

Rapporti ISTISAN 16/17

identificare il PCR-ribotype di centinaia di ceppi ricevuti da strutture dell'SSN disperse su tutto il territorio nazionale, determinare la loro resistenza agli antibiotici maggiormente associati alle infezioni da *C. difficile* (es. fluoroquinoloni e macrolidi), individuare i ceppi multi-resistenti e investigare i principali fattori di virulenza (es. proteine di superficie e tossine).

- Studio della genomica di batteri Gram negativi di origine nosocomiale e comunitaria per analizzare i meccanismi di resistenza intrinseca e acquisita e per valutare i fattori di patogenicità di cloni batterici gram-negativi prevalenti in ambito nosocomiale e comunitario. L'incidenza e la prevalenza di ceppi batterici resistenti a tutti gli antibiotici è causa di alti tassi di morbilità e mortalità nel nostro Paese. Tra i ceppi più rilevanti da un punto di vista clinico Enterobacteriaceae produttori beta-lattamasi a spettro esteso e/o resistenti ai fluoroquinoloni, carbapenemici e patogeni opportunisti multi-resistenti come *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*. Questo progetto applica gli approcci tecnologici più innovativi tra quelli disponibili per la diagnosi delle malattie infettive inclusa l'applicazione di analisi genomica e metagenomica. Lo scopo finale è l'identificazione nella cellula batterica di bersagli molecolari da utilizzare per screening diagnostici rapidi e altamente specifici (es. al letto del paziente), identificazione di nuovi bersagli per la progettazione di farmaci antibatterici di nuova generazione da utilizzare contro i batteri multi-resistenti alle terapie convenzionali, identificazione dei veicoli che disseminano resistenza multipla agli antibiotici e dei pattern di virulenza e patogenicità dei cloni epidemici più importanti.
- Pareri e consulenza
- Valutazione dell'efficacia di presidi medico-chirurgici e prodotti biocidi.

Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche

Il Reparto si occupa dello studio delle infezioni da batteri gram-positivi (in particolare pneumococco e altri streptococchi, stafilococchi ed enterococchi), legionella, *Mycobacterium tuberculosis* e batteri cosiddetti atipici (*Chlamydia pneumoniae*, leptospire, ecc.) attraverso differenti approcci, ai fini di diagnosi, sorveglianza e controllo.

Le attività principali sono indicate di seguito:

- Diagnostica delle infezioni, basata su tecniche tradizionali (colturali e/o sierologiche) e molecolari (PCR e Real-Time PCR), inclusi diagnostica molecolare e sierologica per patogeni incoltivabili, difficilmente coltivabili, potenziali agenti di bioterrorismo e microrganismi implicati nelle emergenze infettivologiche (es. *Corynebacterium diphtheriae*).
- Tipizzazione degli organismi patogeni, basata su tecniche sierologiche e molecolari (PFGE, MLST e altri metodi basati sul sequenziamento).
- Sorveglianza a livello nazionale di alcune infezioni batteriche di interesse di sanità pubblica, in particolare: della tubercolosi MDR, dell'antibiotico-resistenza, della legionellosi, delle infezioni invasive da *Streptococcus pneumoniae*, delle infezioni invasive da streptococchi di Gruppo A, C, G e neonatali da streptococco di Gruppo B. I dati raccolti a livello nazionale confluiscono, ove richiesto, nelle reti di sorveglianza europee coordinate dall'ECDC.
- Studio dei meccanismi di antibiotico-resistenza, dei loro determinanti e definizione degli elementi genetici, in ceppi di streptococchi, enterococchi e stafilococchi. Determinazione della resistenza di *M. tuberculosis* ai farmaci antitubercolari di prima e seconda linea.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Ricerca di combinazioni di farmaci inibenti/sterilizzanti colture dormienti di *M. tuberculosis* in modelli di infezione *in vitro* ed *ex vivo*.
- Studio dei determinanti di virulenza (produzione di tossine, formazione di biofilm ecc.) che contribuiscono all'insorgenza e gravità della malattia nei patogeni oggetto di sorveglianza. Studio di candidati vaccinali, immunoterapici e/o biomarcatori per *M. tuberculosis*.
 - Ampliamento e mantenimento di una ceppoteca che include ceppi caratterizzati a livello molecolare di specie rilevanti per le attività del Reparto, ceppi antibiotico-resistenti, inclusi ceppi farmaco-resistenti di *M. tuberculosis* e una ampia collezione del genere *Leptospira*.
 - Valutazione di prodotti biocidi, nell'ambito del gruppo di lavoro sui biocidi dell'ISS, e studio dell'impatto dell'uso dei biocidi sull'emergenza di antibiotico-resistenza. Studio *in vitro* dell'attività antimicrobica di peptidi naturali e di sintesi e di oli essenziali. Studio dell'attività di disinfettanti di origine naturale nei confronti di *Legionella*.

Reparto Malattie immunomediate

Nel Reparto si svolgono attività di ricerca, valutazione, controllo e formazione.

Attività di ricerca

Una alterata risposta immunitaria rappresenta il momento patogenetico principale delle malattie allergiche e delle malattie autoimmuni. La risposta immunitaria è inoltre coinvolta, a diversi livelli, nella patogenesi di alcune malattie con componenti immuni/autoimmuni, quali le malattie cardiovascolari ad eziologia aterosclerotica. In questi casi, anche una normale risposta immunitaria generata da “segnali di pericolo” endogeni può concorrere al prodursi del danno tissutale. Infine, una normale risposta immunitaria può rappresentare, in alcune circostanze, un aspetto indesiderato rappresentando, per esempio, il principale ostacolo all'attecchimento degli organi trapiantati. Il Reparto integra varie ricerche in queste aree.

L'attività di ricerca sulle malattie allergiche riguarda in particolare le patologie da ipersensibilità immediata verso allergeni inalanti e alimentari comunemente presenti nell'ambiente. La ricerca in questo settore si focalizza sulla caratterizzazione del potenziale allergenico di componenti vegetali e animali, sullo studio dei meccanismi patogenetici e sullo sviluppo e la valutazione preclinica *in vitro* e *in vivo* di protocolli innovativi di immunoterapia e di immunomodulazione, avvalendosi di modelli murini di sensibilizzazione e anafilassi verso allergeni inalanti e alimentari di rilevanza clinica nella sensibilizzazione spontanea di pazienti allergici. In particolare, è in corso lo studio del potenziale allergenico di specie diverse di parassiti nematodi appartenenti alla Famiglia Anisakidae, mediante lo sviluppo di modelli murini *in vivo* di sensibilizzazione con larve o estratti delle specie esaminate valutando differenti vie di somministrazione. Gli endpoints presi in considerazione includono la risposta anafilattica *in vivo*, la risposta anticorpale (IgE, IgG1, IgG2a specifiche per antigeni del parassita) e la risposta cellulare (proliferazione e produzione di citochine da parte degli splenociti dei topi immunizzati e naive).

