

- rilevamento di contaminanti tossici persistenti (PTS/POP) in matrici varie;
- definizione di procedure analitiche *ad hoc* (es. rilevamento di *biomarker*);
- analisi di PCB, PCDD, e PCDF in alimenti d'origine zootecnica nell'ambito di attività di riferimento;
- studi di chemiobiocinetica in organismi acquatici in laboratorio e *in situ*;
- saggi di ecotossicità;
- ricerca di correlazioni tra il carico corporeo di contaminanti (es. endocrine disrupters) e patologie specifiche nell'essere umano;
- individuazione delle specie chimiche attive;
- analisi/valutazione dell'impatto ambientale, dell'esposizione umana, e del rischio tossicologico associati alla presenza di PTS/POP; criteri di gestione/riduzione del rischio;
- caratterizzazione chimica e tossicologica delle emissioni autoveicolari e valutazione del loro contributo all'esposizione della popolazione.

Reparto Epidemiologia ambientale

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

Reparto Epidemiologia molecolare

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

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

Reparto Esposizione e rischio da materiali

Il Reparto si interessa dello studio delle interazioni fra materiale e organismo umano ai fini della protezione dell'uomo e del suo habitat. L'attività è finalizzata a valutare dal punto di vista quali-quantitativo se l'esposizione ai materiali e/o alle sostanze da essi cedute possa costituire un rischio per l'uomo. I settori coinvolti riguardano i materiali a contatto con gli alimenti, i giocattoli, i materiali e oggetti per l'uso personale, gli articoli per puericultura e i dispositivi medici. L'introduzione continua di materiali e tecnologie innovative rende indispensabile il

continuo sviluppo di attività di ricerca, come lo studio del comportamento di nuovi materiali, di materiali tradizionali nei confronti di nuove tecnologie, di materiali di riciclo e di quelli biodegradabili. Il reparto svolge inoltre attività di certificazione CE dei dispositivi medici.

Reparto Igiene degli ambienti di vita

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio e valutazione dell'esposizione a inquinanti di evidente impatto sulla salute umana prodotti nell'ambito di attività lavorative, domestiche e di altre attività svolte negli ambienti di vita;
- caratterizzazione delle fonti emmissive dovute ai diversi processi di combustione e ai processi evaporativi e loro interazione con la qualità dell'aria *indoor*;
- studio del ruolo delle caratteristiche microclimatiche *indoor* in relazione al benessere e all'esposizione della popolazione ad agenti inquinanti;
- definizione e controllo delle sorgenti di rischio chimico;
- studio e valutazione dell'esposizione a microinquinanti chimici di alcune categorie di lavoratori in ambito urbano;
- interventi per la valutazione dell'esposizione chimica del personale ISS nell'ambito dell'attività lavorativa e professionale;
- collaborazione con altri Enti per l'applicazione di normative per il miglioramento della qualità dell'aria *indoor*;
- messa a punto di metodologie di campionamento e di tecniche di indagine analitica per la caratterizzazione di inquinanti anche in traccia;
- studio e messa a punto di metodi matematici e statistici di tipo previsionale.

Reparto Igiene dell'aria

Il Reparto svolge le seguenti attività:

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

Reparto Igiene delle acque interne

Il Reparto cura le seguenti attività:

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

Reparto Meccanismi di tossicità

Il Reparto svolge le seguenti attività:

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

Reparto Qualità ambientale ed ittiocoltura

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio della correlazione tra la qualità igienico sanitaria dell'ittiofauna e il suo impatto con l'ambiente mediante indagini chimiche, chimico-fisiche, batteriologiche, virologiche e tossicologiche;
- identificazione dei fattori di rischio ambientale e umano legati alle attività e alle terapie utilizzate negli impianti di piscicoltura;
- controllo della qualità delle acque afferenti agli impianti di piscicoltura;
- controllo dell'impatto ambientale e delle variazioni apportate alla fauna bentonica, anche destinata ad uso alimentare, dai farmaci utilizzati negli impianti;
- monitoraggio delle ittiopatologie e studio di nuove metodologie per la produzione di vaccini che garantiscano una lunga protezione anticorpale.

Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione

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

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

Reparto Sostanze e preparati pericolosi

Il Reparto svolge le seguenti attività:

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

Reparto Suolo e rifiuti

Il Reparto svolge le seguenti attività:

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

Reparto Tossicologia genetica

Il Reparto cura le seguenti attività:

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

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

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

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

Il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze è suddiviso nei seguenti Reparti che verranno di seguito descritti: Biochimica; Fisiopatologia dei radicali; *Imaging* molecolare e cellulare; Immunoregolazione; Immunoterapia sperimentale; Malattie rare; Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare; Neurobiologia molecolare; Neuroscienze comportamentali; Patologie neurologiche, degenerative e infiammatorie; Terapia genica e cellulare.

Reparto Biochimica

Il reparto intende integrare metodologie sperimentali e computazionali su alcuni modelli d'interazione proteina-proteina e proteina-lipidi sui quali esistono in Istituto competenze e risorse d'eccellenza. Particolare attenzione sarà dedicata all'acquisizione delle nuove metodologie d'analisi della struttura delle proteine, al fine di migliorare la progettazione e produzione di nuove molecole risultanti da mutazioni o dalla combinazione di specifici domini proteici. Allo scopo saranno impiegati sistemi computazionali e software dedicati allo studio della struttura delle proteine affiancate da metodologie sperimentali chimico-fisiche, biologiche e immunochimiche. Nuovi modelli matematici saranno applicati alla descrizione di alcuni processi cellulari come reti metaboliche e trasduzioni del segnale, integrando continuamente dati sperimentali ed elaborazioni numeriche.

Reparto Fisiopatologia dei radicali

In questi ultimi 10-15 anni i radicali liberi hanno conquistato un posto di grande rilevanza in medicina. Questo interesse è legato ad alcune scoperte fondamentali, avvenute nella seconda metà del '900. Molti studi hanno dimostrato che i radicali sono prodotti negli esseri viventi non solo per "errore" o come sostanze "indesiderate" ma svolgono funzioni essenziali di messaggero

con reazioni di tipo redox. Questa doppia anima - modulatori dei segnali cellulari/agenti citotossici - è oggi considerata una costante dell'attività biologica dei radicali. Gli obiettivi degli studi sulla fisiopatologia dei radicali e dello stress ossidativo nelle patologie degenerative saranno:

- l'identificazione di target specifici per il radicale NO e le specie reattive da esso derivate;
- lo studio del meccanismo d'inattivazione e del metabolismo di agenti pro-ossidanti e l'azione di agenti pro-ossidanti e riducenti sul metabolismo dei lipidi;
- la regolazione della produzione di radicali in modelli cellulari e animali rilevanti per le patologie degenerative;
- il signaling cellulare indotto da radicali e specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto: ruolo nei processi degenerativi e differenziativi;
- lo studio dei lipidi quali molecole strutturali, modulatori di signaling e di espressione genica;
- l'individuazione di antiossidanti naturali presenti nella dieta come possibili agenti preventivi nelle patologie degenerative.

Reparto *Imaging* molecolare e cellulare

Con la dizione "Molecular and Cellular *Imaging*" viene oggi definita a livello internazionale la nuova area di ricerca biomedica che, partendo dall'informazione genomica e dai recenti progressi conoscitivi e tecnologici della biologia cellulare e dell'*imaging in vivo*, si propone la caratterizzazione e il monitoraggio non invasivo di meccanismi molecolari specifici di patologie tumorali e neurodegenerative, al fine di potenziare gli attuali strumenti di diagnosi, prevenzione e terapia. In questa area gli obiettivi sono:

