

## **DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE ED IMMUNOMEDIATE**

Il Dipartimento ha la missione di combattere le malattie infettive e parassitarie da qualunque agente provocate, naturalmente o intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario. Per fare ciò il Dipartimento è organizzato in 15 Reparti, Servizi e Segreterie che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, sono messi a disposizione dell'istituzione, del Ministro della Salute e delle altre Autorità Sanitarie affinché la lotta alle malattie infettive, alle allergie e ai fenomeni autoimmunitari sia sempre più qualificata. Integrali alle attività di ricerca sono le attività di controllo, diagnosi, consulenza e pareri, con particolare riferimento ai controlli di Stato dei vaccini batterici e virali.

Il Dipartimento elabora e partecipa con i propri ricercatori e tecnici a Programmi di ricerca Nazionali e Internazionali, nonché a Commissioni di lavoro perlopiù in ambito Ministeriale e di organismi di sanità pubblica internazionali. Esegue formazione interna ed esterna per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private. Esso pubblica i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali qualificate e mette a disposizione di partner pubblici e privati quei prodotti o tecnologie brevettate che conseguono a tali risultati.

### **Resoconto attività 2004**

Il Dipartimento ha svolto nel 2004 le attività di ricerca programmate più altre attività connesse alle emergenze infettivologiche e a nuovi piani di ricerca iniziata anche su committenze esterne. Nel complesso, sono proseguiti con successo:

1. gli studi sui vaccini virali e batterici con particolare riguardo al vaccino anti-HIV e anti-tubercolare, anti-Candida;
2. gli studi di patogenesi delle malattie batteriche, virali, micotiche e parassitarie con la scoperta di vari fattori di virulenza nelle singole patologie e la messa a punto di validi modelli animali per detti studi;
3. i meccanismi delle allergie, delle patologie immunomEDIATE e dei relativi interventi terapeutici con particolare riguardo alle malattie cronico-degenerative, anche attraverso idonei modelli sperimentali;
4. ricerca, controllo e consulenza nel settore dei vaccini batterici e virali; nonché delle immunoglobuline dell'antibiotico resistenza e dei disinfettanti con la determinazione dei vari meccanismi genetici alla base di questo fenomeno. Le attività di controllo dei vaccini hanno riguardato più di 500 lotti vaccinali con una particolare rilevanza per i vaccini controllati tramite specifico rapporto con la WHO, mentre per le immunoglobuline più i fattori della coagulazione del sangue più di 480;
5. le attività diagnostiche con i vari Centri di Riferimento per malattie batteriche, virali, per la malaria e la trichinellosi e le altre parassitosi che hanno comportato la messa a punto di metodologie molecolari avanzate nonché approcci alla tipizzazione molecolare di grande impatto nella sanità pubblica;
6. le emergenze naturali tipo SARS e la preparazione agli attacchi bioterroristici che hanno comportato la creazione di specifici gruppi di lavoro, la messa a punto di nuovi metodi

diagnostici e una intensa e continua consulenza per le organizzazioni nazionali e internazionali oltre alla partecipazione con successo ai controlli di qualità internazionale.

Tutte queste attività sono state concretizzate dai nostri ricercatori e tecnici, oltre ai numerosissimi documenti e protocolli tecnici, in più di 300 pubblicazioni, di cui più di 150 su qualificate riviste internazionali molte delle quali con alto impact factor e al top della categoria delle malattie infettive, Microbiologia, Immunologia e Virologia. Inoltre i ricercatori del Dipartimento hanno generato brevetti nell'area dei vaccini e dei diagnostici, alcuni dei quali già opzionati da rilevanti industrie nazionali e internazionali per lo sviluppo dei relativi prodotti

### **Reparto AIDS**

Il Reparto cura lo studio della biologia di HIV, di virus correlati e della patogenesi dell'AIDS, con speciale riguardo alla generazione di vaccini preventivi e terapeutici contro l'AIDS.

### **Reparto Epatiti virali**

Il Reparto esegue studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapia delle epatiti virali e si occupa della prevenzione attraverso vaccini anti-epatite.

### **Reparto Epidemiologia**

Il Reparto esegue lo studio dell'incidenza e della trasmissione delle malattie infettive, con speciale riguardo alle malattie della povertà (HIV, tubercolosi, malaria) e a quelle sessualmente trasmesse; predispone inoltre interventi in caso di emergenze e riemergenze infettivologiche.

### **Reparto Immunità antinfettiva**

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi immunologici alla base della suscettibilità/protezione contro le malattie infettive, con particolare enfasi sulla generazione di nuovi approcci alla prevenzione e alla cura delle malattie infettive attraverso strumenti immunologici.

### **Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche**

Il Reparto effettua studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapia delle malattie batteriche dell'apparato gastroenterico e neurologico.

### **Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche**

Il Reparto conduce studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapia delle malattie batteriche dell'apparato respiratorio e sistemiche.

### **Reparto Malattie immunomediate**

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi di disregolazione del sistema immunitario ai fini della comprensione e del controllo delle patologie immunomediate.

### **Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali**

Il Reparto si interessa allo studio degli agenti di parassitosi gastroenteriche e sistemiche, con particolare riguardo alla biologia, patogenesi, diagnosi e terapia di dette parassitosi.

### **Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale**

Il Reparto effettua studi epidemiologici, eziologici e di biologia dei vettori per la prevenzione e il controllo della malaria e di altre parassitosi trasmesse dai vettori, con particolare riferimento alla sanità internazionale e agli interventi a essi connessi.