Sono stati svolti studi *in vitro* e *in vivo* (nel topo) che hanno individuato proprietà immunomodulanti nei confronti di cellule del comparto della immunità innata da parte di un allergene rilevante nell'area mediterranea (nCup a1). Sono in corso studi di valutazione del ruolo di tali attività nella modulazione della risposta immunitaria al melanoma murino (AIRC-Task5 *Evaluation of the effect of allergy-induced IL-33/ST2 pathway in susceptibility to melanoma growth*).

Sono in corso inoltre studi di bio-monitoraggio dell'inquinamento atmosferico urbano del comune di Firenze, per il suo impatto sulla salute, in riferimento alle malattie respiratorie

Rapporti ISTISAN 16/17

croniche, mediante la caratterizzazione di alcune componenti allergeniche del particolato e la valutazione della sua attività pro-infiammatoria mediante studi *in vitro*.

L'attività di ricerca nel campo delle malattie autoimmuni comprende lo studio di patologie d'organo (diabete di tipo 1, tiroidite, malattie infiammatorie croniche dell'intestino, malattie infiammatorie croniche della cute, spondiloartropatie sieronegative) e di malattie sistemiche (Sclerodermia, lupus, artrite reumatoide). Nella malattie d'organo e sistemiche la ricerca è finalizzata allo studio nell'uomo dei meccanismi patogenetici responsabili di malattia. In particolare, gli studi sono focalizzati sull'individuazione degli autoantigeni responsabili dell'attivazione immunitaria (psoriasi, spondiloartropatie sieronegative, sclerodermia, lupus e RA) e dei fattori coinvolti nell'estensione anatomica dell'infiammazione (malattie infiammatorie croniche dell'intestino e patologie croniche della cute). Questa attività si integra con lo studio, in modelli animali di malattia, dei meccanismi patogenetici rilevanti includenti anche lo studio delle loro variazioni in topi portatori di inattivazione funzionale di geni dell'immunità innata rappresentanti nell'uomo fattori di rischio per malattia. Sia in pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali che nei modelli murini di colite, lo studio dei meccanismi immunologici rilevanti nella patogenesi formale delle lesioni si integra con lo studio della composizione del microbiota intestinale batterico e fungino. Questi studi sono mirati alla definizione di interventi individualizzati per le varie categorie di pazienti mirati alla prevenzione e terapia delle patologie in studio. Questi studi forniscono il necessario background per l'individuazione e valutazione parallela di nuovi biomarkers per la predizione dell'insorgenza della malattia (diabete di tipo 1, tiroidite, sclerodermia, psoriasi) e per la predizione della risposta a farmaci (immunosoppressori). Nel Reparto è inoltre in corso uno studio riguardante la capacità di oligonucleotidi (DNA Aptamer) di inibire (per via sistemica e topica) in maniera specifica l'attività infiammatoria di fattori coinvolti nella patogenesi della psoriasi. Tale studio è effettuato sia *in vivo*, su modelli murini, sia *ex vivo* su campioni di cute umana da donatori sani e psoriasici.

La ricerca nel campo delle malattie cardiovascolari comprende lo studio delle componenti infiammatorie e immunitarie associate alla patologia aterosclerotica e allo sviluppo di aterosclerosi accelerata in malattie autoimmuni sistemiche caratterizzate da disfunzione endoteliale (artrite reumatoide, sindrome da anticorpi antifosfolipidi e lupus eritematoso sistemico). Nel campo delle *co-morbidity* è attualmente in corso uno studio di associazione della patologia aterosclerotica con malattie infiammatorie croniche d'organo a componente autoimmune (psoriasi) sia nell'Uomo che in modelli murini. L'attività di ricerca nell'uomo, condotta *ex vivo* e *in vitro* mediante approcci cellulari e molecolari *multiplexed*, è volta all'identificazione di fattori di rischio cardiovascolare, bersagli terapeutici e biomarcatori di patologia.

Recentemente lo studio della disfunzione endoteliale è stato esteso alla popolazione di pazienti affetti da beta-talassemia. In tali pazienti vengono valutati i livelli plasmatici di marcatori infiammatori e di disfunzione endoteliale e il profilo fenotipico e funzionale di cellule circolanti del sistema immunitario allo scopo anche di valutare l'efficacia dei diversi trattamenti terapeutici nel contrastare l'insorgenza di fenomeni tromboembolici.

È stato ampliato il settore di ricerca sui nanomateriali, in seguito alla notevole espansione delle nanotecnologie in ambito biomedico e sanitario e alla conseguente possibilità che i nanomateriali possano costituire una crescente fonte di rischio sia dal punto di vista ambientale che sanitario, per la valutazione del quale non esistono ancora linee guida armonizzate. L'uso di nanoparticelle (NP) in medicina è una promettente metodologia, ma studi preclinici hanno dimostrato che specialmente nel caso di somministrazione parenterale esse possono interagire con il sistema immunitario interferendo sia positivamente che negativamente sulla risposta immune o esercitando effetti tossici sulle sue componenti cellulari e sulle sue funzioni. In

Rapporti ISTISAN 16/17

questo ambito, è in corso la valutazione dei seguenti parametri mediante studi *in vitro* e *in vivo* in modelli animali: 1) il potenziale immunotossico e l'attività immunomodulatoria su cellule primarie del sistema immunitario e linee cellulari in sistemi di co-cultura *in vitro*; 2) l'immunotossicità *in vivo*, secondo protocolli standardizzati, in seguito ad esposizione orale continuata per 90 giorni su ratto (Linea guida OECD TG 408).

Nel Reparto inoltre è in corso uno studio per valutare l'impatto sul sistema immunitario dell'esposizione a materiale particolato aerodisperso (PM10). L'obiettivo è quello di caratterizzare il potenziale immunotossico e pro-infiammatorio di inquinanti ambientali particolati aerodispersi presenti nel territorio di Taranto. A tale proposito campioni di cellule mononucleate del sangue periferico ottenuti da donatori sani vengono coltivati *in vitro* in presenza di filtri su cui è stato raccolto il materiale aerodisperso presente in diverse aree geografiche (aree della città di Taranto prossime allo stabilimento ILVA, a confronto con aree urbane non impattate dalle emissioni dell'ILVA stessa e con aree rurali).

Attività di valutazione e controllo

Controlli di Qualità delle tecniche immunogenetiche per i laboratori che operano nel campo dei trapianti di organo e di cellule emopoietiche. Il controllo di qualità, effettuato dall'ISS su delega del Centro Nazionale Trapianti in base alla Legge 91/1999, prevede il monitoraggio dei laboratori di immunogenetica e ha come obiettivo quello di uniformare ed elevare il livello della qualità delle prestazioni sul territorio nazionale. La partecipazione al controllo di qualità è condizione necessaria per la richiesta di accreditamento internazionale dei laboratori per lo svolgimento di attività nell'ambito dei trapianti di organo, di tessuti e di cellule.