- l'identificazione mediante *imaging* e spettroscopia a Risonanza Magnetica (RM) di marcatori molecolari di patologie tumorali e neurodegenerative *in vivo*, come base per il potenziamento dei metodi di diagnosi, prognosi e terapia;
- lo sviluppo a livello preclinico di metodi non invasivi di *imaging* di parametri funzionali e di marcatori molecolari di progressione patologica, in relazione alle caratteristiche genetiche, istopatologiche e molecolari di malattie tumorali e neurodegenerative;
- la valutazione di protocolli clinici basati sull'uso di sonde molecolari specifiche, agenti di contrasto e segnali RM per la rivelazione e il monitoraggio non invasivo *in vivo* di alterazioni fisiopatologiche e biochimiche associate alla patologia e alla risposta a terapie convenzionali e innovative;
- l'identificazione e/o evidenziazione di molecole e/o steps responsabili del traffico cellulare di segnali, molecole e organelli citoplasmatici e loro relazione con componenti del citoscheletro, sia a seguito di attivazione recettoriale che di contatto intercellulare con bersagli tumorali sensibili in cellule di interesse immunologico e/o patologiche.

Reparto Immunoregolazione

Lo sviluppo delle ricerche di questi ultimi anni nel settore dell'immunologia cellulare e dell'immunoregolazione ha evidenziato l'importanza di fattori solubili (in particolare citochine e chemochine) quali agenti principali coinvolti nella regolazione della risposta immune, sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Le attuali attività comprendono progetti sui meccanismi della risposta immune ad agenti patogeni (con particolare riferimento ad HIV-1) e progetti finalizzati allo sviluppo di terapie innovative. Tali attività includono il coordinamento di un progetto europeo riguardante lo studio dei mediatori dell'immunità innata e dell'immunità

acquisita e la continuazione di ricerche sull'AIDS tese soprattutto a definire i meccanismi attraverso i quali HIV-1 (o particolari proteine del virus, quali gp120 e vpr) interagiscono con cellule del sistema immune, quali principalmente cellule dendritiche (DC) e monociti/macrofagi umani. Il reparto conduce anche ricerche in modelli murini, basate sull'uso di topi knock-out (KO) per i recettori di interferone (IFN) o altri ceppi di topi (transgenici o KO) di particolare interesse, compresi topi KO per il fattore di trascrizione ICSP, che rappresentano un modello animale di particolare interesse per l'analisi del ruolo di sottotipi di DC nel controllo di infezioni virali e della crescita neoplastica. Il reparto è inoltre responsabile di un'intensa sperimentazione su modelli di topi SCID ricostituiti con cellule umane per progetti di ricerca sull'AIDS e di interesse oncologico. Tale attività, svolta da personale altamente qualificato in una "facility P3" con caratteristiche uniche in Italia, comprende collaborazioni crescenti con diversi gruppi interni ed esterni all'ISS; il gruppo è altresì coinvolto in ricerche di implementazione dei modelli stessi, che presentano applicazioni potenziali multiple in campo biomedico. Il reparto si è fatto inoltre promotore di un "Progetto DNA microarray" dell'ISS, che include anche la prospettiva di attivazione di una facility dell'ISS, con funzioni di preparazione dei *chip* e supporto all'analisi dei dati, la cui realizzazione richiederà un'adeguata valutazione del personale nell'ambito di una strategia dipartimentale.

Reparto Immunoterapia sperimentale

Il progresso recente delle ricerche nel settore dell'immunologia e delle biotecnologie ha aperto nuove opportunità allo sviluppo di strategie di immunoterapia contro i tumori e infezioni croniche gravi nell'uomo, che meritano particolare attenzione per le potenziali ricadute sulla salute pubblica. L'attività del reparto sarà finalizzata all'attivazione di sperimentazioni cliniche innovative nel settore nell'immunoterapia, intervenendo in diverse fasi cruciali, quali:

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

Il gruppo afferente al reparto ha di recente attivato due studi clinici basati sul nuovo concetto di uso di interferone (IFN) alpha come adiuvante nella:

- vaccinazione contro l'epatite B (progetto coordinato dall'ISS e finanziato dalla Comunità Europea);
- nella vaccinazione di pazienti con melanoma metastatico con peptidi da antigeni tumore-associati (progetto 1% dell'ISS in collaborazione con l'Istituto Nazionale Tumori di Milano e l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata di Roma).

Il coordinamento di entrambi questi studi clinici, associato con l'impegno di monitoraggio immunologico sulle cellule dendritiche circolanti, rappresentano importanti attività correnti del reparto. Il gruppo è attualmente coinvolto nella preparazione di altri protocolli di studi clinici nel settore dell'immunoterapia dei tumori e nello sviluppo di tecnologie di preparazione di cellule dendritiche compatibili con l'uso clinico.

