

- utilizzabili in ambiente web per garantire la massima flessibilità e diffusione sul territorio nell'ambito della formazione professionale.
- Dall'anno 2011 l'URE è stato incluso nella *Joint Action "EUCERD, working for Rare Diseases"*, in collaborazione con il CNMR-ISS nel *work package* relativo allo sviluppo di piani nazionali per le malattie rare per tutti i Paesi dell'UE. Nel corso del 2012 si è condotto uno studio nei 27 Paesi Membri dell'UE, che ha coinvolto le rispettive autorità sanitarie nell'identificazione di punti di forza e debolezze nello sviluppo di piani nazionali per le malattie rare. Successivamente, si è organizzato e condotto un processo di selezione di un numero ristretto di indicatori essenziali per i piani sanitari nazionali.
  - Nel giugno 2012, il Ministero della Salute (Direzione Generale della prevenzione sanitaria) ha contattato l'ISS, tramite l'URE, per attivare una collaborazione all'interno della *Joint Action EU SHIPSAN ACT*, dove il Ministero ha in carico il *work package* sulla valutazione delle attività, comprese le azioni formative. In attesa della formalizzazione di tale collaborazione personale dell'URE è stato invitato a partecipare al *kick-off meeting* del progetto in programma ad Atene nei primi mesi del 2013. Lo SHIPSAN ACT ha per focus il controllo della diffusione di rischi biologici, chimici e radiologici veicolati dalle navi nella regione europea e vi partecipano 23 paesi membri.
  - Sono proseguite le attività del Laboratorio Congiunto Sino-Italiano per la Medicina Tradizionale Cinese (JoSIL-TCM), una piattaforma tecnica per la promozione dell'evidenza scientifica relativa alla Medicina Tradizionale Cinese che vede la collaborazione dell'ISS con la Tianjin University of Traditional Chinese Medicine. Per ragioni di rilevanza per la sanità pubblica, le attività si sono focalizzate sul dolore cronico come patologia oggetto di *trial* clinici sull'efficacia dell'agopuntura e hanno portato alla condivisione di due protocolli di studio randomizzato controllato. Il primo protocollo ha come oggetto l'agopuntura addominale nel trattamento del dolore associato al disordine temporo-mandibolare (DTM), elaborato in collaborazione con l'Istituto Paracelso e l'Università Sapienza di Roma; il secondo, l'agopuntura nel trattamento dell'emicrania con o senza aura, elaborato dal Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università di Bologna, l'Associazione Medici Agopuntori Bolognesi (AMAB) e il Progetto Sperimentale Medicine non Convenzionali della Regione Emilia-Romagna. Quest'ultimo studio è attualmente in corso in Italia e si prevede di condurne uno analogo in Cina a Tianjin, utilizzando lo stesso protocollo di studio.
  - È attualmente in vigore il *Memorandum of Understanding* firmato dall'ISS e il China National Health Development Research Centre nel giugno 2011 al fine di promuovere la cooperazione nel settore della ricerca sulla salute e dello sviluppo delle scienze mediche e dei sistemi sanitari, promuovendo lo scambio reciproco di esperienze e programmi su argomenti prioritari della riforma sanitaria cinese.
  - Si è concluso il Programma esecutivo della cooperazione tecnologica e scientifica Italia-Cina 2010-2012, all'interno del quale è stato realizzato un Progetto di Grande Rilevanza, che ha visto la conduzione di una revisione critica della letteratura per la formulazione di un protocollo di studio per un *randomized controlled trial* (RCT) sull'agopuntura per effetti collaterali chemioterapia, in collaborazione con la Tianjin University of Traditional Chinese Medicine e il Reparto di farmaco-epidemiologia del CNESPS-ISS.

PAGINA BIANCA

## **Attività di Dipartimenti, Centri e Servizi**

PAGINA BIANCA

## Dipartimento Ambiente e connessa prevenzione primaria

Il Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria (AMPP) ha carattere multidisciplinare e effettua valutazioni quali/quantitative dei rischi per la salute umana e per l'ambiente, integrando competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico e epidemiologico, svolgendo molteplici indagini nell'ambito della problematica "Ambiente e Salute".

L'attività del Dipartimento definisce e attua piani di (bio) monitoraggio della popolazione e dell'ambiente, e identifica misure preventive per la gestione e la riduzione dei rischi.

L'attività include studi di esposizione ad agenti chimici e biologici, e studi degli effetti di tale esposizione sulla salute e sull'ambiente nei tre comparti acqua, aria e suolo. Inoltre nel dipartimento si sta sviluppando una intensa attività in relazione ai rischi sanitari connessi a fenomeni di contaminazione dell'ambiente *indoor*.

