

- Sviluppo e convalida di metodi di screening per l'analisi di farmaci potenzialmente contraffatti e loro applicazione all'analisi di campioni sospetti.
- Studio di problematiche complesse relative alla similarità ed eventualmente alla bioequivalenza di farmaci generici/equivalenti.
- Studio delle caratteristiche strutturali di farmaci peptidici e della loro influenza sull'efficacia e sicurezza del farmaco.
- Studio delle proprietà di stato solido dei farmaci di uso consolidato.
- Messa a punto e applicazione di tecniche di risonanza magnetica nucleare in ambito chimico e farmacologico.
- Revisione critica delle linee guida e della letteratura inerenti alla stima dell'incertezza di misura, accompagnata da studi pratici volti a determinare la trasferibilità delle metodiche esistenti all'attività istituzionale di controllo del Dipartimento del Farmaco.

Attività di valutazione e di controllo

- Attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacovigilanza.
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla contraffazione farmaceutica.
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità dei medicinali e alle reazioni avverse.
- Coordinamento delle attività di controllo connesse alla rete europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali relativamente ai farmaci chimici per uso umano (OMCL-EDQM).
- Attività di valutazione dei dossier registrativi di Procedure Europee Centralizzate e stesura dell'Assessment Report per l'immissione in commercio di un farmaco.
- Attività di valutazione dei dossier registrativi di Procedure Europee per l'immissione in commercio di un farmaco (Procedure Decentrate e di Mutuo Riconoscimento) e delle richieste di variazione di Tipo II dei dossier registrativi.
- Attività di valutazione della parte chimico-farmaceutica dei dossier per l'autorizzazione alla sperimentazione clinica (Comma C).
- Attività di valutazione della parte chimico-farmaceutica di dossier registrativi di procedure nazionali per l'immissione in commercio di Radiofarmaci.
- Espressione di pareri su linee guida EMA nuove o in revisione.
- Partecipazione ai lavori di organismi internazionali e nazionali e Commissioni: OMCL network; Commissione Consultiva del Farmaco Veterinario; Gruppo tecnico di lavoro ai sensi dell'art. 7 DM 15 luglio 2004; Gruppo di lavoro nazionale sui farmaci contraffatti (IMPACT Italia) istituito con determinazioni AIFA del 4 aprile 2007 e del 30 aprile 2008 e collaborazione con organismi internazionali (WHO, CoE, EDQM); Gruppo di Lavoro Radiofarmaci dell'AIFA; Tavolo di lavoro con le Istituzioni pubbliche (D.G. per la lotta alla contraffazione – UIBM, Ministero dello Sviluppo Economico).

Reparto Ricerca per la salute del bambino

Il Reparto si occupa di:

- studi sui meccanismi patogenetici delle malattie nell'età evolutiva.
- Caratterizzazione di malattie ad elevato impatto sociale quali malattie del sistema nervoso centrale, malattie infiammatorie e degenerative, malattie oncologiche, al fine di sviluppare: i) conoscenze trasferibili all'applicazione medica; ii) metodologie diagnostiche innovative; iii) strategie terapeutiche per il trattamento di malattie dell'età evolutiva.
- Identificazione di nuovi sistemi ligando/reettore coinvolti nel controllo del dolore/infiammazione, in malattie del Sistema Nervoso Centrale (epilessia, disturbi

psichiatrici) e in patologie degenerative dell'età pediatrica. Definire nuove metodologie per le sperimentazioni cliniche in età evolutiva.

- Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di farmaci utilizzati come *off-label* in età evolutiva finalizzata all'ottimizzazione dei dosaggi e delle indicazioni terapeutiche. Studi di confronto con farmaci generici in modelli sperimentali di malattie dell'età evolutiva.

Attività di ricerca

- Valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci ad uso pediatrico.
- Identificare nuove strategie per la diagnosi e la terapia di malattie del bambino.
- Identificare nuovi approcci alla terapia del dolore in età pediatrica.
- Farmacologia dei disturbi dell'umore.
- Farmacologia dei disturbi cognitivi e del comportamento.
- Neurofisiologia cerebrale e plasticità sinaptica.
- Ricerca e sviluppo di terapie oncologiche in pediatria.

Attività istituzionali e di controllo

- Analisi del rapporto rischio/beneficio in farmacologia.
- Linee guida per registrazioni multistato.
- Assessment reports.
- Comma C.
- Autorizzazioni per la sperimentazione animale.
- Studio di effetti avversi di farmaci.