Un'attività importante del reparto consisterà nell'attivazione del Centro di terapia cellulare dell'ISS per la preparazione, in condizioni GMP, di cellule e reagenti per studi clinici che, almeno in una prima fase, saranno orientati nel settore dell'immunoterapia dei tumori e di infezioni croniche gravi.

Reparto Malattie rare

Le malattie rare, pur essendo rare come singole condizioni, sono molto numerose e pertanto rappresentano una significativa porzione delle patologie umane (circa il 10%). Nel complesso costituiscono un ampio ed eterogeneo gruppo di malattie (circa 6000 secondo la WHO), accomunate dalla bassa prevalenza nella popolazione (5 casi per 10.000 abitanti nella popolazione europea secondo i criteri adottati dall'UE).

I problemi sanitari connessi a questo gruppo di malattie umane derivano dalle scarse conoscenze scientifiche per la comprensione delle loro basi eziologiche e patogenetiche. Conseguentemente, vi sono gravi carenze e ritardi nello sviluppo di strumenti diagnostici (precoci ed efficienti), di terapie innovative (farmacologiche, cellulari e geniche) e strategie riabilitative. Pertanto, i principali problemi sanitari derivanti dalle malattie rare richiedono di:

- sviluppare programmi di ricerca sulla eziopatogenesi, su eventuali fattori di predisposizione, sui marcatori diagnostici precoci, sulle terapie adeguate;
- attivare una rete di sorveglianza per le malattie rare, centrata sul Registro Nazionale esistente;
- promuovere e realizzare programmi nazionali e internazionali di ricerca di base, clinica e socio-sanitaria.

Al reparto è assegnato il coordinamento del progetto europeo “Network of Public Health Institutions on Rare Diseases” (NEPHIRD). Saranno messi a punto modelli di studio epidemiologici a livello europeo, studi sulla qualità di vita dei soggetti con malattia rara e indicatori di sanità pubblica.

Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare

Verranno studiati i meccanismi biochimici, molecolari e cellulari alla base di patologie endocrino-metaboliche e di malattie dello sviluppo che rivestono particolare rilievo socio-sanitario per l'elevata frequenza con cui si manifestano nella popolazione e per le sequele cronico-degenerative che determinano.

Le complicanze vascolari del diabete e la sindrome plurimetabolica verranno affrontate mediante:

- studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base della disfunzione endoteliale, che rappresenta la lesione chiave della vasculopatia diabetica, mediante l'utilizzo di modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo*;
- studio del ruolo dell'iperglicemia nella regolazione del rimodellamento del tessuto adiposo, e quindi nello sviluppo dell'obesità, in corso di sindrome plurimetabolica.

L'ipofunzione tiroidea verrà approfondita con lo studio di:

- meccanismi biochimici e molecolari che regolano la risposta autoimmune organo-specifica con particolare attenzione all'interazione tra autoanticorpi organo-specifici e citochine immunomodulanti;
- fattori di rischio per le malformazioni associate all'ipotiroidismo congenito e la valutazione dell'insorgenza di Ipotiroidismo Congenito (IC) in gravidanze multiple;
- effetti dell'esposizione ad *Endocrine Disruptor Chemicals* ad azione tireostatica.

Attualmente, per la genetica molecolare dei difetti congeniti dello sviluppo, l'interesse è rivolto principalmente verso:

- l'identificazione e caratterizzazione funzionale degli eventi molecolari alla base delle sindromi di Noonan, cardiofaciocutanea e Costello;
- la comprensione delle cause molecolari dell'ipotiroidismo congenito primario isolato e associato ad altre malformazioni congenite.

Particolare interesse è rivolto allo studio del significato funzionale delle mutazioni nel gene PTPN11 e del loro ruolo nella patogenesi e progressione leucemica.

Fanno capo al Reparto il Coordinamento del Registro Nazionale Ipotiroidei Congeniti (DPCM 9 luglio 1999, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 22 luglio 1999, n. 170) corredato da Banca Biologica e del Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita (DM 29 novembre 1993, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 11 dicembre 1993, n. 290).