In funzione delle loro particolari caratteristiche, sono oggetto della massima attenzione: contaminanti persistenti (es. idrocarburi policiclici aromatici – IPA, "diossine", policlorobifenili – PCB, perfluorurati persistenti, ritardanti di fiamma); fitofarmaci e i loro residui negli animali e nell'ambiente; biocidi, anche alla luce delle rivalutazioni previste dalle nuove normative; metalli; polveri, fibre e nanomateriali; tossine naturali; sostanze ad attività endocrina, mutagena e cancerogena; cosmetici; materiali a contatto con alimenti e oggetti per l'infanzia in funzione della potenziale migrabilità di sostanze contenute essenzialmente nei materiali di sintesi; rifiuti.

La ricerca dei meccanismi di tossicità, mediante tecnologie avanzate, metodi alternativi (in particolare saggi *in vitro* e modellistica QSAR), studi di chemiobiocinetica e identificazione di biomarcatori, è finalizzata alla caratterizzazione del rischio nella popolazione con attenzione particolare ai gruppi vulnerabili (es. bambini, donne in gravidanza) e ai gruppi a rischio per fattori genetici e/o acquisiti. Nel Dipartimento si svolgono anche attività di ricerca in merito al comportamento tossicologico di nanomateriali.

Altro piano sul quale il Dipartimento è fortemente impegnato è l'attività ispettiva e di controllo, di documentazione, di formazione nelle tematiche sopra elencate.

Inoltre il Dipartimento elabora valutazioni e consulenze scientifiche in ambito nazionale e internazionale (es. *International Agency for Research on Cancer* – IARC; *North Atlantic Treaty Organization* – NATO; *Organization for Economic Co-operation and Development* – OECD; *United Nations Environment Programme* – UNEP; WHO). Notevole contributo viene fornito alle attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie.

Presso il Dipartimento inoltre viene svolto il coordinamento nazionale di attività dell'OECD *Environment Directorate*.

Nel Dipartimento Ambiente trova collocamento anche il Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di fitofarmaci in matrici alimentari e vegetali e il Laboratorio Nazionale di Riferimento per i materiali a contatto con gli alimenti.

Il Dipartimento, per le sue caratteristiche, interviene spesso e in maniera non prevedibile, in situazioni di emergenza ambientale e ove si presentino problematiche di tipo tossicologico.

Tutta l'attività svolta comporta partecipazioni a commissioni, riunioni nazionali e internazionali, ispezioni, partecipazioni a convegni e congressi e a corsi di formazione attiva e passiva. Nel corso di ogni anno, vengono prodotti pareri, elaborati di servizio e numerose pubblicazioni e svolti progetti di ricerca a carattere nazionale e internazionale.

## Resoconto attività 2012

Anche nel 2012 si è registrato un incremento di tutte le attività sia sul piano strettamente istituzionale che su quello della ricerca. Si è partecipato a numerose emergenze sanitarie emerse nel paese nel corso del 2012, emettendo pareri e offrendo supporto tecnico-scientifico agli Enti territoriali. Tra tali “emergenze” a livello nazionale, si sono affrontate quelle relative al naufragio della “Costa Concordia” e al caso ILVA di Taranto, effettuando specifiche valutazioni di rischio igienico-sanitario.

Le problematiche di tipo ambientale legate alla contaminazione atmosferica, alle emissioni industriali, alla contaminazione del suolo, delle acque e degli ambienti *indoor*, hanno coinvolto in modo trasversale le diverse competenze presenti nel Dipartimento.

Nel corso del 2012 è proseguita l’attività del Gruppo di lavoro interdipartimentale sui nano materiali e sui cosmetici e l’attività del Gruppo di studio nazionale “Inquinamento *indoor*”. In relazione all’inquinamento *indoor* sono stati emanati anche numerosi pareri richiesti da Enti territoriali (Regioni, ASL).

È continuata la realizzazione del Programma Strategico Nazionale “Ambiente e Salute” inerente il rischio per la salute nei siti inquinati e si è conclusa l’attività prevista dalla convenzione con il Dipartimento della Protezione Civile inerente il rischio sanitario nelle emergenze ambientali, che ha identificato l’ISS come il “Centro di competenza su rischio sanitario nelle emergenze ambientali”.

È continuata l’attività di supporto al Ministero dell’Ambiente e al Ministero della Salute per la bonifica dei siti nazionali di interesse nazionale (SIN), elaborando anche criteri per la valutazione del rischio igienico-sanitario connesso ai fenomeni di contaminazione e effettuando specifici studi epidemiologici.

Una rilevanza di carattere nazionale ha continuato ad avere il problema dei rifiuti in Campania che ha richiesto interventi di carattere straordinario. Sono stati emessi pareri anche di natura tossicologica, effettuati sopralluoghi, svolte indagini analitiche e monitoraggi soprattutto per la ricerca di microinquinanti quali diossina e metalli pesanti e specifiche indagini epidemiologiche. Inoltre sono state condotte indagini per la ricerca di sostanze volatili in prossimità di discariche.