### **Reparto Malattie virali e vaccini attenuati**

Il Reparto effettua studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapie di malattie virali, comprese quelle zoonotiche, finalizzati al controllo di stato di vaccini virali attenuati e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

### **Reparto Malattie virali e vaccini inattivati**

Il Reparto si interessa allo studio della biologia, patogenesi, diagnostica e terapia di malattie virali di vari apparati organici ed effettua studi sulla composizione, sicurezza ed efficacia di vaccini virali inattivati finalizzati al controllo di stato di detti vaccini e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

### **Reparto Micosi superficiali e sistemiche**

Il Reparto effettua studi sugli agenti fungini di malattie, con particolare riguardo alla patogenesi, diagnostica e terapia delle micosi dell'ospite immunocompromesso.

### **Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica)**

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi di patogenesi microbica (virale, batterica, parassitaria) con messa a punto di strumenti innovativi di ricerca nel campo della post-genomica e della proteomica.

### **Reparto Prodotti biologici**

Il Reparto effettua studi sulla composizione, sicurezza ed efficacia dei prodotti biologici non vaccinali finalizzati al controllo di stato di detti prodotti e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

**Reparto Vaccini batterici**

Il Reparto esegue studi sulla composizione, sicurezza ed efficacia dei vaccini batterici finalizzati al controllo di stato di detti vaccini e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

## DIPARTIMENTO DI SANITÀ ALIMENTARE E ANIMALE

Il Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale ha l'obiettivo della tutela della salute e del benessere della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza delle produzioni alimentari e alla lotta contro le zoonosi.

Al Dipartimento inoltre sono attribuite competenze che riguardano i seguenti settori:

- Centro di Collaborazione WHO-FAO sulla Sanità Pubblica Veterinaria;
  - Coordinamento dell'attività di ricerca degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali;
  - Laboratorio Comunitario di Riferimento (LCR);
  - Laboratorio Nazionale di riferimento per i residui e contaminanti (LNR);
  - Organismo di Riconoscimento dei Laboratori di analisi dei prodotti alimentari (ORL);
  - Valutazione dei prodotti immunologici veterinari.
- Il Dipartimento si articola nei seguenti Reparti:
- Alimentazione, nutrizione e salute
  - Encefalopatie spongiformi trasmissibili e malattie infettive emergenti degli animali
  - Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche e igiene zootecnica
  - Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo
  - Zoonosi trasmesse da alimenti ed epidemiologia veterinaria

Il Dipartimento svolge i seguenti compiti e funzioni:

- svolge e coordina studi e ricerche scientifiche nei settori di sua competenza;
- fornisce pareri scientifici nel settore della sicurezza alimentare e animale e assistenza tecnica e scientifica nell'applicazione delle normative emesse da organismi internazionali;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e del rapporto rischio-beneficio;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di sistemi di sorveglianza epidemiologica delle zoonosi; raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando, a tal fine, il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli Istituti Zooprofilattici Sperimentali;
- attua programmi e iniziative finalizzate all'identificazione dei rischi emergenti e fornisce consulenza e supporto scientifico nella gestione delle crisi;
- collabora alle attività finalizzate a rendere disponibili informazioni chiare e affidabili in materia di sanità alimentare e animale;
- partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della Comunità per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti, collaborando opera quale Laboratorio Europeo di Riferimento per i residui e i contaminanti negli alimenti;
- opera quale Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di farmaci veterinari e i contaminanti negli alimenti;
- opera quale Organismo di Riconoscimento dei Laboratori (ORL) di analisi dei prodotti alimentari.

Le attività di ricerca, la consulenza e il sostegno tecnico-scientifico svolti dal Dipartimento di Sanità alimentare e animale trattano principalmente problematiche che possono mettere a rischio la sicurezza degli alimenti di origine animale e dei mangimi, con l'intento di prevenire lo sviluppo di malattie infettive trasmesse dagli animali. Le attività di ricerca, consulenza e sostegno tecnico-scientifico svolti dal Dipartimento sono relativi ai seguenti ambiti:

- sanità pubblica veterinaria, con particolare riferimento alla prevenzione e al controllo delle zoonosi e delle malattie infettive emergenti degli animali;
- problematiche che possono avere un impatto diretto o indiretto sulla sicurezza degli alimenti di origine animale e sui mangimi nelle diverse fasi di produzione, trasformazione, distribuzione, commercio e somministrazione (sono comprese in quest'ambito le problematiche relative al farmaco veterinario e al benessere animale);
- prevenzione e controllo delle malattie associate all'eccessiva o errata alimentazione o ad altri fattori alimentari, nonché relativamente a eventuali azioni ritenute necessarie in situazioni di emergenza alimentare.

Il Dipartimento svolge Servizi di consulenze, accertamenti ispettivi, controlli analitici, indagini igienico-sanitarie, programmi di valutazione esterna di qualità.

## Resoconto attività 2004

Nell'arco del 2004 il Dipartimento ha svolto attività di ricerca, controllo, consulenza e intervento che hanno interessato i settori di sotto elencati e che saranno proseguite e ampliate nell'anno 2005:

- *Sanità pubblica veterinaria*

Sono state condotte ricerche sulla patogenesi e la risposta immunitaria di zoonosi oggetto di profilassi di Stato negli animali da reddito, quali la Brucellosi, la Malattia vescicolare del suino e il Carbonchio ematico. Le ricerche su patogenesi, resistenza agli antibiotici e nuove metodologie analitiche come metodo di identificazione e tipizzazione dell'agente patogeno di questa ultima malattia, hanno assunto particolare interesse in considerazione del rischio dell'uso del *Bacillus Anthracis* a scopo terroristico. Sono stati inoltre condotti studi diagnostico-epidemiologici sull'influenza aviaria e sulle infezioni da coronavirus negli animali da compagnia.