Reparto Neurobiologia molecolare

Verranno studiati, a livello molecolare, particolari complessi multiproteici di membrana che partecipano all'organizzazione strutturale e funzionale dei contatti specializzati tra neuroni, tra le cellule gliali e lamina basale o, ancora, tra cellule gliali e cellule endoteliali a livello della barriera emato-encefalica. Complessi simili al complesso di proteine associate alla distrofina (DPC), inizialmente identificato nel muscolo scheletrico in quanto coinvolto in numerose distrofie muscolari, sono presenti nel sistema nervoso. Tali complessi stabiliscono una connessione diretta tra matrice extracellulare e citoscheletro. Nell'ottica della duplice funzione dei DPC di stabilizzazione della membrana e di partecipazione ai meccanismi di trasduzione dei segnali cellulari e attraverso l'allestimento di modelli cellulari (colture primarie di ippocampo, granuli cerebellari e neuroni retinici) ed *ex vivo* (preparazioni sinaptosomiali, fettine ippocampali), saranno inoltre studiati i segnali molecolari che vengono attivati nei processi neurotossici, con particolare riguardo alla malattia di Alzheimer, alla tossicità mediata da amminoacidi eccitatori e alle patologie neurodegenerative retiniche. L'obiettivo sarà la comprensione dei meccanismi patogenetici del danno neuronale e la sperimentazione *in vitro* di agenti neuroprotettivi. Alterazioni nel trasporto e nel processamento di proteine di membrana possono sia interferire con i corretti meccanismi di trasduzione dei segnali cellulari sia contribuire alla formazione di peptidi neurotossici. Tale fenomeno appare di notevole rilevanza nella malattia di Alzheimer, dove l'alterato metabolismo della beta amiloide dà inizio o contribuisce alla patogenesi della malattia.

Reparto Neuroscienze comportamentali

Le neuroscienze neurocomportamentali studieranno:

- la vulnerabilità psicofisica e lo stress:
 - analisi delle interazioni fra sistema nervoso, sistema endocrino e sistema immunitario nella risposta allo stress e ruolo regolativo delle neurotrofine.
 - studio dei fattori di rischio socioambientale per l'insorgenza di comportamenti devianti in età adolescenziale e giovanile.
 - validazione di agenti terapeutici innovativi, perfezionati attraverso l'utilizzo di appropriati modelli animali di stress psicosociale acuto/cronico (e/o attivi sulla percezione del dolore), per lo studio di fenomeni di plasticità comportamentale e relative basi neurali.
 - valutazione dell'impatto di stimoli stressanti di diversa natura, intensità e durata quali fattori di rischio per lo sviluppo di alcune patologie psichiatriche, per esempio forme depressive e dissociative. Utilizzo di modelli transgenici per patologie psichiatriche.
- i modelli sperimentali di danno cerebrale precoce, di sindromi di ritardo mentale o disturbi attenzionali/cognitivi nel bambino: analisi dei fattori di rischio e studio dei meccanismi patogenetici. Altre attività riguardano la selezione di indicatori precoci di danno con potenziale trasferibilità clinica, sia a livello comportamentale che biochimico,

tali da consentire: a) la valutazione preclinica di trattamenti neuroprotettivi e/o di riabilitazione nel modello animale; b) l'individuazione di condizioni a rischio per lo sviluppo di disturbi comportamentali e cognitivi in relazione a patologie umane a elevato impatto sociosanitario (encefalopatia ipossica/ischemica, sindromi di ritardo mentale a base genetica e non, ADHD, schizofrenia). Tali attività di ricerca potranno, con le opportune integrazioni, riflettersi nella stesura di linee guida;

- i modelli sperimentali su primati non umani per lo studio del ruolo dei fattori sociali nello sviluppo dei processi cognitivi;
- la neurotossicologia e teratologia comportamentale: analisi degli effetti avversi sullo sviluppo neurocomportamentale di xenobiotici di varia natura;
- l'adeguamento a livello nazionale degli standard di *animal care* per la riduzione delle condizioni stressanti o dolorose per il soggetto animale sperimentale, con estensione alla tutela del benessere psicofisico degli animali da reddito. Etica della sperimentazione su primati non umani e contributi alla rielaborazione della legislazione europea in merito.