Sono stati svolti studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, ecc.) in varie aree italiane (es. area di Bagnoli – Napoli, area di Brescia, area di Porto Scuso, area di Taranto). Sono stati avviati e/o proseguiti vari studi e progetti di biomonitoraggio a livello europeo: COPHES 2010-2012; PERFOOD; WOMEN BIO POP.

Sempre nell’ambito degli interventi nel settore della contaminazione ambientale si è dato un forte contributo alla individuazione di situazioni di rischio per l’uomo e per la fauna ittica determinata dalla presenza, in acque di mare e interne, di tossine algali (es. cianotossine) e di altri contaminanti chimici. Sono stati condotti specifici studi e valutazioni del rischio sanitario rispetto a fenomeni di contaminazione naturale e non di acque sotterranee destinate al consumo umano. Sono stati effettuati interventi nell’ambito delle emergenze correlate a fattori di rischio microbiologico.

Ampia attività è stata svolta anche nel settore dei fitofarmaci sia sul piano del controllo che nella messa a punto di metodi analitici, fornendo supporto tecnico scientifico ai Laboratori Ufficiali di analisi italiani. Sono state formulate monografie di principi attivi di biocidi e valutazioni tossicologiche di principi attivi e presidi fitosanitari, di sostanze chimiche di sintesi e di nano particelle ingegnerizzate.

Diversi esperti del Dipartimento hanno contribuito ai pareri elaborati in sede EFSA. Attività di ricerca e controllo sono state svolte nel settore della sicurezza alimentare.

Sono state condotte indagini su prodotti di largo consumo. Anche in funzione di segnalazioni di prodotti irregolari destinati alla prima infanzia è stato svolto un sistematico controllo nei giocattoli. Numerosi accertamenti sono stati effettuati nell'ambito del sistema EU d'allerta rapida RAPEX.

È stata svolta una vasta ricerca mirata alla comprensione dei meccanismi molecolari che controllano il mantenimento della stabilità del genoma e sono state studiate allerte strutturali correlate con la cancerogenesi e mutagenesi chimica. Sono stati svolti studi sull'interazione gene-ambiente e sugli effetti mutageni e cancerogeni con particolare attenzione a chiarire aspetti non ancora noti della risposta al danno del DNA indotto da stress ossidativo. Nell'ambito della rete nazionale TEF (tumori eredo-familiari) sono state identificate le cause di comportamenti difettivi di alcune varianti del gene della riparazione del DNA MUTYH presenti in pazienti affetti da poliposi familiare del colon.

Sono stati ottenuti nuovi risultati sul ruolo di alterazioni nei meccanismi di riparazione del DNA nell'insorgenza del cancro gastrico e nella risposta a chemioterapici.

Come sviluppo di precedenti indagini su una popolazione di gemelli condotte nell'ambito del Progetto Integrato Oncologia, è stata avviata una indagine su invecchiamento e lunghezza/funzionalità dei telomeri.

Nell'ambito delle attività di ricerca sui nanomateriali è in fase conclusiva la valutazione del potenziale cito/genotossico di nanoparticelle di TiO<sub>2</sub> e è stato avviato lo studio del potenziale tossico di nanoparticelle di argento utilizzate nei dispositivi medici non impiantabili (progetti finanziati dal Ministero della Salute).

Particolare interesse è stato rivolto agli incidenti sulle strade (Progetto ULISSE), in casa (SINIACA) e sugli sci (sistema SIMON) con studi che permettessero di individuare le cause che maggiormente determinano questi eventi e individuare di conseguenza le misure preventive per la loro riduzione.

Sono state inoltre attivate e aggiornate banche dati di libero accesso su un'area del sito ISS.

Presso il Dipartimento Ambiente è collocata l'Unità di Gestione Rifiuti dell'ISS, istituita nel corso del 2010 che si occupa della corretta gestione dei rifiuti, ivi compresi i rifiuti radioattivi, prodotti all'interno dell'area dell'ISS.

Inoltre il Dipartimento Ambiente emette pareri anche in merito all'applicazione del DPR 10/09/1990 n. 285 su "Regolamento Polizia Mortuaria".

Molti Ricercatori del Dipartimento Ambiente partecipano a Commissioni Tecniche nazionali e internazionali.

## Dipartimento Biologia cellulare e neuroscienze

La missione del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze (BCN) è diretta verso lo studio delle malattie neurologiche, psichiatriche dell'età evolutiva, comportamentali, endocrino-metaboliche e di patologie ematologiche e legate a tumori con un'attività di ricerca mirata allo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche e terapeutiche che abbiano un impatto a breve-medio termine in sanità pubblica. Nel Dipartimento BCN sono presenti competenze biostatistiche per il disegno e l'analisi di studi sperimentali, clinici e epidemiologici.