Attività ispettiva

Svolta nell'ambito della "Convenzione Accordo di Collaborazione tra AIFA e ISS", per sopralluoghi tecnici presso officine farmaceutiche per accertarne l'idoneità alla produzione secondo le "Norme di Buona Fabbricazione".

Attività di esperto

Il personale afferente al Reparto partecipa, in base alle singole competenze, a gruppi di lavoro e commissioni nazionali e internazionali e contribuisce alla formulazione di pareri in vari ambiti:

- Gruppo di Lavoro "Nanomateriali e Salute", creato nel 2011 per raccogliere le esperienze e le competenze di Esperti da sei Dipartimenti e Centri (AMPP, TES, SPSVA, FARM, MIPI, CSC), nella ricerca pre-clinica e clinica, nello sviluppo di metodologie per la caratterizzazione dei NM, nella valutazione del rischio, nell'attività regolatoria. Nell'ambito del Gruppo, l'esperienza del Dipartimento MIPI sull'immunologia e sulle malattie immuno-mediate è stata applicata allo sviluppo di metodologie per lo studio delle interazioni di NM con il sistema immunitario.
- Commissione sui controlli di Qualità della *European Federation for Immunogenetics* (EFI), società europea che decide gli standard per i laboratori che eseguono tecniche di immunologia e di immunogenetica per i trapianti e fornisce gli accreditamenti ai laboratori. La Commissione prepara le linee guida per i nuovi controlli di qualità e revisiona periodicamente quelle relative ai controlli esistenti. Ha di recente preparato le linee guida sull'accREDITAMENTO da parte degli organizzatori di controlli di qualità nazionali e regionali.
- Sottogruppo GARD-Italia, e un'alleanza nazionale volontaria che coinvolge i principali stakeholder delle malattie respiratorie (società scientifiche, associazioni di pazienti, università ed enti di ricerca), finalizzata all'elaborazione e applicazione di una strategia globale e integrata per ridurre incidenza, morbosità e mortalità delle malattie respiratorie croniche nel lungo periodo.
- Panel Esperti esterni EFSA.
- Autorizzazione alla sperimentazione animale.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Valutazione ammissibilità sperimentazione clinica Fase I.
- Autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci.
- Autorizzazione al rinnovo dell'autorizzazione dell'immissione in commercio di farmaci.
- Scientific Advice nazionali.

Attività di formazione

- Summer School della Società Italiana di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti (AIBT) il 6 giugno 2015.
- Attività di tutor aziendale per un tirocinio di formazione e orientamento in base ad una convenzione ISS-Università di Tor Vergata.
- Lezione dal titolo “Le fragranze: meccanismi immunologici degli effetti tossici”, presso l'evento formativo CNA-I prodotti cosmetici: qualità, ricerca e scelta consapevole, 21 settembre 2015.
- Partecipazione in qualità di correlatore a tesi di Laurea: Effetti della mutazione NOD2 sulla risposta omeostatica intestinale al microbiota. Facoltà di scienze matematiche fisiche e naturali Corso di laurea in biotecnologie genomiche, industriali e ambientali. Università “Sapienza” di Roma. Anno Accademico: 2014-2015.

Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali

Il Reparto si occupa di attività di ricerca di base e applicata nell'ambito delle zoonosi parassitarie trasmesse con gli alimenti inclusa l'acqua (trichinellosi, echinococcosi, teniasi, cisticercosi, difilobotriasi, opisthorchiasi, anisakiasi, toxoplasmosi, cryptosporidiosi, giardiasi, dientamoebiasi, entamoebiasi, microsporidiosi, ecc.), attività diagnostica (parassitologica, sierologica e molecolare) sui parassiti del tratto gastroenterico e tissutale in campo umano e, relativamente alle zoonosi anche in campo animale. I principali argomenti oggetto di attività di ricerca riguardano l'epidemiologia molecolare, lo sviluppo e la validazione di nuovi metodi diagnostici (sierologici e molecolari), studi di tipo tassonomico, filogenetico, di genomica, proteomica e biologia cellulare. Il Reparto è anche depositario di una banca genetica di ceppi di parassiti di origine umana e animale provenienti da tutto il mondo conservati *in vivo*, *in vitro* o stabilizzati in azoto liquido. I ricercatori del Reparto pubblicano annualmente lavori scientifici su riviste internazionali indicizzate. La Commissione Europea ha nominato il Reparto quale Laboratorio di Riferimento dell'UE per i parassiti (www.iss.it/crlp). Il Reparto è anche Laboratorio di Riferimento Nazionale per Trichinella. Il *World Organisation for Animal Health* ha riconosciuto il Reparto come Laboratorio di Riferimento per la trichinellosi.

Presso il Reparto è inoltre attivo l'*International Trichinella Reference Center* (www.iss.it/site/Trichinella/index.asp) dell'*International Commission for Trichinellosis*. Il personale del Reparto si dedica ad attività di formazione nel campo specifico delle zoonosi parassitarie trasmesse con gli alimenti per il personale dell'SSN, degli Stati membri dell'Unione Europea e dei Paesi in via di sviluppo. Il personale del Reparto si occupa di indagini epidemiologiche in seguito ad episodi epidemici, supporta organismi internazionali quali WHO, EFSA, ECDC, OIE, e l'ICT. Il personale del Reparto gestisce due registri internazionali: Il Registro europeo dell'echinococcosi cistica e la base di dati degli isolati di Trichinella a livello mondiale. Il Reparto produce e vende in Italia e all'estero, antigeni e acidi nucleici parassitari, ceppi di parassiti e campioni per *proficiency testing*. Dal 2006, il Reparto è accreditato secondo la norma ISO 17025:2005. Inoltre dal 2014, il Reparto è accreditato secondo la norma ISO 17043:2010 come provider di *proficiency testing*.

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale

Il Reparto svolge attività istituzionali e di ricerca nel campo delle malattie trasmesse da vettori e dell'entomologia medica. Strutture apposite (insettario e stabulario) e apparecchiature dedicate pongono il Reparto come unità tecnica di riferimento nazionale e internazionale. Le numerose attività istituzionali comprendono: i) la conferma di legge della diagnosi microscopica di tutti i casi di malaria notificati in Italia; ii) l'accertamento diagnostico e la tipizzazione di agenti per alcune patologie endemiche e d'importazione (soprattutto leishmaniosi e tripanosomiasi) e l'identificazione di artropodi a partire da campioni inviati da ospedali, aziende sanitarie locali e altre istituzioni dell'SSN; iii) la valutazione della documentazione sull'efficacia di principi attivi verso artropodi e roditori infestanti, dei fitofarmaci biologici sugli artropodi bersaglio e dei presidi medico-chirurgici insetticidi o acaricidi per i quali viene richiesta autorizzazione al commercio in Italia; iv) la revisione di analisi delle infestazioni degli alimenti da parte di insetti e altri artropodi.