Nel campo delle zoonosi trasmesse da alimenti sono stati condotti studi sui fattori di virulenza di *Escherichia coli* (il ceppo O157 e altre varietà di *E. coli* produttori di verocitotossine patogeni per l'uomo), *Salmonella* e *Campylobacter* e sui meccanismi di trasmissione di queste infezioni. Sono stati inoltre messi a punto i metodi diagnostici per identificare la presenza di Norovirus e altri Calicivirus in episodi epidemici nell'uomo e nelle feci di animali che potrebbero svolgere il ruolo di serbatoio naturale.

Nel settore dell'epidemiologia veterinaria sono state avviate attività di sorveglianza sulle zoonosi trasmesse da alimenti e sulla antibiotico-resistenza in batteri di origine animale.

Nel campo delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) sono stati portati avanti sia un vasto programma per lo studio dei fattori genetici, patogenetici e biochimici responsabili della sensibilità/resistenza alle TSE sia delle ricerche volte a indagare la suscettibilità genetica allo scrapie delle popolazioni ovicaprine in Italia per ottenere i dati necessari ad avviare delle strategie di profilassi e di controllo di queste patologie.

Le attività di controllo e parere hanno riguardato i farmaci veterinari, con particolare riferimento ai presidi immunologici, la diagnosi di laboratorio di malattie infettive degli animali, la revisione di analisi per presenza di microrganismi patogeni nei prodotti per l'alimentazione animale. In particolare sono stati eseguiti analisi del gene della proteina prionica degli animali; caratterizzazione dei ceppi di agente delle encefalopatie spongiformi trasmissibili degli animali; controllo analitici di tipo biologico per indagini giudiziarie; controlli dei medicinali veterinari in commercio; controllo di prodotti

diagnostici per la profilassi di Stato di zoonosi; tipizzazione di ceppi batterici: di specie agenti di zoonosi o di interesse veterinario.

— *Sicurezza alimentare*

Sono stati avviati dei progetti di ricerca volti a indagare la sicurezza degli alimenti, sia in termini chimici che biologici, e garantire la salute umana e animale dal rischio correlato alla presenza di residui o contaminanti negli alimenti. In particolare, le ricerche hanno investito l'analisi del rischio correlato alla presenza di residui negli alimenti di origine animale o vegetale, l'analisi del rischio chimico nelle produzioni zootecniche e alimentari, l'analisi del rischio alimentare da contaminanti ambientali, la sorveglianza delle zoonosi trasmesse da alimenti, la qualità alimentare, le patologie umane di origine alimentare.

Sono state condotte ricerche per approfondire le conoscenze ai fini della valutazione del rischio da sostanze a effetto anabolizzante, di sintesi e naturali, di antibiotici, e di xenobiotici a potenziale attività endocrina (interferenti endocrini). In particolare sono stati valutati gli effetti di ingredienti alimentari sulla formazione di precursori steroidei nella specie bovina e studi *in vivo* per la ricerca dei residui marker e matrici target a seguito di trattamenti con sostanze anabolizzanti convenzionali e di nuova generazione, con una valutazione dell'esposizione a rischio di fasce di popolazione vulnerabili, quali i bambini in età prepuberale. Sono stati effettuati studi di farmacocinetica con antibiotici nel latte di capra e derivati e sono stati sviluppati biosensori per la ricerca di residui in alimenti di origine animale.

L'analisi del rischio alimentare da contaminanti ambientali ha riguardato l'identificazione e la valutazione delle vie di accesso di contaminanti organici alla catena alimentare, la definizione dei livelli di contaminazione da PCB, PCDD e PCDF nei molluschi bivalvi provenienti dalle coste di cinque regioni italiane, e da PCB in campioni di carne bovina provenienti da allevamenti interessati all'inquinamento, di origine industriale, di terreni e foraggi.

L'analisi integrata degli aspetti di salute umana e sanità animale ha riguardato le zoonosi trasmesse con gli alimenti e la resistenza agli antimicrobici batterici in batteri di origine animale.

È proseguito inoltre lo studio relativo ai costituenti delle piante aromatiche.

L'attività di consulenza, controllo e comunicazione del rischio viene attuata mediante la partecipazione ad attività regolatorie a livello nazionale e internazionale, nei campi della sicurezza alimentare e dell'analisi del rischio chimico, e lo sviluppo di sistemi per garantire l'affidabilità dei dati analitici nel controllo dei medicinali veterinari e dei residui e contaminanti nella filiera alimentare.

— *Patologie correlate all'alimentazione o ad altri fattori alimentari*

Fra le patologie umane di origine alimentare l'attività di ricerca ha riguardato la malattia celiaca e altre patologie autoimmuni, l'obesità, la patologia aterosclerotica e ischemica cardiaca. Sono state inoltre messe a punto e validate, secondo requisiti internazionali, metodologie analitiche per lo studio dell'Alzheimer.

È stato individuato il meccanismo con cui i peptidi prolamminici inducono citotossicità su cellule tumorali CaCo-2; tale attività è inibita dal peptide "1156". Inoltre alcuni lattobacilli per uso alimentare mostrano una elevata capacità di idrolizzare completamente i peptidi tossici per i celiaci. Sono stati allestiti modelli *in vitro* e *in vivo* che hanno permesso di identificare rapidamente gli acidi grassi coinvolti nella modulazione dei geni della mielina e i segnali molecolari da essi innescati, e gli effetti degli acidi grassi polinsaturi esogeni sulla modulazione dello stress ossidativo nel

cervello in modelli sperimentali e il loro ruolo nella patogenesi di alcune patologie demielinizzanti. Inoltre, in cellule gliali, arricchite in acido cerotico (C26:0), marker biochimico della malattia demielinizzante adrenoleucodistrofia, è stato messo in evidenza come l'alterata composizione di membrana influenzi l'interazione delle sostanze ossidanti dando luogo a un'incrementata produzione di composti che possono avere effetti deleteri sugli oligodendrociti e quindi un ruolo nella patogenesi della malattia.