Nell'ambito delle malattie neurologiche, il dipartimento BCN ospita dal 1993 il Registro Nazionale della MCJ e sindromi correlate e, dal 2011, IATRIS Neuroscienze, un'infrastruttura finalizzata alla ricerca traslazionale nel campo delle malattie neurologiche. Il Registro MCJ attua la sorveglianza obbligatoria delle malattie da prioni dell'uomo in accordo con l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e, oltre al monitoraggio clinico-epidemiologico, fornisce un qualificato supporto diagnostico, studia le forme familiari e raccoglie materiale biologico dei casi segnalati per costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici. Il Dipartimento BCN svolge, inoltre, attività di ricerca su malattie neurologiche di particolare rilevanza per la salute pubblica, quali la Sclerosi Multipla (SM), l'Alzheimer, la Sclerosi laterale amiotrofica e la malattia di Parkinson per comprenderne i meccanismi eziopatogenetici e identificare nuove strategie terapeutiche. Sviluppa e promuove ricerche sui biomarcatori cellulari e sierici per implementare la diagnosi delle patologie neurodegenerative; sui meccanismi molecolari e cellulari alla base delle patologie acute e croniche del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e della retina; sul ruolo delle cellule gliali e dell'infiammazione nei processi di neurodegenerazione, neuroprotezione e neurogenesi; sui meccanismi di riparazione del DNA in malattie neurodegenerative; sui fenomeni di plasticità sinaptica e del danno neurogliale indotto dall'iperlipidemia; e sul ruolo di infezioni virali nell'induzione di processi neurodegenerativi. Queste ricerche sono mirate allo sviluppo di strategie neuroprotettive e rigenerative.

Nell'ambito delle malattie psichiatriche dell'età evolutiva e comportamentali, il Dipartimento BCN svolge studi epidemiologici e clinici nei disturbi dello spettro autistico e da deficit d'attenzione e iperattività (*Attention deficit-hyperactivity disorder* – ADHD), studia le basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici e sperimenta prodotti e terapie comportamentali innovative per il contrasto preventivo o la riabilitazione di patologie mentali. Inoltre, studia il ruolo dei fattori ambientali, della vulnerabilità genetica e le loro interazioni in modelli sperimentali. Svolge studi di spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (MRS) del cervello di ratti a tempi diversi durante l'adolescenza e su modelli sperimentali della sindrome di Rett.

Nell'ambito delle malattie endocrino-metaboliche il Dipartimento BCN ospita, dal 1987, il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti che realizza la raccolta di dati relativi a bambini affetti da questa patologia mediante screening neonatale; dal 1993, il Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita che raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo; e dal 2009, l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia che garantisce la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione previsto dalla legge del 2005 n. 55 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica". L'attività di ricerca in quest'ambito è finalizzata all'individuazione dei principali fattori di rischio e allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie tiroidee e delle complicanze neurovascolari del diabete.

Il Dipartimento BCN si occupa, altresì, di ricerche nel campo delle cellule staminali neurali, mesenchimali, ematopoietiche e tumorali; dello studio dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili della disregolazione della risposta immunitaria e individuazioni di nuovi biomarcatori cellulari e/o sierici con significato diagnostico, prognostico e predittivo nelle patologie cronico-degenerative; dell'identificazione di nuovi indicatori di diagnosi e prognosi in differenti patologie, utilizzando approcci di imaging molecolare e cellulare, come base per la possibile realizzazione di percorsi innovativi di medicina traslazionale; e dello studio del controllo del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate, anche finalizzato alla medicina rigenerativa.

Il Dipartimento BCN svolge attività istituzionale e di controllo attraverso il coordinamento del Nodo Nazionale (ItaCRIN) dell'Infrastruttura Europea per la ricerca clinica *European Clinical Research Infrastructures Network* (ECRIN) e del Gruppo di Lavoro Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili dell'ISS (GESTISS) che fornisce pareri per minimizzare il rischio di trasmissione dei prioni all'uomo. Partecipa, inoltre, alla Infrastruttura EATRIS, a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci e, con propri esperti a commissioni dell'agenzie europee *European Medicine Agency* (EMA) e *European Directorate for the Quality of Medicine* (EDQM) e al Consiglio Superiore di Sanità (CSS).

### **Resoconto attività 2012**

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2012 è stata soprattutto focalizzata nei settori di più tradizionale e consolidata competenza del personale dei reparti del Dipartimento, quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, i tumori, incluso lo sviluppo di tecniche di imaging di rilevante impatto sanitario per la diagnosi e monitoraggio della crescita neoplastica.

