per la messa a punto di nuovi approcci diagnostici o terapeutici.

Le grandi linee dell'attività di controllo e valutazione sono:

1. *Controllo di Stato (batch release) dei vaccini virali per uso umano*  
Tali controlli sono previsti per legge.  
L'evoluzione dei metodi di controllo implica la necessità del mantenimento e del potenziamento di un'attività sperimentale rigorosa e attenta alle innovazioni. Tale attività è inoltre fondamentale per quanto riguarda l'aspetto di consulenza e di formulazione di pareri richiesti dal Ministero della Salute.
2. *Controllo dei Presidi Medico-Diagnostici in vitro per il rilevamento di anti-HIV, HBsAg, anti-HCV e HCV-RNA*  
Tali controlli sono previsti per legge e andranno armonizzati con la Direttiva europea sui Diagnostici *in vitro*.
3. *Valutazione di dossier tecnici per pareri di competenza virologica*  
L'attività di questo settore, su richiesta del Ministero della Salute, è in fase crescente e impegnativa in particolare per le procedure del Mutuo riconoscimento Comunitario o di registrazioni Centralizzate in ambito UE per vaccini virali o specialità medicinali.  
Notevole è l'attività da svolgere per la valutazione della sicurezza da contaminazione virale di farmaci emoderivati o della sicurezza di farmaci in relazione al problema della BSE.

## Servizio Biologico

Le attività di controllo istituzionale e di collaborazione tecnico-scientifica stabilite dal DM n. 528 del 21 novembre 1987 sono alla base del contributo fornito dal Servizio Biologico alle attività dell'Istituto.

### Attività di ricerca

Studi sull'isolamento e caratterizzazione della superossido dismutasi periplasmatica di *Vibrio cholerae*: suo ruolo nel meccanismo di difesa dall'ospite" prevedono l'isolamento del gene *sodC* del *V. cholerae* dal DNA genomico e il clonaggio in *E.coli*. Verrà messo a punto un sistema di espressione e di produzione di biomassa che consentirà di produrre la proteina ricombinante. La successiva purificazione e la caratterizzazione biochimica dell'enzima consentiranno di acquisire nuove informazioni sulla relazione struttura-funzione della proteina stessa.

Tramite la costruzione del mutante "knockout" nel gene *sodC* di *V. cholerae* verrà valutato, attraverso studi del metabolismo ossidativo, il ruolo fisiologico della Cu,ZnSOD rispetto al ceppo parentale. In particolare, verrà verificata la correlazione tra attività SOD e le varie fasi della crescita batterica, in diverse condizioni di coltura, e la sopravvivenza dei due ceppi all'azione di agenti ossidanti. I risultati ottenuti potranno essere oggetto di pubblicazioni scientifiche e aprire nuovi campi di indagine nello studio dei meccanismi di infezione.

### Attività di controllo e valutazione

In questo ambito sono inserite le attività di controllo relative all'esecuzione dei saggi di sicurezza su specialità medicinali e presidi medico-chirurgici che prevedono una stretta collaborazione con il Ministero della Salute (Dipartimento per la Farmacovigilanza) e la partecipazione del personale all'attività ispettiva alle officine di produzione di farmaci e di materie prime.

In previsione di un incremento di tale compito istituzionale, come diretta conseguenza del potenziamento dell'attività ispettiva svolta su territorio, e al fine di realizzare un sistema di controllo analitico congruente con i criteri richiesti dal sistema di valutazione, si prevede di migliorare l'operatività del Sistema di Assicurazione della Qualità del Servizio che prevede l'esecuzione dei saggi secondo quanto previsto dalle norme internazionali UNI CEI EN ISO/IEC 17025: "Criteri generali per il funzionamento dei laboratori di prova".

### Collaborazioni tecnico-scientifiche

Molti studi sulla funzione e sull'attività delle proteine necessitano di sviluppare protocolli di crescita in scala pilota. È stato previsto di potenziare l'attività dell'impianto di fermentazione (autorizzato all'impiego di Microorganismi Geneticamente Modificati ex DL.vo n. 206 del 12 aprile 2001) tramite la partecipazione a nuove collaborazioni con i Laboratori dell'ISS e con i gruppi di ricerca che afferiscono ai dipartimenti delle Università.