Sono proseguiti gli studi sull'effetto dello stress ossidativo mediato da LDL ossidante e lipidi ossidati sul processo di differenziamento di preadipociti della linea cellulare murina 3T3.L1 attraverso la valutazione dell'espressione di mRNA e di proteina per fattori di trascrizione coinvolti in tale processo (PPAR $\gamma$ , SREBP1c, Pref-1, CEBP $\beta$ , $\delta$ , $\alpha$ ). Le LDL ossidate hanno mostrato di avere una marcata capacità di inibire il differenziamento, indotto da ormoni, attraverso l'alterazione della espressione dei fattori di trascrizione citati. Sono continuati, in parallelo, gli studi sull'attività antiossidante di biofenoli contenuti nell'olio extra vergine di oliva, componente importante della dieta Mediterranea. È stata evidenziata la capacità di alcuni di essi nell'inibire la ossidazione delle LDL mediata da cellule macrofagiche murine (J774 A.1). In particolare si è dimostrato che queste sostanze svolgono la loro attività protettiva non soltanto attraverso le loro capacità antiossidanti, ma anche mediante un meccanismo di modulazione dell'espressione genica e dell'attività degli enzimi glutatione perossidasi e glutatione reduttasi, fondamentali per il mantenimento dell'equilibrio redox intracellulare.

Sono stati organizzati esercizi di valutazione esterna di qualità per la determinazione di elementi in traccia in fluidi biologici di origine umana (urine) e in fluidi biologici di origine animale (sangue bovino, siero di sangue bovino). In particolare, sono stati eseguiti quattro esercizi di valutazione esterna di qualità per il dosaggio di piombo e cadmio nel sangue, alluminio, rame, zinco e selenio nel siero, arsenico, cobalto, cromo, rame, manganese, nichel, piombo e tallio nelle urine; agli esercizi hanno partecipato in media 75 laboratori, di cui alcuni stranieri (UK, Polonia e Ungheria).

Le attività svolte nel 2004 nell'ambito dei progetti speciali Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) e dell'Organismo responsabile del Riconoscimento dei Laboratori (ORL) preposti al controllo dei prodotti alimentari sono descritte in altra sede ("Progetti speciali").

## **Reparto Alimentazione, nutrizione e salute**

Il Reparto svolge attività di ricerca e consulenza nella prevenzione e controllo delle patologie indotte da alimenti o da altri fattori alimentari (es. estratti vegetali) e coordina le eventuali azioni, in situazioni di emergenza alimentare, per assicurare la prevenzione dei rischi nutrizionali associati agli alimenti. Inoltre svolge ricerche inerenti l'influenza di fattori esogeni sulla omeostasi cellulare con particolare riferimento ai processi neurodegenerativi, obesità e patologie del sistema gastrointestinale, caratterizzati da alterazioni metaboliche e/o processi infiammatori.

## **Reparto Encefalopatie spongiformi trasmissibili e malattie infettive emergenti degli animali**

I compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche sulle Encefalopatie spongiformi trasmissibili e su altre malattie infettive emergenti e riemergenti degli animali, con l'obiettivo di



studiarne l'eziopatogenesi, sviluppare strumenti diagnostici, elaborare possibili strategie di gestione e identificare i rischi per l'uomo. Il Reparto inoltre:

- mette a punto metodi diagnostici per l'identificazione e la caratterizzazione dei diversi agenti eziologici;
- sviluppa modelli animali per la valutazione dei possibili interventi profilattici e terapeutici, anche in riferimento alle eventuali patologie umane.

### **Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche e igiene zootecnica**

I compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche mirate alla profilassi e al controllo delle principali zoonosi negli animali serbatoio, con particolare riferimento alle zoonosi oggetto di profilassi di Stato. A tal fine, il Reparto svolge ricerche sui meccanismi patogenetici che condizionano la malattia e sulla risposta immunitaria dell'ospite vertebrato indotta dall'infezione. Il Reparto inoltre:

- elabora e standardizza metodi diagnostici per l'identificazione dei diversi agenti eziologici secondo le richieste o le indicazioni dei centri di riferimento internazionali, collaborando con i Centri Nazionali di Riferenza presso gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali;
- controlla le produzioni degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali destinate alle profilassi di Stato, come previsto dalle relative direttive comunitarie in materia di zoonosi.

### **Reparto Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo**

Il Reparto svolge compiti in materia di analisi del rischio connesso ai trattamenti zootecnici e terapeutici, ai trattamenti illeciti con sostanze chimiche, all'uso di additivi (farmaci veterinari e prodotti di uso veterinario, additivi alimentari e dei mangimi) e ai contaminanti ambientali (metalli pesanti, contaminanti organici) nella filiera di produzione degli alimenti. Le attività di intervento riguardano la farmacovigilanza dei medicinali veterinari e degli alimenti per animali, nonché i residui e contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale. Al Reparto fa capo il Laboratorio Nazionale di Riferimento dei Residui di sostanze farmacologicamente attive e di contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale (DL.vo 4 agosto 1999 n. 336, pubblicato nella G.U. 30 settembre 1999, n. 230) e l'Organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori di analisi dei prodotti alimentari.

### **Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti ed epidemiologia veterinaria**

I compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche mirate al controllo delle zoonosi trasmesse da alimenti e allo sviluppo dell'epidemiologia veterinaria. A tal fine, le attività includono lo studio della patogenesi delle infezioni, la tipizzazione dei microrganismi, volta a alla loro tracciabilità lungo la filiera di produzione degli alimenti, l'analisi dei fenomeni di farmaco-resistenza indotti dall'uso di antimicrobici negli animali e i loro possibili riflessi sulla salute umana. Il Reparto compie inoltre studi sui meccanismi di trasmissione delle zoonosi, per approfondire le conoscenze sulla loro epidemiologia e proporre e valutare possibili misure di prevenzione. Nel campo dell'epidemiologia veterinaria, il Reparto sviluppa sistemi di sorveglianza e iniziative di formazione epidemiologica, in collaborazione con altre strutture dell'Istituto, il Ministero della Salute, le Regioni e gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali.