Le attività di ricerca, svolte nell'ambito di progetti internazionali e nazionali, comprendono studi e interventi eco-epidemiologici condotti sul territorio italiano e in cooperazione con Paesi in via di sviluppo. I temi principali includono la mappatura degli artropodi vettori (zanzare, flebotomi e zecche) e l'analisi del rischio per le patologie da essi trasmesse, sia endemiche che d'importazione; il monitoraggio e l'analisi genetica delle resistenze farmacologiche dei plasmodi della malaria; lo sviluppo di nuovi presidi diagnostici e di prodotti vaccinali per il controllo della leishmaniosi.

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.

Attività di sorveglianza (CCM/Azioni Centrali Ministero Salute)

In qualità di Laboratorio Nazionale di Riferimento per il Morbillo e la Rosolia fa parte della rete dei Laboratori Nazionali di Riferimento per il Morbillo e la Rosolia della WHO (LabNet).

In questo contesto conduce annualmente attività finalizzate alla:

- conferma diagnostica dei casi di morbillo e di rosolia verificatisi in Italia.
- Conferma diagnostica dei casi di parotite verificatisi in Italia.
- Caratterizzazione molecolare dei ceppi di virus morbillo e rosolia circolanti.
- Caratterizzazione molecolare dei ceppi di virus parotitici circolanti.
- Aggiornamento periodico della piattaforma di notifica "Sistema di sorveglianza integrato del morbillo e della rosolia" e inserimento delle sequenze nella banca dati della WHO (*MeaNs*).
- Gestione, secondo le modalità richieste dalla WHO, di una rete di Laboratori sub-nazionali per la diagnosi del Morbillo e della Rosolia.
- Le competenze tecnico/scientifiche del Laboratorio, relative alla diagnosi di virus morbillo e rosolia, vengono annualmente verificate dalla WHO, attraverso la partecipazione obbligatoria a due *External Quality Assessment Programme* per la diagnosi sierologica, uno ricevendo campioni da saggiare in cieco e uno inviando i propri campioni al Laboratorio di Riferimento europeo, e ad uno per la diagnosi molecolare e la genotipizzazione dei ceppi di virus del morbillo e della rosolia. Il laboratorio è inoltre periodicamente sottoposto ad audit da parte della WHO.

Attività di valutazione e parere per problematiche relative morbillo e alla rosolia

Rapporti ISTISAN 16/17

Supporto al Ministero della Salute per l'elaborazione delle strategie necessarie all'attuazione del "Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015".

Nell'ambito degli Accordi di collaborazione MIPI-CRIVIB effettua:

- *batch release* dei vaccini antivariella.
- Controllo post-marketing dei vaccini anti-morbillo parotite-rosolia e antivariella afferente al programma di controllo annuale della composizione dei medicinali; DL.vo 44/1977 (2014).
- Valutazione della documentazione relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio o alle variazioni dei processi produttivi di vaccini antimorbillo-parotite rosolia, antivariella, anti febbre gialla e anti Japanese B.

Attività di ricerca

- Valutazione della circolazione del parvovirus B19 come diagnosi differenziale nei casi sospetti di morbillo e rosolia ma negativi a tali virus.
- Valutazione della circolazione del virus Epstein Barr come diagnosi differenziale nei casi sospetti di parotite ma negativi a tale virus.

Reparto Malattie virali e vaccini inattivati

Le principali attività istituzionali di sorveglianza virologica e di ricerca svolte dal Reparto riguardano le infezioni virali dell'apparato respiratorio, con particolare riferimento allo studio dei virus influenzali in circolazione nella popolazione umana e ai loro caratteri evolutivi e di virulenza.

Un ulteriore campo di intervento riguarda lo studio di altri virus respiratori emergenti, trasmessi all'uomo da specie animali, quali il nuovo Coronavirus/MERS-CoV. Rispetto a questo ultimo punto, il Reparto ha svolto attività di messa a punto e trasferimento ai laboratori periferici di reagenti e nuovi protocolli diagnostici, secondo le raccomandazione della WHO.

In considerazione del carattere zoonotico dell'influenza e delle complesse interrelazioni esistenti tra influenza umana e animale, vengono inoltre svolti studi sui virus influenzali circolanti in ospiti animali: particolare attenzione viene rivolta alle specie coinvolte nell'emergenza di pandemie nell'uomo (specie aviarie domestiche e selvatiche, specie suina). In tale contesto, il Reparto collabora da anni con il *WHO-Collaborating Centre for Influenza Ecology in animals (St. Jude Childrens' Hospital, Memphis)*, nonché con Laboratori veterinari nazionali (IZS e Università). Recentemente sono state avviate collaborazioni con *Novosibirsk State University (Russian Federation)*, per la ricerca di virus in aree siberiane dell'Asia Centrale, che rappresentano importanti siti riproduttivi di uccelli acquatici e crocevia di rotte migratorie da Asia Meridionale, Europa, Africa.

Il Reparto funge quindi da riferimento per istituzioni nazionali e internazionali relativamente alle suddette tematiche.

Attività di sorveglianza (CCM-Azioni Centrali)

In qualità di *National Influenza Centre (NIC)*, il Reparto è parte della rete internazionale dei 142 laboratori della WHO per lo svolgimento del *Global Influenza Surveillance and Response System/GISRS*.

Il NIC è anche Organismo notificato e registrato presso l'ECDC come Laboratorio di Riferimento nelle attività della rete ERLINET.

In questo contesto conduce annualmente attività finalizzate a:

Rapporti ISTISAN 16/17

- caratterizzazione antigenica e genetica dei virus influenzali circolanti nella popolazione necessari alla raccolta dei dati da parte della WHO per l'aggiornamento annuale del vaccino;
- valutazione della suscettibilità ai farmaci antinfluenzali di isolati virali epidemici per il monitoraggio e l'identificazione di varianti resistenti emergenti;
- aggiornamento settimanale dei siti web nazionali (Ministero della Salute) e internazionali (FLUNET/WHO, TESSy/ECDC).

L'elevata variabilità dei virus influenzali comporta un continuo aggiornamento e verifica dei protocolli per il rilevamento diagnostico delle varianti virali emergenti. Tali attività avvengono in collaborazione con i laboratori di riferimento della WHO attraverso la partecipazione periodica dei NIC a programmi di *External Quality Assessment Programme/EQAP*, relative alla diagnosi di virus influenzali umani, aviari e suini.

A livello nazionale il NIC coordina una rete di 22 laboratori regionali (InfluNet).

Il Reparto è anche Centro di Riferimento Nazionale, notificato e registrato alla WHO e all'ECDC, per la diagnostica di nuovo Coronavirus/MERS-CoV.