Nel complesso, tutte le attività di ricerca, che in alcuni casi hanno raggiunto livelli di eccellenza, hanno contribuito anche a svolgere una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione dei fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante la gestione di appositi registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di alcune patologie (Registro Nazionale dell'MCJ e sindromi correlate; Registro Nazionale dell'ipotiroidismo congenito; Registro Nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita; Osservatorio Nazionale per il monitoraggio della iodoprofilassi in Italia). Diversi sono stati i risultati particolarmente significativi delle ricerche condotte nel 2012. A titolo soltanto esemplificativo, si possono citare alcuni contributi di considerevole rilevanza per le possibili implicazioni e prospettive diagnostiche, terapeutiche e di intervento sanitari studi finalizzati alla comprensione della patogenesi di alcune malattie neurodegenerative o comportamentali (ad esempio l'autismo) utilizzando sia modelli cellulari *in vitro* sia modelli animali; studi su nuovi biomarcatori dell'MCJ; caratterizzazione del possibile ruolo dell'infezione da *Epstein-Barr Virus* (EBV) nella patogenesi della SM; caratterizzazione dei meccanismi di azione di citochine e chemochine e sviluppo di nuovi protocolli di terapia cellulare basati sull'uso di cellule dendritiche. Ugualmente importanti sono stati i risultati conseguiti nel settore della neurobiologia molecolare e cellulare, per quanto riguarda la comprensione di meccanismi alla base della patogenesi di alcune malattie degenerative, come pure nel settore della medicina rigenerativa, delle malattie associate a disfunzioni immunologiche e della terapia dei tumori.

I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali, sono numerosi. Tra questi vi sono lo studio dei processi patogenetici della malattia di Alzheimer e altre malattie neurodegenerative e alcune malattie rare; lo studio della vulnerabilità psicofisica allo stress; lo studio di disordini e patologie dello sviluppo neurocomportamentale umano in età

evolutiva; gli studi sull'MCJ e sindromi correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo e meccanismi molecolari e cellulari in alcune malattie degenerative e autoimmuni; lo studio del ciclo cellulare e dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori mediante tecniche di *imaging* e spettroscopia a risonanza magnetica nucleare; gli studi su malattie endocrino-metaboliche e sulle strategie di profilassi e terapia di maggior impatto potenziale per la salute pubblica.

## Dipartimento Ematologia, oncologia e medicina molecolare

Il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare (EOMM) svolge attività di ricerca nel campo dei tumori, delle malattie del sangue e delle cellule staminali, come anche in alcune aree della genetica e della medicina cardiovascolare. La ricerca svolta all'interno del Dipartimento è mirata a comprendere i meccanismi che controllano la crescita, la maturazione e la morte cellulare in condizioni normali e nel corso di malattie. Durante queste ricerche una speciale attenzione è rivolta allo sviluppo di nuovi marcatori diagnostici e terapie e farmaci innovativi, aspetti particolarmente importanti nel caso delle malattie oncologiche e ematologiche a causa della loro diffusione e elevato impatto socio-sanitario.

Nel Dipartimento medici e biologi lavorano fianco a fianco per comprendere i processi che portano le cellule staminali a formare cellule mature specializzate, come quelle che formano il sangue, i muscoli e il sistema nervoso. Infatti la comprensione di questi processi potrà portare in futuro ad utilizzare le cellule staminali per riparare i tessuti danneggiati o per sostituire organi colpiti da malattie. Nel campo delle cellule staminali una particolare area di ricerca è rappresentata dallo studio delle cellule staminali neoplastiche, che sono state recentemente indicate come responsabili dello sviluppo dei tumori e della resistenza alle terapie antineoplastiche. Altri progetti di ricerca all'interno del Dipartimento sono dedicati allo studio delle nefropatie e di malattie genetiche rare, quali le talassemie, le malattie lisosomiali e la sindrome di Noonan.

Un importante settore di ricerca è costituito dalla genomica e dai microRNA, piccoli geni non codificanti che inibiscono la sintesi di specifiche proteine e che sono alla base di numerosissimi processi fisiologici e patologici.

Nel Dipartimento sono di recente confluiti gruppi di ricerca provenienti dal Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze impegnati in studi di immunoregolazione, con particolare riferimento al ruolo di citochine e chemochine nella risposta immune innata e acquisita, di immunologia dei tumori e immunoterapia sperimentale e clinica.

Il Dipartimento è quindi ora ulteriormente impegnato nello sviluppo di diverse tipologie di modelli murini rilevanti per studi di patogenesi e terapia delle malattie umane, con particolare riferimento ai tumori.

Inoltre, il Dipartimento è anche direttamente coinvolto nel coordinamento di studi clinici di fase I e di fase II in pazienti con melanoma basati su protocolli derivanti dalle ricerche condotte in Istituto in questi ultimi anni, utilizzando vaccini tumorali o farmaci cellulari (prodotti dell'Officina Farmaceutica "Farmaci Biologici Cellulari" – FaBioCell), da soli o in combinazione con chemioterapia.

Il Dipartimento funge da centro di coordinamento di Programmi di ricerca nazionali e di collaborazione internazionale, che comprendono unità operative intra- e extramurali: in particolare, il Programma Oncotecnologico e i Programmi Italia-USA sulla Oncoproteomica e sui microRNA.