Le neuroscienze comportamentali sono sostenute da metodi di analisi statistica complessi, per variabili di tipo comportamentale sia in sperimentazione clinica che in modelli animali, e dai futuri sviluppi che riguarderanno:

- la caratterizzazione dei criteri per il miglioramento della qualità del dato sia nella sperimentazione animale che nella sperimentazione clinica;
- lo sviluppo di tecniche biostatistiche per l'ottimizzazione del disegno sperimentale e per l'analisi dei dati raccolti in sperimentazione animale e clinica riguardanti lo studio della patogenesi e delle potenziali terapie di specifiche patologie neurologiche e psichiatriche ad eziologia multifattoriale.

Reparto Patologie neurologiche, degenerative e infiammatorie

Il Reparto svolge attività di ricerca indirizzata alla comprensione dei meccanismi patogenetici, all'individuazione di nuove procedure o *marker* diagnostici, e allo sviluppo di approcci terapeutici innovativi nel campo delle malattie degenerative e infiammatorie del sistema nervoso. L'attività di ricerca è suddivisa in quattro diverse aree:

- *Cellule gliali e loro ruolo nelle patologie neurodegenerative.*
Studio delle cellule gliali (microglia, astrociti e oligodendrociti) come cellule effettrici o bersaglio nei meccanismi di patogenesi delle malattie neurodegenerative, di malattie neurologiche su base auto-immunitaria o ipossico-ischemiche. Definizione dei meccanismi molecolari alla base dei processi di attivazione microgliale, in grado di sostenere una risposta infiammatoria locale anche in assenza di infiltrato di cellule immunitarie ematiche, per lo sviluppo di strategie di intervento farmacologico specifiche e integrate al fine di promuovere le attività gliali neuroprotettive e di prevenire gli effetti citotossici legati ad una protratta ed eccessiva risposta della microglia.
- *Encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) o malattie da prioni*
Ricerca di fattori endogeni o esogeni diversi dalla proteina prionica (PrP) coinvolti nell'eziopatogenesi delle TSE. Identificazione e caratterizzazione di ceppi circolanti in Italia di TSE umani e animali. Basi molecolari di amiloidogenesi della PrP. Meccanismo di trasporto dell'agente infettivo dalla periferia al SNC. Meccanismo d'azione di farmaci anti-prioni. Sviluppo di nuove metodiche diagnostiche (incluso tecniche di *imaging*) e di amplificazione della PrP *in vitro*. Sviluppo di nuove tecniche per inattivare i prioni. Misura della dose infettiva minima di BSE in grado di infettare i primati per via orale.

Valutazione del rischio di trasmettere la BSE all'uomo attraverso il consumo di pesci alimentati con mangimi infetti da BSE.

– *Malattia di Alzheimer e altre demenze.*

Analisi dei geni coinvolti nella patogenesi della malattia di Alzheimer e nelle demenze frontotemporali. Analisi del rapporto genotipo-fenotipo della malattia. Ricerca di potenziali fattori di rischio. Regolazione dell'espressione dei geni coinvolti nell'Alzheimer (meccanismi genetici ed epigenetici). Meccanismo di deposizione dell'amiloide in diversi tipi cellulari. Modelli animali e cellulari per la definizione dei meccanismi molecolari della patologia.

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

Studi in modelli animali e su tessuto cerebrale umano autoptico dei meccanismi immunopatogenetici implicati nella cronicizzazione del processo neuroinfiammatorio nella sclerosi multipla, con particolare attenzione al ruolo svolto da mediatori solubili (citochine/chemiochine) e da cellule presentanti l'antigene (microglia/cellule dendritiche). Sviluppo di nuove terapie immunomodulatorie e neuroprotettive in modelli preclinici di sclerosi multipla. Definizione dei meccanismi molecolari che sottendono i processi di demielinizzazione e rimielinizzazione. Studi sulla funzione di un gene, MLC-1, implicato in una forma rarissima di leucodistrofia, la leucoencefalopatia megalencefalica.