## DIPARTIMENTO DI TECNOLOGIE E SALUTE

Il Dipartimento si occupa dello studio, sviluppo, ottimizzazione, applicazione e valutazione, considerando gli esiti e i rischi, di tecnologie e metodi per:

- Radioterapia e diagnosi precoce per i tumori e i processi biologici coinvolti, indagini a livello cellulare molecolare, metodi e tecniche avanzate di misura e di dosimetria.
- Indagini a carattere ultrastrutturale su patogeni e il meccanismo di farmaci, per terapie antitumorali innovative, relativi meccanismi di azione e fenomeni di polifarmacoresistenza, studi su biofilm microbici.
- Dispositivi medici di tipo cardiovascolare, biomeccanico e riabilitativo, biomateriali; criteri di *technology assessment* e controllo di qualità; certificazione CE. Protezione da agenti fisici.
- Valutazione e controllo dell'esposizione e dei rischi da radiazioni ionizzanti e non ionizzanti di varia origine sulla base metodi avanzati di monitoraggio, rivelazione e dosimetria, di studi epidemiologici e a carattere cellulare e molecolare.
- Valutazione e controllo dei rischi da materiale particolato.
- Predisposizione e uso di tecniche computazionali, di modelli teorici e simulazioni, per la valutazione del rischio e definizione di criteri di sicurezza e per la ricerca.

### Resoconto attività 2004

Nell'ambito delle tecnologie riabilitative, l'attività di ricerca ha seguito prevalentemente il progetto guida "Sviluppo di strumenti e metodi innovativi per la valutazione e il recupero della abilità motoria", svolto secondo 4 linee principali: i) controllo neuromotorio del cammino; ii) valutazione del danno motorio; iii) valutazione della disabilità; iv) metodi di riabilitazione motoria basati su biofeedback. La telemedicina, filone di ricerca in crescita, è stata affrontata nell'ambito di due progetti nazionali, studiando modelli per un ridisegno del sistema di erogazione dei servizi sanitari, progettando nuovi apparati per l'erogazione di servizi di teleriabilitazione, ideando procedure per la valutazione di efficacia e affidabilità dei sistemi tecnologici e dei servizi di telemedicina. Si è proseguito con lo sviluppo di metodi e sistemi per l'elettrofisiologia della visione in campo clinico, particolarmente per il monitoraggio della funzione maculare durante termoterapia laser. Attività di consulenza e controllo: accertamento di idoneità dei requisiti strumentali, strutturali e impiantistici dei centri clinici di trapianto di organi.

Nell'ambito della Fisica e nucleare e dei rivelatori avanzati per le applicazioni bio-mediche e ambientali, sono stati effettuati i seguenti studi: *Imaging* molecolare: progetto e costruzione del prototipo di un rivelatore di elevata risoluzione spaziale e alta efficienza per la diagnosi precoce di tumori (mammella, progetto 1%); *imaging* di piccoli animali: definizione del progetto NIH/John's Hopkins per lo studio della diffusione di cellule staminali per la cura dell'infarto e dell'*imaging* di placche aterosclerotiche. Rivelatori per radioattività da mezzo aereo: modifica del sistema HpGe e del sistema di acquisizione dati per i nuovi rivelatori embedded. Definizione contratto con Società servizi aerei. Progetto TOP: Modifica della struttura del primo modulo acceleratore SDDL. Costruzione della linea di fascio verso il bersaglio per produzione di radioisotopi per PET.

Nell'ambito della ricerca sui biomateriali e biosistemi, è proseguita l'attività di realizzazione di un cluster di calcolo parallelo destinato alla simulazione di sistemi biologici. Sono stati

condotti studi sulla struttura e la biofisica di complessi lipide-macromole (liposomi e film di Langmuir) di interesse farmacologico. È proseguita l'attività riguardante esiti e registri di impianti di protesi di anca. Caratterizzazione biomeccanica di tessuto osseo, di scaffold bioceramici per ingegneria dei tessuti e di biomateriali per odontoiatria. Microtomografia e applicazioni laser in odontoiatria.

Per quanto concerne la Bioingegneria Cardiovascolare, è stato portato avanti uno studio dei fenomeni di EMI su dispositivi per l'infusione controllata e continua di farmaci (pompe a infusione e pompe siringa), da parte di terminali mobili appartenenti a diverse tipologie di reti cellulari. È stato inoltre realizzato un modello di tronco umano, di dimensioni e forme realistiche per lo studio dell'interferenza su pacemaker e defibrillatori impiantabili, opportunamente sensorizzato per la simulazione dei ritmi cardiaci, e per la misura dell'attività degli stimolatori e dei gradienti termici indotti sulla punta dell'elettrocattetero. È proseguita l'attività di analisi dei segnali elettrocardiografici di superficie ed endocavitari, la caratterizzazione fluidodinamica e biomeccanica di dispositivi impiantabili cardiovascolari, tramite metodiche avanzate (stereo-PIV, ultrasuoni, pressione acustica), e lo studio della ripopolazione cellulare in camere a flusso, realizzate presso il Reparto. Un'altra attività rilevante è consistita nella certificazione di Tipo dei dispositivi medici impiantabili cardiovascolari in accordo con le direttive CEE.