Attività di valutazione, controllo e parere

Il Reparto svolge attività di parere e consulenza, relativamente a tutte le problematiche che riguardano l'influenza e la sua prevenzione. In sintesi:

- Supporto al Ministero della Salute per gli aspetti di sorveglianza virologica all'influenza nell'elaborazione di:
 - circolare annuale relativa alla campagna di immuno-profilassi vaccinale in ambito nazionale;
 - circolare per il monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza;
 - protocollo Operativo InfluNet per le Regioni e i laboratori periferici;
 - partecipazione all'aggiornamento delle linee guida per la gestione della sindrome influenzale nell'ambito del Programma Nazionale Linee guida.

Attività di formazione

Formazione teorico/pratica, svolte annualmente per operatori afferenti all'SSN e periodicamente, in collaborazione con l'URE, per Paesi terzi.

Attività diagnostica

Rappresenta un'attività consistente a cui partecipano, pur con differenziazioni metodologiche, tutte le persone del Reparto. Si svolge nell'ambito della sorveglianza dell'influenza. Analisi virus influenzali epidemici: isolamento virale, tipizzazione e sottotipizzazione antigenica e molecolare, sequenziamento geni codificanti HA/emagglutinina e NA/neuraminidasi e proteine interne virali, rilevamento di markers molecolari associati ad aumentata virulenza o a farmaco-resistenza.

Attività di sorveglianza

- Sorveglianza della farmaco-resistenza ai farmaci anti-influenzali attraverso monitoraggio della suscettibilità di isolati influenzali epidemici, secondo protocolli molecolari e fenotipici (Munana test).
- Analisi di altri virus respiratori, quali MERS-CoV e virus influenzali responsabili di infezioni zoonotiche.

Attività di ricerca

- Studio dei determinanti molecolari di virulenza, associati a forme influenzali gravi;
- studio dell'efficacia dei vaccini influenzali in soggetti sani e in particolari categorie a rischio;
- studio dell'immunogenicità di candidati vaccini in modelli di infezione murini;

Rapporti ISTISAN 16/17

- studi di farmaci antivirali innovativi;
- studio di virus influenzali di origine animale e dei meccanismi di trasmissione interspecie per la prevenzione di emergenze pandemiche nell'uomo;
- studio delle infezioni da MERS-CoV all'interfaccia uomo-animale;

Studi internazionali collaborativi

La variabilità genetica dei virus influenzali impone anche un continuo adeguamento e ottimizzazione delle metodiche per il rilevamento e l'analisi fenotipica dei virus circolanti, quali ad esempio i recenti virus del sottotipo A/H3N2 incapaci di attività emagglutinante. Inoltre, la variabilità inter-laboratorio dei due saggi (HI e MN) utilizzati in studi sierologico-epidemiologici per la valutazione dell'immunità conseguente l'infezione naturale o la vaccinazione comporta difficoltà di interpretazione dei risultati prodotti dai diversi laboratori. A tal scopo è stato creato il CONWISE (*Global Consortium for the Standardization of Influenza Seroepidemiology*) e successivamente il Consorzio FLUCOP, finanziato da EU-Innovative Medicines Initiative/IMI, per una revisione e standardizzazione a livello globale di tali metodiche. Il Reparto prende attivamente parte alle attività di entrambe i Consorzi in considerazione della rilevanza della tematica nel contesto di normative e applicazione di linee guida specifiche internazionali.

Reparto Micosi superficiali e sistemiche

Il Reparto si occupa dello studio delle infezioni da batteri gram-positivi (in particolare pneumococco e altri streptococchi, stafilococchi ed enterococchi), legionella, *Mycobacterium tuberculosis* e batteri cosiddetti atipici (*Chlamydia pneumoniae*, leptospire, ecc.) attraverso differenti approcci, ai fini di diagnosi, sorveglianza e controllo.

Le attività principali sono indicate di seguito:

- diagnostica delle infezioni, basata su tecniche tradizionali (colturali e/o sierologiche) e molecolari (PCR e Real-Time PCR), inclusi diagnostica molecolare e sierologica per patogeni incoltivabili, difficilmente coltivabili, potenziali agenti di bioterrorismo e microrganismi implicati nelle emergenze infettivologiche (es. *Corynebacterium diphtheriae*).
- Tipizzazione degli organismi patogeni, basata su tecniche sierologiche e molecolari (PFGE, MLST e altri metodi basati sul sequenziamento).
- Sorveglianza a livello nazionale di alcune infezioni batteriche di interesse di sanità pubblica, in particolare: della tubercolosi MDR, dell'antibiotico-resistenza, della legionellosi, delle infezioni invasive da *Streptococcus pneumoniae*, delle infezioni invasive da streptococchi di Gruppo A, C, G e neonatali da streptococco di Gruppo B. I dati raccolti a livello nazionale confluiscono, ove richiesto, nelle reti di sorveglianza europee coordinate dall'ECDC.
- Studio dei meccanismi di antibiotico-resistenza, dei loro determinanti e definizione degli elementi genetici, in ceppi di streptococchi, enterococchi e stafilococchi. Determinazione della resistenza di *M. tuberculosis* ai farmaci antitubercolari di prima e seconda linea. Ricerca di combinazioni di farmaci inibenti/sterilizzanti colture dormienti di *M. tuberculosis* in modelli di infezione *in vitro* ed *ex vivo*.
- Studio dei determinanti di virulenza (produzione di tossine, formazione di biofilm ecc.) che contribuiscono all'insorgenza e gravità della malattia nei patogeni oggetto di sorveglianza. Studio di candidati vaccinali, immunoterapici e/o biomarcatori per *M. tuberculosis*.
- Ampliamento e mantenimento di una ceppoteca che include ceppi caratterizzati a livello molecolare di specie rilevanti per le attività del Reparto, ceppi antibiotico-resistenti,

Rapporti ISTISAN 16/17

inclusi ceppi farmaco-resistenti di *M. tuberculosis* e una ampia collezione del genere *Leptospira*.

- Valutazione di prodotti biocidi, nell'ambito del gruppo di lavoro sui biocidi dell'ISS, e studio dell'impatto dell'uso dei biocidi sull'emergenza di antibiotico-resistenza. Studio *in vitro* dell'attività antimicrobica di peptidi naturali e di sintesi e di oli essenziali. Studio dell'attività di disinfettanti di origine naturale nei confronti di Legionella.

Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica)

Il Reparto svolge attività istituzionale e di ricerca nel campo di alcune infezioni da virus e dal parassita malarico, Plasmodium, con riferimento alle interazioni molecolari tra organismi patogeni e ospite e relativi meccanismi di patogenesi, inclusa l'evasione dalla risposta immune. Accanto ai tradizionali approcci di biologia cellulare e molecolare vengono messi a punto e utilizzati approcci di genomica e proteomica. Questo allo scopo di individuare bersagli terapeutici, sviluppare saggi biologici per lo screening di molecole farmacologicamente attive, utilizzare target molecolari per la modulazione della risposta immune e lo sviluppo di immunoterapie e adiuvanti vaccinali genetici.