Reparto Sostanze naturali, medicine tradizionali

Missione

- Studio e identificazione strutturale di sostanze naturali di origine vegetale, in particolare di metaboliti secondari da piante utilizzate nelle medicine tradizionali, per trovare una rispondenza tra i principi attivi isolati e il “tradizionale uso medicinale” e per lo sviluppo di nuovi farmaci.
- Studio dei fondamenti e delle metodiche in uso nelle medicine tradizionali.
- Caratterizzazione chimica quali-quantitativa dei componenti noti e non-noti delle droghe vegetali per delineare una “impronta digitale” (*fingerprint*) della specie botanica allo studio in relazione a prodotti a base di erbe presenti sul mercato.
- Studio e applicazione dei principi delle medicine tradizionali nello sviluppo di terapie personalizzate.
- Definizione dei meccanismi molecolari e cellulari di prodotti naturali di origine microbica, in particolare tossine batteriche, allo scopo di individuare potenziali nuovi farmaci per patologie legate a processi neurodegenerativi e al cancro.

Attività di ricerca

- Identificazione, caratterizzazione e valutazione bio-farmacologica di sostanze naturali da piante utilizzate nella medicina tradizionale dei Paesi in via di sviluppo.
- Studi quali-quantitativi di sostanze naturali vegetali per l'identificazione e controllo di qualità delle droghe vegetali e loro preparati monocomponenti e di erbe e piante aromatiche in alcune preparazioni tradizionali italiane.
- Acquisizione d'informazioni su efficacia, sicurezza e controindicazioni dei prodotti delle diverse medicine tradizionali.
- Studio dei meccanismi molecolari e cellulari utilizzati da tossine batteriche.
- Sviluppo di modelli cellulari per l'analisi morfologica e molecolare degli effetti di sostanze naturali vegetali e di tossine batteriche con possibile attività farmacologica.

- Esportazione su cellule primarie derivate da animali da esperimento, dei risultati ottenuti *in vitro*.

Attività istituzionale e di controllo

- Valutazione e controllo di prodotti medicinali a base di droghe vegetali e sostanze naturali secondo le normative vigenti.
- Attività di consulenza per il Ministero della Salute e per le Autorità Giudiziarie in merito a sostanze naturali in preparazioni erboristiche e medicinali.
- Valutazione di dossier registrativi dei farmaci relativamente alla parte chimico-farmaceutica e dei farmaci vegetali tradizionali relativamente anche alla parte farmaco-tossicologica in ambito nazionale e europeo.
- Partecipazione a commissioni e tavoli tecnici per la valutazione di prodotti medicinali a base di sostanze naturali.
- Attività di comunicazione scientifica nel campo delle medicine tradizionali, indirizzata ai consumatori e agli operatori del settore.

Reparto Valutazione pre-clinica dei farmaci e sperimentazioni cliniche di fase I

Missione

- Studiare e valutare la sicurezza dei farmaci.
- Contribuire alla diffusione di conoscenze sull'uso corretto dei prodotti medicinali.
- Coordinare l'attività di consulenza scientifica del Dipartimento del Farmaco, relativa alla valutazione non clinica dei farmaci.

Attività di ricerca

- Studio di nuovi modelli sperimentali per implementare la predittività del rischio tossicologico durante le diverse fasi di sviluppo di un farmaco e del suo processo di valutazione.
- Studio dei meccanismi di effetto/tossicità in modelli sperimentali non clinici, tramite indagini sul sistema enzimatico di biotrasformazione metabolica.
- Studio delle cinetiche di inibizione enzimatica di sostanze naturali di origine vegetale anticolinesterasiche.

Attività istituzionali e di controllo

- Fase I
 - Segreteria scientifica e amministrativa della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione Clinica di Fase I (DPR 439/2001, D.L.vi 211/2003 e 200/2007).
 - Audizioni pre-submission.
 - Docenza a corsi e master in discipline regolatorie e formazione e aggiornamento esperti ISS.
 - Coordinamento dell'attività relativa alla Banca Dati per il monitoraggio dei pazienti trattati in Italia con prodotti per terapia genica e cellulare somatica (DM del 2 marzo 2004).
 - Coordinamento dell'attività relativa al Sito web sulla Sperimentazione Clinica di Fase I e delle interazioni con il sito dell'Osservatorio Nazionale della Sperimentazione Clinica dei medicinali.

Attività ispettive

- Ispezioni GMP di radio farmaci (DL.vo 219/2006 art. 53. comma 12).
- Ispezioni GLP e coordinamento della certificazione dei centri sul territorio nazionale (DL 50/2007).