Nell'ambito degli studi a carattere ultrastrutturale su agenti patogeni, sono state svolte ricerche sui fattori di virulenza di agenti virali e batterici che hanno permesso di individuare e parzialmente caratterizzare il meccanismo di azione di sostanze naturali ad attività antimicrobica attraverso l'utilizzo di tecniche di microscopia elettronica, microbiologiche, immunologiche, biochimiche e di biologia molecolare. Sono stati condotti inoltre studi sulle coinfezioni virali e sono state svolte anche attività di ricerca e controllo riguardanti principalmente la biocompatibilità di dispositivi medici non attivi e ispezioni di prima istanza e di vigilanza per la valutazione del Sistema di Qualità, della sua applicazione e della Struttura Produttiva di Aziende da certificare CE o già certificate.

Nell'ambito degli studi a carattere teorico, computazionale e modellistica, sono state sviluppate le seguenti attività:

- Modelli di sistemi neurali: Durante il 2004 si sono ottenuti progressi sia nel perfezionamento dei modelli teorici che nella loro realizzazione elettronica. È stato esteso l'ambito di applicabilità di un approccio probabilistico alla descrizione della attività collettiva di neuroni interagenti al caso di popolazioni multiple di neuroni eccitatori e inibitori. Entrambe le caratteristiche sono ora incorporate in microchip neurali recentemente progettati. È stato inoltre costruito un prototipo per la traduzione tattile di stimoli visivi per ausilio percettivo ai non-vedenti.
- Modelli di dinamica del DNA: Il campo di ricerca è stato quello della propagazione delle bolle di trascrizione lungo la doppia elica del DNA, studiata attraverso simulazioni di dinamica molecolare. Lo studio si è focalizzato sulla relazione tra la sequenza delle basi e le proprietà della propagazione, cercando di estendere studi precedenti dello stesso gruppo sulla stabilità e robustezza delle bolle di trascrizione.
- Analisi di sequenze di DNA: Con riferimento all'analisi 'linguistica' effettuata in precedenza sulle porzioni non codificanti, e alla associata identificazione di 'vocabolari' caratterizzanti in particolare le porzioni introniche, è stato avviato un confronto tra DNA di specie diverse a livello di 'vocabolari'.
- Ottimizzazione dei piani di trattamento in radioterapia: L'attività di ricerca si è basata sullo studio di casi clinici che tipicamente vengono considerati elettivi per l'utilizzo della radioterapia con fasci a intensità modulata (IMRT). In particolare sono state valutate due

patologie: carcinoma prostatico e tumore del tratto rino-faringeo. Lo studio condotto ha prodotto dei risultati di notevole interesse perché sembra fornire delle indicazioni di tipo generale (identificazione di una simmetria nella distribuzione dei risultati del processo di ottimizzazione) sul processo di ottimizzazione per i fasci a intensità modulata.

- Impatto sanitario di rilasci radioattivi derivanti da atti ostili: È stato rielaborato il modello RANA (Radiological Assessment of Nuclear Accident) includendo in esso nuovi isotopi radioattivi di rilievo per il calcolo delle conseguenze di eventi provocati intenzionalmente; ciò in aggiunta a quanto realizzato precedentemente, che prevedeva l'arbitrarietà della sorgente dal punto di vista tecnologico (sorgente non necessariamente associata a un reattore nucleare). È stata inoltre effettuata una analisi del rischio connesso a un evento di dispersione di materiale radioattivo in atmosfera.

Per quanto concerne l'uso di tecnologie ultrastrutturale per studi su fattori di rischio ambientale, sono state effettuate indagini per caratterizzare da un punto di vista chimico-fisico il particolato aerodisperso, inalabile (PM10), per pervenire alla classificazione delle principali componenti del particolato stesso in ambienti urbani. Inoltre, è stato coordinato un programma pilota per il controllo di qualità dei laboratori che effettuano analisi sull'amianto mediante microscopia elettronica a scansione [SEM. Sono state effettuate indagini sul carico polmonare di fibre asbestiformi in animali sentinella (ovini) nell'area di Biancavilla (Sicilia). Sono stati effettuati studi *in vitro* sugli effetti indotti da dosi non citotossiche di particelle di silice su culture macrofagiche.

Per quanto concerne le attività nell'ambito dei metodi ultrastrutturali per studi su Terapie Innovative Antitumorali, sono state condotte ricerche sui meccanismi di azione a livello subcellulare e molecolare di agenti antitumorali di varia natura, di sostanze naturali con possibile attività farmacologica e sui meccanismi alla base del fenomeno della polifarmacoresistenza delle cellule tumorali. I risultati ottenuti su modelli cellulari *in vitro* hanno permesso di chiarire il ruolo delle molecole di trasporto dei farmaci e di individuare alcune sostanze naturali con promettente attività chemiosensibilizzante, efficaci nei confronti dei tumori farmacoresistenti. Nel 2004 sono state prodotte complessivamente 11 pubblicazioni scientifiche su riviste a diffusione internazionali con un Impact Factor totale di 49,476.

Nell'ambito delle attività sulla dosimetria delle radiazioni ionizzanti, sono stati effettuati i seguenti studi:

- Caratterizzazione clinica di rivelatori a diamante CVD commerciali e non idonei per trattamenti altamente conformazionali.
- Avvio di interconfronti dosimetrici fra i Centri di Radioterapia operanti sul territorio nazionale.
- Ottimizzazione della metodica di dosimetria retrospettiva EPR nello smalto dentale di soggetti esposti. Applicazione in studi internazionali di coorte per la valutazione del rischio radiologico.
- Sviluppo della tecnica EPR per l'identificazione di alimenti irradiati contenenti cellulosa.

Per quanto concerne gli effetti sulla salute della radioattività, sono stati completati e pubblicati i risultati principali dello studio caso-controllo sul rischio di tumore polmonare legato all'esposizione a radon nel Lazio e dell'analisi complessiva di 13 studi europei. È stato anche concluso l'interconfronto internazionale sulla misura della radiazione gamma nei materiali da costruzione. È proseguito lo studio del rischio di leucemie infantili da radiazione gamma nelle abitazioni. È stato sviluppato un metodo per valutare la dose gamma indoor, mediante misure outdoor. Stimare le dosi prenatali evitate dopo Chernobyl grazie alle restrizioni alimentari imposte dal Ministro della Sanità.