Specifiche aree di ricerca sono:

- Studio dei determinanti di patogenesi in alcune malattie virali e parassitarie. Lo studio dei meccanismi che sottendono alle interazioni patogeno/ospite e che portano allo sviluppo di malattia dovuta all'incapacità dell'ospite di controllare e/o eliminare il patogeno costituisce la base di conoscenza indispensabile allo sviluppo di strategie terapeutiche mirate.

Nell'ambito di tale tematica le attività svolte hanno riguardato:

- lo studio dei meccanismi di sviluppo, patogenesi e trasmissione del parassita murino *P. berghei* e del parassita umano *P. falciparum*, in particolare: i) la caratterizzazione delle componenti proteiche e lipidiche dei microdomini di membrana ricchi in colesterolo, presenti nell'eritrocita negli stadi asessuati e sessuati del parassita; ii) la definizione del loro ruolo nei meccanismi di invasione e fuoriuscita del parassita dalla cellula ospite e nella generazione di nuove vie di trafficking cellulare operate da Plasmodio nel corso del suo sviluppo eritrocitario;
- lo studio dei meccanismi della formazione e maturazione dei gametociti di *P. falciparum*, delle loro interazioni con le cellule umane durante la loro maturazione nell'ospite, e della loro uscita dall'eritrocita durante la gametogenesi nello stomaco della zanzara;
- lo studio dei genomi e dei proteomi dei parassiti malarici attraverso lo sviluppo e l'utilizzo di strumenti di biologia computazionale;
- lo studio dei determinanti di patogenicità in alcune infezioni virali quali quelle da HIV, virus Dengue, virus Ebola, virus influenzali, in riferimento alla stimolazione/inibizione dell'immunità innata e del sistema Interferon; in particolare l'interazione tra proteine virali e cellulari coinvolte in tali meccanismi;
- lo studio della regolazione dell'espressione genica di citochine e *Pattern Recognition Receptors* coinvolti nelle infezioni virali suindicate allo scopo di identificare bersagli terapeutici in grado di potenziare la risposta immune dell'ospite;
- lo studio della la regolazione dell'espressione genica mediata dai fattori trascrizionali del signaling degli Interferoni nello sviluppo e funzioni delle cellule del sistema immune con riferimento alle cellule dendritiche, T regolatorie e T CD4+ memory, allo scopo di: i) di indirizzare il differenziamento di specifici subsets di tali

Rapporti ISTISAN 16/17

- cellule mediante la modulazione dell'espressione (overespressione o inibizione specifica) di regolatori dei geni master nello sviluppo di ogni specifico subset; ii) promuovere l'eliminazione selettiva delle cellule T CD4+ memory che costituiscono il maggior reservoir cellulare nell'infezione latente da HIV;
- lo studio dell'attività antiproliferativa degli Interferoni di tipo I in cellule trasformate da HPV e l'analisi del profilo di espressione di microRNA come markers di tumorigenesi indotta da HPV;
 - la promozione e partecipazione nella Rete nazionale di coordinamento della ricerca malariologica tra ISS e 8 Università *Italian Malaria Network*.
- Sviluppo di nuovi approcci terapeutici
- Quest'area di ricerca ha riguardato:
- lo sviluppo e la caratterizzazione di anticorpi in formato a singola catena (*single-chain*) specifici per le oncoproteine di papilloma virus umano (HPV) da utilizzare come anticorpi intracellulari (*intrabodies*) contro le oncoproteine E6 ed E7 di HPV16 nella terapia delle lesioni pre-tumorali e tumorali virus-associate. Si studiano *in vitro* e in modelli preclinici l'effetto antiproliferativo/antitumorale, il meccanismo di azione e l'ottimizzazione del sistema di somministrazione di tali anticorpi;
 - lo studio di vaccini terapeutici innovativi basati sugli antigeni tumorali ricombinanti E7 ed E6 di HPV16 e lo sviluppo di sistemi per il *delivery* di tali antigeni basati su esosomi, vettori a DNA e vettori lentivirali integrasi-difettivi, micro e nanoparticelle biodegradabili;
 - lo sviluppo di immunoterapie per la cura di lesioni precancerose e cancerose causate dai papillomavirus (HPV) e la loro sperimentazione in modelli preclinici;
 - l'identificazione di molecole farmacologicamente attive in grado di agire sulle cellule T della memoria centrale, principale *reservoir* cellulare del virus HIV-1, e provocarne il blocco della proliferazione omeostatica allo scopo di determinare la loro progressiva eliminazione in assenza di riattivazione della replicazione virale;
 - l'identificazione di composti bifunzionali in grado di agire da mimetici della proteina Tat di HIV-1 per la loro capacità di legare simultaneamente una proteina cellulare (la ciclina T1) e un acido nucleico virale (la sequenza TAR presente nell'RNA genomico di HIV-1), allo scopo di riattivare la replicazione del virus HIV dallo stato di latenza per l'eliminazione dei reservoir virali.
- Lo sviluppo di piattaforme biotecnologiche per *high throughput screening* (HTS) di molecole farmacologicamente attive contro malattie infettive emergenti.
- Le conoscenze ad oggi accumulate sulla biologia e patogenesi degli agenti infettivi emergenti o riemergenti, responsabili della malaria o di malattie di origine virale come ad es. la febbre emorragica da Dengue virus, o da Ebola virus, permettono di sviluppare programmi di *drug discovery*, nel quale un target molecolare di patogenesi già identificato, diviene oggetto della costruzione di strumenti biotecnologici per lo screening di piccole molecole, in grado di essere in questo modo identificate come potenziali nuovi farmaci.
- Nell'ambito di tale tematica sono stati messi a punto:
- saggi innovativi (*imaging, dual luciferase assays*) per lo screening di composti capaci di bloccare la trasmissione di *P. falciparum*;
 - saggi cellulari innovativi in grado di misurare l'attività delle proteine a funzione anti interferone NS1 del virus dell'influenza, NS5 del virus Dengue, Vp24 e Vp35 del virus Ebola, essenziali per la loro replicazione;
- Tali saggi verranno impiegati per lo screening in modalità *highthroughput* (HTS) di piccole molecole farmacologicamente attive nel: i) ripristino di una risposta immune

Rapporti ISTISAN 16/17

innata mediante l'inibizione della funzione delle proteine a funzione anti-interferone sopraindicate; ii) riattivare la replicazione del virus HIV dallo stato di latenza per l'eliminazione dei reservoir virali;

- si stanno inoltre sviluppando metodi computazionali e proteomici per l'identificazione di nuovi potenziali target farmacologici e/o molecole di interesse diagnostico/prognostico per le infezioni da *P. falciparum*. Più di recente sono state messe a punto nuove metodologie di systems biology per lo studio di sistemi complessi ospite/parassita e per l'individuazione di target molecolari. Tali metodi potranno essere estesi ad altre malattie infettive.