Il Dipartimento coordina inoltre, su incarico del Presidente, il Gruppo Interdipartimentale di Oncologia (GIO), interagendo con la rete degli IRCCS oncologici di Alleanza contro il Cancro (ACC) e svolgendo attività di supporto al progetto nazionale "ISS per ACC". In aggiunta, il Dipartimento coordina i nodi nazionali per la partecipazione alle Infrastrutture di Ricerca Europee EATRIS e *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI).

Infine, il Dipartimento partecipa ad una serie di valutazioni di grande importanza per la sicurezza dei cittadini. Tra queste, ricordiamo le verifiche di qualità sugli emoderivati, la

valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico. In futuro i ricercatori del Dipartimento EOMM continueranno a impegnarsi per approfondire e comprendere questi e altri argomenti, con la speranza di sviluppare nuove piattaforme diagnostiche e terapie efficaci per un numero sempre maggiore di patologie, con particolare riferimento allo sviluppo di terapie innovative del cancro.

### **Resoconto attività 2012**

Le attività del Dipartimento del 2012 hanno registrato uno sviluppo importante delle principali linee di ricerca e di coordinamento di progetti nazionali già in atto e la continuazione del costante impegno di parte del personale in attività di controllo e istituzionali tipiche della missione del dipartimento stesso.

Aspetti rilevanti delle ricerche condotte nel 2012 hanno riguardato i seguenti temi: caratterizzazione di cellule staminali tumorali (CST) in diversi modelli e individuazione di inibitori e anticorpi monoclonali diretti contro tali cellule, anche mediante analisi fosfoproteomica delle vie di trasduzione dei segnali; caratterizzazione delle cellule staminali mesenchimali (CSM) presenti nell'intestino umano e dell'effetto positivo di CSM da cordone ombelicale nell'amplificazione dei progenitori ematopoietici *in vitro* e *in vivo*; studi riguardanti l'isolamento e l'amplificazione di cellule endoteliali da sangue di cordone ombelicale umano; studi di proteomica sui meccanismi di regolazione della crescita e diffusione metastatica del melanoma cutaneo; studi di correlazione malattia renale cronica/malattie cardiovascolari e sugli effetti di diverse tecniche emodialitiche sui livelli di vitamine antiossidanti; studi sui microRNA come potenziali marcatori diagnostici e bersagli terapeutici in tumori solidi (melanoma, glioblastoma e carcinoma del polmone e del colon) e come fattori chiave nel controllo dell'ematopoiesi e dell'eritropoiesi; messa a punto di metodologie per lo studio degli esosomi e del loro ruolo nei fenomeni di comunicazione intercellulare e quali potenziali marcatori diagnostici antitumorali; caratterizzazione del meccanismo d'azione di nuovi farmaci anti-tumorali; studi della relazione fra ematopoiesi e angiogenesi studiata in modelli sperimentali; identificazione di nuovi geni-malattia implicati nelle RASopatie e in altre malattie dello sviluppo e dei sottostanti meccanismi patogenetici; studi di oncogenomica diretti alla comprensione del significato biologico e della rilevanza clinica delle mutazioni somatiche di JAK3 nelle leucemie linfoblastiche acute e alla caratterizzazione dei profili mutazionali delle CST; studi rivolti alla comprensione dei meccanismi cellulari alla base dell'aumentata autofagia nella malattia di Gaucher; studi dei meccanismi molecolari e cellulari che regolano la risposta immunitaria e il ruolo di loro alterazioni nella patogenesi di alcune malattie infettive, neoplastiche, infiammatorie e autoimmuni; studi cellulari e molecolari su cellule dendritiche (*Dendritic Cells* – DC) murine e umane finalizzate allo sviluppo di nuovi farmaci cellulari per l'immunoterapia dei tumori; sviluppo di modelli murini di topi *knock-out*, transgenici e/o immunodeficienti per studi di patogenesi di alcune malattie umane e di terapie innovative contro i tumori; sviluppo di strategie terapeutiche di chemio-immunoterapia in modelli di tumori murini; generazione di anticorpi monoclonali contro antigeni tumorali per lo sviluppo di kit diagnostici nel carcinoma del colon-retto; studi sui meccanismi molecolari alla base del sinergismo tra chemioterapia e immunoterapia in modelli murini e in pazienti con neoplasie ematologiche. A queste attività di ricerca di base e preclinica si sono aggiunte quelle tese all'attivazione di studi clinici, quali la preparazione di farmaci cellulari all'officina farmaceutica FaBioCell (IFN-DC per uno studio di Fase I in pazienti con melanoma; cellule NK per il trattamento di pazienti con neoplasie ematologiche) e il coordinamento di studi clinici (studio di fase II per la valutazione dell'efficacia di un vaccino peptidico contro antigeni di melanoma in