Nell'ambito delle ricerche sugli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti (biofisica e fisica biomedica), in relazione alla valutazione dei rischi e all'ottimizzazione in campo medico sono

da citare i seguenti studi e risultati: Determinazione del danno sul DNA in colture cellulari *in vitro* esposte a ioni rilevanti nei voli ad alta quota e nelle missioni spaziali, e valutazione dell'effetto di schermature. Valutazione dei danni cellulari da radiazioni di alto e basso LET in sistemi inducibili a differenziamento *in vitro* e in aggregati multicellulari (sferoidi). Efficacia di radiazioni terapeutiche (raggi gamma e ioni) nell'induzione e della riparazione del danno al DNA. Sviluppo di modelli per l'analisi della frammentazione del DNA. Applicazioni della Risonanza Magnetica Nucleare (NMR) allo studio degli effetti di radiazioni a basso e alto LET sul metabolismo di cellule tumorali. Messa a punto di un sistema di microdensitometria ottica per la misura 2D di sistemi dosimetrici FAX. Linee guida e indicazioni per il miglioramento Continuo della Qualità in Radioterapia; problematiche etiche nella sperimentazione clinica in radioterapia. La principale attività consultiva ha incluso: Comitato Consultivo Commissione Europea Programma di ricerca Euratom-Fissione Nucleare (Radioprotezione). Gruppi di studio ISS sull'Assicurazione di Qualità in Radioterapia. Consulenza e Segreteria scientifica all'attività del Comitato Etico dell'ISS. Commissione Nazionale "Grandi Rischi" (Sezione Rischio Nucleare e industriale) presso la Presidenza del Consiglio.

Nell'ambito della protezione dalle radiazioni non ionizzanti sono state svolte attività di ricerca, consulenza e controllo finalizzate alla prevenzione dei rischi da esposizione ai campi elettrici e magnetici, campi elettromagnetici e radiazione ultravioletta. In particolare, vi è stata l'attiva partecipazione a programmi di ricerca nazionali e internazionali volti a valutare i rischi dei campi ELF, delle emissioni dei sistemi di telefonia radiomobile, della radiazione ultravioletta solare in zone a forte depauperamento di ozono. È stato realizzato un sito per la prevenzione del rischio da radiazione UV ed è stata fornita ampia collaborazione alla Lega Italiana alla Lotta ai Tumori nella pubblicazione di una monografia sul rischio cancerogeno dei campi ELF.

È proseguita la tradizionale attività di ricerca di base e applicata nel campo della spettroscopia dielettrica.

È stato dato un contributo di coordinamento alle analisi dei possibili effetti dell'uranio impoverito utilizzato a fini bellici nella regione balcanica.

Per quanto concerne la valutazione di qualità, l'attività ha riguardato prevalentemente la valutazione della qualità dei sistemi di qualità dei fabbricanti di dispositivi medici per la certificazione, nell'ambito dell'applicazione delle direttive europee sui dispositivi medici. Tale attività impegna attualmente quasi totalmente il personale coinvolto, in quanto si svolge sia mediante attività istruttoria che con attività ispettiva sul campo (nell'anno passato 12 ispezioni). Si è anche svolta attività nel campo del *technology assessment* nell'ambito di una convenzione con la regione Molise sovvenzionata dal Ministero della Salute.

## Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti e fisica biomedica

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- studi di base sull'efficacia biologica a livello cellulare e molecolare (danno e riparazione del DNA) di fotoni e particelle cariche, elaborazione di modelli di azione, in relazione a radioprotezione e radioterapia;
- individuazione delle caratteristiche biofisiche e radiobiologiche di fasci di radiazioni a fini di sviluppo di radioterapie innovative (in particolare, adroterapia);
- studio di effetti biologici di rilievo per la valutazione del rischio da esposizioni protratte a radiazioni, sia sparsamente che densamente ionizzanti (in particolare nelle condizioni normalmente associate alle condizioni lavorative, mediche e ambientali);
- studi di effetti biologici rilevanti alla valutazione del rischio associato alla radiazione spaziale in voli ad alta quota;

- sviluppo e impiego di modelli cellulari sperimentali e di metodologie analitiche per la valutazione di danni cellulari radioindotti;
- sviluppi di nuove tecnologie nell'uso delle radiazioni a impatto sanitario;
- studi volti all'ottimizzazione dei trattamenti radioterapici tramite il miglioramento delle conoscenze relative alla radiosensibilità cellulare mirata all'individuazione di indicatori predittivi con la RMN;
- sviluppo di metodologie per il miglioramento di qualità nelle tecnologie che applicano radiazioni ionizzanti in medicina;
- studio di problematiche etiche relative alla sperimentazione clinica che fa uso di radiazioni.

### **Reparto Bioingegneria cardiovascolare**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- sviluppo di sistemi di riconoscimento e classificazione di onde elettrocardiografiche di superficie ed endocavitare;
- sviluppo di sistemi per conversione atriale, ausili tecnologici per il mappaggio elettrofisiologico e per l'ablazione di radiofrequenza, sistemi di valutazione emodinamica di pazienti con pacemaker innovativi;
- realizzazione di simulatori, misure di immunità elettromagnetica e sicurezza di dispositivi medici impiantabili;
- sviluppo di nuove metodiche per prove *in vitro* delle prestazioni di dispositivi medici, modellizzazione, simulazione e tecniche velocimetriche, rilevamento di malfunzionamenti, valutazione della sicurezza ed efficacia;
- sviluppo di nuova strumentazione per misure di biomeccanica ventricolare durante la cateterizzazione con esperienze *in vivo*.