Rapporti internazionali

- Promozione e partecipazione in: Rete di eccellenza europea *European Virtual Institute for Malaria Research*;
- Rete di collaborazione Europa-Australia "OZMalNet";
- partecipazione al progetto: Lotta alla Malaria in Burkina Faso: formazione e ricerca in malariologia, finanziato dal Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale, che coinvolge l'*Italian Malaria Network* e Istituzioni attive nella lotta alla malaria in Burkina Faso, Niger e Guinée Conakry.

Attività Istituzionale

- Valutazione delle autorizzazioni in deroga per sperimentazione animale.
- Sviluppo e standardizzazione, secondo le linee guida della WHO, di saggi immunologici per l'analisi della risposta umorale e cellulo-mediata dopo vaccinazione contro HPV.
- Studi di popolazione sull'efficacia del vaccino HPV dopo l'offerta gratuita della vaccinazione.
- Monitoraggio ambientale e clinico dei *Papillomavirus* e dei *Poliomavirus* umani a rischio oncogeno.

Rapporti ISTISAN 16/17

DIPARTIMENTO DI SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA E SICUREZZA ALIMENTARE

Il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA) si articola su tre aree tematiche: sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e sicurezza nutrizionale.

L'SPVSA ha come missione principale la tutela e la promozione della salute della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza e qualità delle produzioni agroalimentari, alla lotta contro le zoonosi e alla prevenzione delle patologie su base nutrizionale.

L'SPVSA è sede di laboratori e centri di riferimento nazionali e internazionali. I laboratori nominati in base al Regolamento CE882/2004 comprendono: il Laboratorio Comunitario di Riferimento (*Community Reference Laboratory*, CRL) per l'*Escherichia coli* produttore di verocitotossina (VTEC) e otto Laboratori Nazionali di Riferimento (LNR): quattro per i fattori di rischio biologici (Qualità e Sicurezza del latte, Contaminazioni virali dei molluschi, *Escherichia coli* VTEC, OGM) e quattro per i fattori di rischio chimici (Micotossine, Metalli, Residui di farmaci negli alimenti di origine animale e Idrocarburi policiclici aromatici). Il Ministero della Salute ha inoltre designato il Dipartimento SPVSA quale sede dei Laboratori di Riferimento per il Botulismo, la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di prioni, le indagini per la diagnostica e la tipizzazione dei Norovirus in caso di episodi epidemici.

Il Dipartimento SPVSA è inoltre punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point*) nazionale con l'EFSA.

Il Dipartimento SPVSA svolge attività di ricerca nell'ambito della sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione. L'attività istituzionale del Dipartimento SPVSA è rivolta alla valutazione e contenimento dei rischi legati agli alimenti e al miglioramento dello stato di salute della popolazione attraverso una corretta alimentazione.

In tali ambiti, il Dipartimento svolge i seguenti compiti e funzioni:

- realizza e coordina studi su: lo sviluppo di strumenti e strategie di controllo delle zoonosi e delle patologie a trasmissione alimentare; la valutazione del rischio associato alla produzione primaria, alla trasformazione, alla distribuzione e al consumo di alimenti relativamente a pericoli di natura chimica e biologica; i rapporti tra nutrienti, dieta, invecchiamento e insorgenza di patologie ad elevato rischio nutrizionale;
- fornisce pareri e assistenza tecnico-scientifica, anche nella elaborazione delle normative nazionali e europee, l'attuazione di programmi finalizzati all'identificazione dei rischi emergenti, la gestione delle emergenze, in collaborazione con Enti Internazionali (WHO, FAO, Codex Alimentarius, OECD), la CE, il Ministero della Salute e le strutture dell'SSN;
- fornisce consulenza e supporto analitico all'Autorità Giudiziaria e al Nucleo Carabinieri per la tutela della salute;
- produce, raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli IZS;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e dei rapporti rischio-beneficio;
- partecipa alla valutazione dei prodotti immunologici veterinari;
- effettua l'analisi critica del Piano Integrato Annuale dei controlli sugli alimenti e programmazione del Multi Annual National Control Program (MANCP);

Rapporti ISTISAN 16/17

- partecipa al coordinamento del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, in collaborazione con il Dipartimento MIPI;
- partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della CE per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti;
- esegue revisioni di analisi, ripetizioni di analisi, analisi di consulenza per l'SSN, su richiesta della magistratura e di altri Enti pubblici;
- esercita attività ispettiva presso allevamenti, aziende alimentari, laboratori pubblici e privati coinvolti nel controllo ufficiale e nell'autocontrollo dei prodotti alimentari o che eseguono studi per prove non cliniche volte a valutare gli effetti sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente dei prodotti chimici;
- realizza programmi specifici di sorveglianza e monitoraggio sui livelli di additivi e contaminanti chimici e microbiologici;
- è sede del Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica;
- partecipa alle attività dell'EMA e della Farmacopea Europea per ciò che attiene ai farmaci ad uso veterinario;
- partecipa alle attività delle Commissioni nazionali e comunitarie per la definizione delle normative, per stabilire i parametri di valutazione della qualità igienico-nutrizionale e sicurezza alimentare e per definire i metodi di analisi da utilizzare nel controllo ufficiale degli alimenti;
- svolge attività di formazione rivolta a operatori dell'SSN, anche in ottemperanza a quanto previsto dal DL.vo 267/1993, art. 2,i e DPR 70/2001, art. 2,1.

Resoconto attività 2015

Nel corso dell'anno 2014, il Dipartimento SPVSA ha svolto attività di ricerca, controllo, consulenza, intervento e formazione nei seguenti settori:

Sanità pubblica veterinaria

Sono state condotte ricerche sulla patogenesi, la risposta immunitaria, i meccanismi di trasmissione, i determinanti di patogenicità e l'epidemiologia di infezioni batteriche (brucellosi, tubercolosi, salmonellosi, clostridiosi, listeriosi), virali (influenza aviaria e suina) e da prioni (BSE, scrapie) a carattere zoonotico. Sono proseguiti gli studi di caratterizzazione di patogeni batterici trasmessi da alimenti quali *E. coli* VTEC e salmonella. Nell'ambito delle zoonosi virali, sono proseguite le attività di tipizzazione di Norovirus, rotavirus, epatite E ai fini della sorveglianza molecolare e della definizione del loro potenziale zoonotico. È stata svolta attività di sviluppo di metodologie diagnostiche e profilattiche innovative per il controllo di agenti zoonotici. Sono inoltre proseguite le attività dei laboratori europeo (EU-RL) e nazionale di riferimento per *E. coli* e del Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali.

Le attività di controllo e consulenza hanno riguardato la diagnosi, la caratterizzazione e la valutazione del rischio per l'uomo di agenti infettivi degli animali, i farmaci veterinari, con particolare riferimento ai presidi immunologici.