Reparto Terapia genica e cellulare

In questi ultimi anni, si è assistito ad un grande sviluppo di tecnologie per il trasferimento di geni in sistemi cellulari e per il trasferimento di strategie di terapia cellulare alla sperimentazione clinica. In tale contesto, è opportuno mantenere e finalizzare un complesso di ricerche, condotte in istituto in questo settore, inerenti sia lo sviluppo di nuovi vettori e metodiche per il trasferimento di geni in cellule sia lo sviluppo di strategie di terapia cellulare innovative.

Obiettivi del reparto sono:

- la ricerca pre-clinica volta alla identificazione e alla valutazione in appropriati modelli sperimentali di strategie di immunoterapia per il trattamento di pazienti oncologici;
- lo sviluppo di metodologie di trasferimento genico per la terapia di patologie sia genetiche che acquisite;
- la ricerca pre-clinica volta alla identificazione dei meccanismi di controllo della proliferazione e della differenziazione in cellule primarie umane con possibili applicazioni cliniche in patologie sia genetiche che acquisite;
- l'attività regolatoria a supporto della Commissione per la sperimentazione di Fase I/II di cui al DPR 21 settembre 2001, n. 439, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 19 dicembre 2001, n. 294.

DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE

La missione del Dipartimento consiste nello studio dei meccanismi molecolari e cellulari che controllano l'eziopatogenesi di malattie ematologiche, oncologiche, cardiovascolari e genetiche, nello sviluppo di nuovi approcci terapeutici per malattie ematologiche, oncologiche e altre patologie molecolari ad elevato impatto socio-sanitario e nella valutazione della sicurezza ed efficacia di farmaci innovativi ad uso clinico delle patologie suddette.

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

L'attività futura del Dipartimento sarà caratterizzata da una continuità nelle tematiche attuali, con lo scopo di sviluppare ulteriormente le ricerche che possano essere finalizzate ad identificare nuovi approcci terapeutici per una varietà di patologie con grande impatto sulla salute pubblica.

In diverse aree di ricerca il Dipartimento funge da centro di coordinamento di Programmi di ricerca nazionali e di collaborazione internazionale, che comprendono unità operative intra- ed extramurali: in particolare, il Programma Nazionale sulle Cellule Staminali, il Programma Oncotecnologico e i Programmi Italia-USA sulla Farmacogenomica Oncologica e sulla Terapia dei Tumori.

Il Dipartimento partecipa alla valutazione delle sperimentazioni di fase I, in particolare nel settore emato-oncologico, ed espleta controlli di qualità su sangue ed emoderivati. Infine, svolge attività di coordinamento e controllo del Servizio Trasfusionale Nazionale ed è responsabile del Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma.

La strategia del Dipartimento sarà basata sull'interazione sinergica tra i Reparti e le diverse attività istituzionali. Verranno quindi potenziati gli interscambi tecnico-scientifici tra progetti di ricerca limitrofi, anche afferenti a Reparti diversi. Queste interazioni tecnicoscientifiche saranno ovviamente estese agli altri Dipartimenti dell'ISS e ai laboratori extramurali, anche sulla base dei Programmi di ricerca nazionale e internazionale coordinati dal Dipartimento. Sotto un altro profilo, le competenze acquisite in base alle attività di ricerca forniranno il supporto necessario per un migliore espletamento dei compiti dipartimentali di controllo, consulenza e formazione, in modo da ottenere una interazione sinergica tra queste attività istituzionali. Il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare è suddiviso nei seguenti Reparti che verranno di seguito descritti: Biochimica e biologia molecolare clinica; Biotecnologie oncologiche ed ematologiche; Cellule staminali ed endotelio; Emoglobinopatie ed ematopoiesi; Fisiopatologia delle malattie genetiche; Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate; Lipidi ed arteriosclerosi; Metodologie trasfusionali; Oncologia medica; Oncologia molecolare.

Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica

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

- lo studio dei fattori genetici, molecolari e biochimici che sono alla base di talune anemie ereditarie (es. carenza di G6PD);
- l'individuazione di parametri diagnostici e l'elaborazione di protocolli diagnostici e di monitoraggio clinico;
- la partecipazione ad azioni europee per la definizione di standard di qualità in medicina di laboratorio;
- l'organizzazione di programmi di valutazione esterna di qualità;
- l'attività come laboratorio di riferimento in settori specialistici nell'ambito di reti internazionali;
- la certificazione di materiali di riferimento e di controllo.

Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche

Un importante settore di attività del Dipartimento concerne la comprensione dei processi fisiologici e patologici che regolano la morte cellulare programmata (apoptosi): in effetti, l'avanzamento delle ricerche sull'apoptosi costituisce un obiettivo primario della ricerca biomedica di base e traslazionale, in particolare per le malattie emato-oncologiche ma anche in quelle degenerative. Le acquisizioni derivanti dagli studi sull'apoptosi verranno utilizzate per lo sviluppo di approcci biotecnologici e terapeutici innovativi. Ad esempio, nelle patologie neoplastiche o preneoplastiche l'induzione dell'apoptosi della cellula neoplastica, in particolare chemio-resistente, potrebbe assumere un ruolo terapeutico rilevante. Nelle malattie degenerative, il blocco o il rallentamento della distruzione tissutale potrà essere utilizzato in associazione alla terapia cellulare rigenerativa mediante cellule staminali.

Reparto Cellule staminali ed endotelio

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

Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

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

Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche

Nel campo della medicina molecolare, verrà sviluppato lo studio dei meccanismi patogenetici alla base di alcune malattie genetiche e la ricerca di nuovi approcci terapeutici. Nel trattamento di queste patologie, in particolare per alcune malattie lisosomiali, sono state recentemente ottenuti risultati estremamente positivi tramite terapie sostitutive (infusioni periodiche della proteina mancante) e terapie geniche. L'approfondimento delle ricerche sui meccanismi cellulari coinvolti in ogni singola malattia genetica permetterà di rendere più efficaci i trattamenti già esistenti e di individuare nuove strategie terapeutiche.

Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate

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

Reparto Lipidi ed arteriosclerosi

Particolare attenzione sarà rivolta allo studio dei meccanismi eziopatogenetici dell'arteriosclerosi e delle sue sequele cardiocircolatorie, con particolare riferimento alla funzionalità dell'apparato enteroepatico e vascolare, mediante indagini biochimiche e molecolari condotte sia su casistiche cliniche, sia su modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo*. Sarà anche valutato l'impatto di molecole naturali sulle alterazioni plasmatiche e cellulari del metabolismo lipidico e il loro impiego nella prevenzione dell'arteriosclerosi e delle relative sequele cardio- e cerebrovascolari. Infine, saranno valutati i parametri biochimici e molecolari legati ad alterazioni di lipidi plasmatici e cellulari, quali *marker* di suscettibilità, progressione e risposta ai trattamenti di patologie degenerative sistemiche e vascolari.

Reparto Metodologie trasfusionali

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

Reparto Oncologia medica

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

Reparto Oncologia molecolare

In questo settore saranno sviluppate ricerche di base, con l'obiettivo di contribuire allo studio dei meccanismi molecolari alla base dell'oncogenesi, che generalmente ha carattere multistadio, con una iniziale immortalizzazione e trasformazione cellulare e una successiva progressione neoplastica. A tal proposito, studi a livello funzionale e molecolare saranno focalizzati su modelli di diversi tipi di tumore (es. il melanoma). In parallelo verrà studiato il possibile ruolo oncogenetico di talune famiglie di geni che hanno un ruolo funzionale di rilievo nell'embriogenesi, e in generale nella proliferazione/differenziazione cellulare (es. i geni HOX). I profili di espressione genica delle cellule neoplastiche purificate verranno valutati mediante tecnica del microarray, confrontandoli a quelli delle corrispondenti cellule normali: l'analisi comparativa, basata su programmi informatici specifici, consentirà l'identificazione di geni selettivamente modulati nel programma genetico della cellula neoplastica, in particolare di geni specificamente coinvolti nell'insorgenza e nella progressione tumorale