### **Reparto Biomateriali e biosistemi**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- studio delle proprietà e ingegnerizzazione delle superfici di biomateriali e di tessuti biologici;
- studio sperimentale e caratterizzazione dei meccanismi di formazione di membrane modello, stabilità e possibile uso come rivestimento di dispositivi impiantabili;
- caratterizzazione di tessuti ricostruiti su biomateriali di supporto;
- valutazione *in vitro* e *in vivo* delle prestazioni di nuovi materiali;
- valutazione tecnologica *in vitro* dei trattamenti laser su biomateriali e dispositivi dentali;
- elaborazione di indici e modelli di valutazione di esito di impianto di protesi di anca, realizzazione di registri regionali e nazionali di impianti ed espunti di protesi di anca.

### **Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- sviluppo di strumenti e metodi per la valutazione funzionale del sistema neuromuscoloscheletrico e valutazione dell'abilità motoria;
- sviluppo di dispositivi, apparecchiature e metodi di supporto dell'intervento terapeutico basati sul potenziamento neuromuscolare e la sostituzione funzionale;
- sviluppo di sistemi di telemonitoraggio e teleassistenza per telemedicina;

- sviluppo di modelli biomeccanici per lo studio di alterazioni funzionali;
- valutazione degli esiti di interventi terapeutici e riabilitativi, inclusi impianti di endoprotesi (limitatamente agli aspetti strumentali) e trapianto di organi e tessuti di rilievo per il movimento, valutazioni di efficacia dei dispositivi per sostituzione, di ausili funzionali e di prodotti per la telemedicina.

### **Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- studi di dosimetria in radioterapia (sviluppo e caratterizzazione clinica di sistemi dosimetrici per la radioterapia conformazionale);
- promozione e coordinamento di interconfronti dosimetrici fra i Centri di Radioterapia sul territorio nazionale;
- metodi e studi per la dosimetria retrospettiva di soggetti esposti, tramite determinazione con tecnica EPR, dei radicali liberi e difetti radioindotti (es. utilizzo dei tessuti dentali, con applicazione anche in studi internazionali di coorte per la valutazione del rischio radiologico);
- identificazione e dosimetria di alimenti irradiati, ai fini della loro sicurezza d'uso.
- studio di modificazioni indotte in macromolecole biologiche (tecnica EPR).

### **Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- studio e sviluppo di sistemi avanzati per la diagnosi precoce del cancro (mammella, prostata, altro);
- studio e sviluppo di sistemi di accelerazione di particelle per la radioterapia e per la produzione di radioisotopi;
- studio e sviluppo di sistemi per l'analisi *in vivo* di processi fisiologici e patologici;
- studio e sviluppo di sistemi avanzati per la rilevazione della radioattività ambientale;
- sviluppo e studio delle componenti elementari della materia e delle loro interazioni, in supporto ai punti precedenti.

### **Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali**

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e impiego di metodologie di indagine ultrastrutturale, morfologica, microanalitica e biofisica per lo studio dei meccanismi di azione a livello cellulare, subcellulare e molecolare di agenti antitumorali di varia natura;
- individuazione delle strutture subcellulari coinvolte nei meccanismi di azione di agenti antitumorali di largo impiego e di sostanze naturali con possibile attività farmacologica;
- studi ultrastrutturali dei meccanismi molecolari alla base della polifarmacoresistenza in oncologia;
- studi ultrastrutturali dell'interazione tra molecole ad azione antineoplastica e membrane modello.

### **Reparto Modelli di sistemi complessi ed applicazioni alla stima dei rischi**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione dei sistemi di trattamento e stima del rischio radiobiologico (danno agli organi sani);
- valutazione delle conseguenze sulla salute del rilascio di materiale radioattivo (criteri e modelli per la stima dei processi di contaminazione ambientale e delle relative conseguenze sanitarie, anche in rapporto a eventi incidentali e intenzionali);
- studio di modelli e stime di diffusione atmosferica di contaminanti radioattivi;
- studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA;
- studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi;
- criteri e metodi di gestione per la sicurezza dei rifiuti radioattivi.

### **Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- studi ultrastrutturali sulla morfogenesi virale e sulle modificazioni cellulari e subcellulari indotte da agenti infettivi;
- sviluppo e applicazione di nuove tecnologie per l'immunocaratterizzazione di agenti trasmissibili;
- studi ultrastrutturali su fattori di virulenza di agenti infettivi;
- studio del meccanismo di azione di farmaci naturali ad attività antivirale e antibatterica;
- studio, basato su tecniche di microscopia ottica ed elettronica e di biologia cellulare, delle interazioni tra modelli cellulari e agenti patogeni, per la valutazione del danno cellulare e subcellulare.

### **Reparto Radiazioni non ionizzanti**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- valutazione e riduzione dei rischi delle radiazioni non ionizzanti (campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse, campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde, radiazione infrarossa, visibile e ultravioletta, nell'ambiente e in altre condizioni comportanti l'esposizione a tali radiazioni);
- studi sull'interazione dei campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici e della radiazione ottica con i sistemi biologici e l'organismo umano;
- studi sui possibili effetti sulla salute dei campi magnetici a 50 Hz;
- studi sui possibili effetti sulla salute dei campi ad alta frequenza (es. telefoni cellulari);
- dosimetria personale e valutazione dei rischi della radiazione ultravioletta in aree a forte depauperamento di ozono.

### **Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute**

Il Reparto è considerato di importanza strategica per il Dipartimento, in relazione ai compiti istituzionali e di ricerca nell'ambito dell'SSN. Le attività del Reparto si riferiscono a:

- stima quantitativa del rischio;
- studio delle sorgenti;
- stima dell'impatto sanitario della radioattività artificiale e naturale negli alimenti;