Nel corso del 2014, è stata condotta una intensa attività di studio e di supporto all'SSN in diversi focolai di malattie a trasmissione alimentare quali salmonella, *E. coli* VTEC ed epatite. In quest'ultimo caso, in particolare, il Dipartimento ha contribuito, attraverso la partecipazione al gruppo di lavoro istituito dalla Presidenza dell'ISS e alla *task force* voluta dal Ministero della Salute, allo sviluppo dei metodi diagnostici, agli studi epidemiologici, all'identificazione delle

Rapporti ISTISAN 16/17

cause dell'epidemia nei frutti di bosco e, attualmente, in collaborazione con l'EFSA, alle analisi di trace-back per definire l'origine degli alimenti contaminati.

Sicurezza degli alimenti

Sono state condotte ricerche mirate alla sicurezza chimica e microbiologica degli alimenti. In particolare, sono stati condotti studi volti a valutare l'esposizione alle micotossine e sviluppati metodi di analisi per i residui di farmaci, additivi e contaminanti, nonché di OGM e micotossine negli alimenti. Nell'ambito della contaminazione microbiologica e dell'igiene degli alimenti, sono stati sviluppati strumenti diagnostici e realizzati studi di caratterizzazione di agenti batterici e virali (salmonella, vibroni, clostridi neurotossigeni, virus enterici).

Nel campo della tossicologia alimentare e veterinaria sono stati condotti studi mirati allo sviluppo e applicazione di metodi bioanalitici e molecolari, la caratterizzazione di potenziali biomarcatori di esposizione, risposta e suscettibilità, sulla tossicologia dei nanomateriali e sulla valutazione rischio-beneficio in campo alimentare.

L'attività di consulenza e controllo ha incluso la partecipazione ad attività regolatorie a livello nazionale e internazionale.

Nel campo della informazione e formazione, è stata svolta intensa attività formativa sugli strumenti previsti dai regolamenti del "Pacchetto Igiene".

Sono proseguite le attività del EU-RL per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale, degli LNR per la qualità e sicurezza del latte, per la contaminazioni virali dei molluschi, per le micotossine, per i metalli, per i residui e per gli idrocarburi policiclici aromatici, per il botulismo.

Patologie nutrizionali

Sono state realizzate ricerche mirate all'identificazione dei meccanismi tossici della gliadina nella malattia celiaca, all'identificazione di peptidi protettivi presenti nei cereali e all'analisi dei fattori ambientali di rischio.

Si è studiato il rapporto fra dieta e insorgenza/prevenzione di patologie cronico-degenerative legate ad obesità, come diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari, dimostrando: i) il ruolo di lipidi ossidati nello sviluppo di insulino-resistenza e nella degenerazione della placca aterosclerotica; e ii) il ruolo antagonista dei polifenoli, suggerendo un loro possibile uso preventivo/terapeutico.

Sistema di Gestione della Qualità (SGQ)

È stato confermato l'accreditamento secondo norma UNI EN ISO 17025, anche per scopo flessibile. Inoltre è stato ulteriormente incrementato il numero delle prove accreditate. È proseguito in collaborazione con il SIDBAE il processo di informatizzazione e di miglioramento degli applicativi attualmente in uso. Sono stati organizzati corsi di formazione interni per l'aggiornamento del personale inserito nel Sistema di Gestione della Qualità (SGQ). Al fine di migliorare l'efficienza e l'efficacia dell'SGQ, è stato avviato un importante processo di riorganizzazione dell'SGQ che in futuro non sarà più basato sui Reparti, ma su due aree, microbiologia/biologia molecolare e chimica.

Descrizione dei Reparti

Reparto Alimentazione

Il Reparto svolge attività di ricerca e consulenza sugli effetti di componenti della dieta nella patogenesi, prevenzione e cura di patologie con fattore di rischio dietetico-nutrizionale quali

Rapporti ISTISAN 16/17

obesità, diabete di tipo II, arteriosclerosi e patologie enteriche non infettive, cancro, correlate ad infiammazione e stress ossidativo.

In questo ambito l'attività di ricerca è volta alla:

- identificazione di meccanismi biomolecolari attraverso i quali componenti della dieta interferiscono con il metabolismo a livello sistemico, tissutale e cellulare;
- individuazione di componenti funzionali degli alimenti di origine vegetale, in particolare polifenoli, capaci di un'azione benefica sulla salute con l'obiettivo di identificarne il meccanismo d'azione, la dose minima efficace e la biodisponibilità;
- valutazione di efficacia e rischio/beneficio nutrizionale di alimenti arricchiti, funzionali e *novel food*.

Inoltre il Reparto si occupa di educazione alimentare e promozione di stili di vita corretti finalizzati alla salvaguardia della salute, rivolti sia alla popolazione generale che a popolazione specifiche a rischio obesità. Svolge attività di formazione per gli operatori dell'SSN al fine di prevenire l'obesità e i disturbi del comportamento alimentare ad essa associati (*bulimia nervosa, binge eating disorder*).

Attività di ricerca

Il Reparto ha studiato, e continuerà a studiare, i rapporti tra componenti della dieta e malattie cronico-degenerative; in particolare, la relazione esistente fra intake dietetico, composizione in acidi grassi del tessuto adiposo viscerale e condizioni patologiche, come obesità e cancro del colon, caratterizzate da uno stato infiammatorio cronico (progetto AIRC 2014-2016). Inoltre nell'ambito di consorzi europei, il Reparto ha contribuito all'acquisizione di dati nutrigenetici per correlare componenti della dieta con l'espressione genica, le modifiche epigenetiche e l'espressione fenotipica.

Nell'ambito della prevenzione delle malattie nutrizionali e della promozione della salute, il Reparto si è impegnato, e continuerà ad impegnarsi, nella definizione e collaudo di nuovi protocolli didattico/sperimentali di educazione alimentare per alunni di scuola primaria e secondaria di primo grado, su tutto il territorio nazionale (Sperimentare Salute su piattaforma MaestraNatura Convenzioni ISS/MaestraNaturasrl; ISS/Ministero della Salute) misurandone l'efficacia sulle conoscenze e sull'adozione di stili di vita adeguati anche attraverso il coinvolgimento delle famiglie.

Reparto Alimentazione, nutrizione e salute

Il Reparto svolge attività di ricerca e consulenza nella prevenzione e controllo delle patologie degenerative 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.

L'attività del 2015 è stata dedicata alla produzione della documentazione necessaria all'avvio del progetto di ricerca finalizzata 2011/12 dal titolo *Ethyl-Eicosapentaenoic Acid added to Interferon β therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized phase II clinical trial*. In particolare sono stati stilati il protocollo sperimentale, la cartella clinica e il dossier per lo sperimentatore; alla conclusione degli esperimenti relativi allo studio dell'effetto della sigaretta tradizionale e di quella elettronica su cellule immunitarie di ratto (manoscritto in preparazione) e quelli in collaborazione con il Reparto Geno-proteomica infettivologica per la caratterizzazione lipidica dei microdomains di eritrociti di topi infettati con *Plasmodium berghei*