associazione a dacarbazina). Il Dipartimento ha gestito progetti speciali di valenza nazionale e internazionale, quali il Programma Oncotecnologico, quello Italia-USA sulla Oncoproteomica, il progetto "ISS per ACC" e i progetti per lo sviluppo dei nodi nazionali per le Infrastrutture di Ricerca Europee EATRIS e BBMRI. Infine, il dipartimento ha svolto diversi tipi di attività istituzionali, quali: i) verifiche di qualità e sicurezza sugli emoderivati; ii) valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico; iii) controllo di stato di emoderivati prima dell'immissione in commercio, sorveglianza post-marketing e la farmacovigilanza di medicinali emoderivati; consulenza per l'SSN per la diagnosi di anemie ereditarie da difetto enzimatico e di membrana eritrocitaria; iv) aggiornamento del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite.

## Dipartimento Farmaco

La missione del Dipartimento del Farmaco (FARM) è centrata sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso di medicinali e terapie e sulla ricerca di nuovi farmaci e nuove terapie per le malattie che colpiscono l'uomo, al fine di contribuire concretamente a difendere la salute delle persone che vivono nel nostro Paese e a promuovere l'accesso universale alle cure e alle terapie disponibili a livello globale. Oltre a promuovere la ricerca nei settori più innovativi della farmacologia sperimentale, il FARM realizza e coordina iniziative orientate a potenziare la ricerca farmacologica e clinica di tipo pubblico nel nostro Paese, per favorire l'integrazione, in funzione del comune obiettivo di curare e prevenire le malattie dell'uomo. Prioritario è chiaramente lo sviluppo delle collaborazioni con i centri di ricerca nazionali e internazionali più attivi e qualificati.

Le attività di consulenza tecnico-scientifica sono generalmente svolte su mandato del Ministero della Salute, dell'AIFA e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti, il FARM esegue la valutazione dei dossier regolatori per quanto attiene a qualità, sicurezza d'uso e efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e al mutuo riconoscimento. Il Dipartimento svolge anche una consistente attività di consulenza altamente qualificata per l'EMA (Londra). Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il FARM, in collaborazione con Istituzioni pubbliche nazionali e internazionali, sviluppa programmi per la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici, anche come Laboratorio Ufficiale di Controllo per la qualità dei Medicinali (*Official Medicines Control Laboratories – OMCL-EDQM*). La farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio comprende gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali, con un grande progetto sulla contraffazione dei medicinali (IMPACT), e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazioni avverse e quelli ispettivi sull'osservanza delle norme di Buona Pratica di Laboratorio (BPL, *Good Laboratory Practice – GLP*) e di fabbricazione (*Good Manufacturing Practice – GMP*). Il FARM svolge anche attività di consulenza su richiesta dall'Autorità Giudiziaria. Tutte le attività di controllo del Dipartimento sono svolte sotto Sistema di Assicurazione di Qualità. Altre attività istituzionali del FARM includono i) il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana che, in quanto Ente deputato alla definizione degli standard di qualità dei prodotti medicinali e delle sostanze usate nella loro fabbricazione, è anche punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; ii) l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga: il Dipartimento si propone l'attività di rilevazione e informazione dei cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze e educarli sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili; iii) la Segreteria della Commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni di fase I, per le quali l'ISS è autorità competente nazionale. Infine, il FARM è impegnato in un'intensa attività di formazione, in particolare su farmaci e terapie, e partecipa alla messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici oltre che svolgere studi su qualità della vita e farmaco-economia. Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani d'intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei paesi del sud del mondo (WHO, *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS – UNAIDS, Global Fund*). Per quanto riguarda i progetti di ricerca, sia clinica che di base, il FARM sviluppa, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero della Salute, con l'AIFA e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività

di ricerca clinica su terapie innovative e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica. Quest'attività viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, Università, ASL e Ospedali, Società scientifiche, Enti di ricerca pubblici e privati) e internazionali in modo da creare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali l'Istituto potrà fornire servizi di supporto e coordinamento. Per incrementare la ricerca clinica nazionale pubblica il FARM si propone di potenziare la ricerca clinico-farmacologica in Italia fin dalle fasi precoci di sviluppo di una nuova molecola e di sviluppare piani di ricerca autonomi, non condizionati da logiche esclusivamente di mercato. L'attività di ricerca del FARM è principalmente orientata verso le seguenti aree cliniche: tumori; malattie cardiovascolari e dismetaboliche; malattie neurodegenerative e psichiatriche; patologie del sistema immunitario; AIDS e malattie di origine virale. Le aree prioritarie di intervento, all'interno delle aree cliniche, includono la salute del bambino, della donna e dell'anziano; la farmacogenomica e la farmacogenetica; la farmacoresistenza; l'aging e fattori di longevità; la farmacodipendenza, tossicodipendenza, sostanze d'abuso; lo sviluppo di farmaci innovativi e di bioterapie. Per quanto riguarda gli aspetti metodologici, lo sforzo del FARM è indirizzato verso la promozione della ricerca traslazionale, verso studi su strategie terapeutiche innovative; sui farmaci e le terapie per i quali non si dispone di informazioni sufficienti; sui farmaci orfani e studi sulle nuove indicazioni; studi comparativi e sulle associazioni e combinazioni di farmaci; studi a lungo termine sull'appropriatezza terapeutica, gli aspetti di costo-efficacia e sulla qualità della vita. Infine, FARM è attivamente impegnato a livello di ricerca su diversi aspetti che riguardano la Salute Globale. In particolare, mette le sue competenze al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle disuguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo. Le principali aree nelle quali il FARM ha operato nel 2012 hanno riguardato soprattutto HIV/AIDS, TBC, epatite, malattie trasmissibili pandemiche, insieme a iniziative di *capacity building* dei sistemi sanitari e di ricerca operativa, nel Nord e nel Sud del mondo. Gli obiettivi prioritari dell'impegno del FARM hanno riguardato l'innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate e il rafforzamento dei sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario attraverso la ricerca operativa. Questa attività, condotta da un gruppo di lavoro direttamente coordinato dalla Direzione del Dipartimento, ha riguardato, in *partnership* con diversi centri di ricerca italiani e africani, numerosi aspetti relativi all'accesso alle cure per l'HIV/AIDS nel Sud del Mondo (in particolare in Uganda, partecipando allo studio Europeo *Earnest*; in Malawi, studiando la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, e in Etiopia, mettendo su un grande studio di coorte sul trattamento antiretrovirale).

### Resoconto attività 2012

Per quanto riguarda il 2012, il FARM ha organizzato le sue attività di ricerca controllo e formazione seguendo le linee già tracciate nell'anno precedente, ma anche aprendo nuove e innovative strade.

#### *Farmacologia Molecolare e Cellulare*

##### – Attività di Ricerca

- Studio della chimica funzionale che regola le interazioni tra farmaci e recettori di membrana accoppiati alle G proteine mediante tecniche di sintesi organica per la realizzazione di nuovi ligandi, e di ingegneria genetica per la modifica della struttura dei recettori;

- identificazione del repertorio di interazioni molecolari che determinano l'attività agonistica o antagonistica di molecole farmacologicamente attive;
  - accertamento del tipo di architettura sovramolecolare che controlla la propagazione e la terminazione dei segnali recettoriali e del ruolo da esso svolto nel determinare l'efficacia dei farmaci;
  - sintesi di nuove molecole per lo studio della omo- e etero-oligomerizzazione del recettore Opioidi della Nocicettina;
  - studi basati sul *transfer* di energia di risonanza della luminescenza (BRET) per visualizzare le interazioni tra proteine coinvolte nella trasduzione del segnale in risposta all'attivazione dei recettori dei farmaci in cellule viventi;
  - analisi dell'efficacia differenziale dei farmaci nell'attivare diverse proteine di trasduzione del segnale (G proteina e arrestina) per identificare molecole capaci di indurre selettivamente un ristretto repertorio di risposte cellulari.
- Attività di controllo e valutazione
- Parere sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione;
  - consulenza tecnico-scientifica per il Ministero della Salute, EMA e WHO.

#### *Malattie degenerative, invecchiamento e medicina di genere*

- Attività di ricerca
- Approccio di genere nello studio delle principali patologie per una migliore ottimizzazione della diagnosi e della cura;
  - studio delle differenze di genere nelle malattie cardiovascolari, immunitarie, degenerative e tumorali;
  - patogenesi delle malattie associate all'invecchiamento, incluse malattie respiratorie;
  - studio dei meccanismi di citotossicità, invecchiamento e degenerazione cellulare;
  - studio delle capacità di agenti chimici, biologici e farmacologici di interferire con i processi di degenerazione cellulare e con la regolazione del sistema immunitario;
  - immunofarmacologia e farmacologia dei tumori
- Attività istituzionale e di controllo
- Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali;
  - partecipazione come esperti ai lavori di organismi nazionali e internazionali (EMA);
  - procedure delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e con terapie innovative (DPR 754/94 - comma C);
  - autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale (in deroga agli articoli 8-9 del DL 116 del 21.01.92);
  - commissione Terapia cellulare e somatica;
  - sede di *Master in Medicina di Genere*;
  - farmacologia del sistema nervoso centrale.

#### *Farmacologia del sistema nervoso centrale*

- Attività di ricerca
- Modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi, con particolare riguardo alle malattie degenerative dello striato (morbo di Parkinson e corea di Huntington) e alla sclerosi laterale amiotrofica;
  - ruolo dei sistemi di trasmissione glutammatergico, adenosinergico e endocannabinoide nella funzionalità striatale e ippocampale in condizioni normali e patologiche;