Attività di valutazione/controllo

- Valutazione del modulo IV (Non Clinica) del *Common Technical Document* (CTD) di prodotti medicinali nell'ambito della registrazione europea dei farmaci (EMA).
- Valutazione del modulo IV (Non Clinica) di prodotti in registrazione nazionale per l'immissione in commercio (AIC) inclusi eventualmente quelli di natura vegetale (AIN).
- Stesura dei rapporti di valutazione per sperimentazioni cliniche di fase I (DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e DL.vo 200/2007).
- Partecipazione ai lavori dei gruppi tecnici dell'EMA (*Safety Working Party*, SWP) dell'*Organisation for Economic Co-Operation and Development Test Guideline Program* (OECD) e del Centro Europeo per la Convalida dei Metodi Alternativi (ECVAM).
- Programma ISS Alleanza contro il cancro, sviluppo di documenti *Consensus*, di linee guida e documenti divulgativi sugli aspetti regolatori relativi a studi clinici di Fase I -*First-in-Man*.
- Pareri su richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale (DL.vo n. 116/1992).
- Pareri in merito agli aspetti farmaco-tossicologici e alla classificazione di campioni di derivazione vegetale in ambito nazionale (per il Ministero della Salute e per le Autorità giudiziarie) e internazionale (EMA).
- Attività di Controllo sperimentale, secondo procedure di qualità, delle reazioni avverse ai farmaci e della tossicità di preparazioni che hanno provocato effetti tossici di incerta eziologia.

DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE E IMMUNOMEDIATE

Il Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate (MIPI) ha la missione di combattere le malattie infettive e parassitarie da qualunque agente provocate, sia naturalmente che intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario. A tal fine, il Dipartimento è organizzato in 12 Reparti, unità progettuali, Servizi e Segreterie, che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, finanziate dall'ISS stesso ma soprattutto da Istituzioni extra-murali, sono messi a disposizione delle diverse Istituzioni, dal Ministero della Salute alle altre Autorità Sanitarie nazionali e internazionali. Il MIPI si adopera affinché la lotta alle malattie infettive e parassitarie (ivi comprese le malattie tropicali neglette e della povertà), alle allergie e ai fenomeni autoimmunitari sia sempre più qualificata dal punto di vista scientifico e impostata sui rigorosi criteri della *evidence-based medicine*, alla luce dei più recenti progressi nella ricerca biomedica. Integrali e consequenziali alle attività di ricerca sono le attività di controllo, diagnosi, consulenza e pareri, nonché le attività di sorveglianza e conferma diagnostica. A tal proposito è opportuno sottolineare che all'interno del MIPI si trovano diversi Centri di Riferimento nazionali, sopranazionali e internazionali (in particolare della WHO e dell'ECDC) per la lotta alle malattie infettive. Il Dipartimento elabora e partecipa con i propri ricercatori e tecnici a Programmi di ricerca nazionali e internazionali, nonché a Commissioni di lavoro, per lo più nell'ambito del Ministero della Salute e di organismi di sanità pubblica internazionali. Il Dipartimento esegue formazione interna e esterna per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private. Il MIPI pubblica i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali qualificate e mette a disposizione di partner pubblici e privati quei prodotti o tecnologie brevettate che conseguono a tali risultati. In anni recenti il MIPI è stato particolarmente impegnato nell'identificazione di focolai epidemici causati da infezioni emergenti e riemergenti, contribuendo al controllo degli stessi. In particolare, si ricordano gli studi e gli interventi attuati nel settore delle infezioni in terapia intensiva, nell'epidemia comunitaria sostenuta da virus Chikungunya, e nel corso della recente ondata pandemica sostenuta dal virus dell'influenza A/H1N1 variante suina, nonché sul virus West Nile.

Resoconto attività 2013

Nel 2013, sono proseguite tutte le attività di ricerca e di controllo già programmate dai vari reparti del MIPI, nonché dai Centri di riferimento diagnostico e dalle reti di sorveglianza microbiologica:

Attività di sorveglianza e controllo nell'ambito di interventi di sanità pubblica

Nel corso del 2013 si è fatto fronte ad emergenze relative a focolai epidemici causati da virus esotici (es. il virus *West Nile*), che hanno richiesto attività di tipo diagnostico e di controllo, nonché la messa a punto di reti di sorveglianza eziologica ed entomologica. Durante il 2013 sono andate rafforzandosi le attività di sorveglianza nei confronti di una serie di infezioni virali, batteriche e protozoarie. A questo proposito, è da sottolineare come il MIPI abbia occupato un posto di particolare rilievo nel contrasto alle epidemie dovute a malattie infettive emergenti e riemergenti. In particolare, le attività dipartimentali includono l'esecuzione di test di conferma

diagnostica, il coordinamento dei laboratori regionali, il monitoraggio delle resistenze ai farmaci antimicrobici e delle mutazioni di significato clinico o epidemiologico, nonché la partecipazione alle decisioni di sanità pubblica nell'ambito dell'unità di crisi del Ministero della Salute.

Attività di ricerca di base e traslazionale

Durante il 2013 sono proseguiti gli studi e le ricerche sul fenomeno della virulenza batterica, virale e parassitaria; i risultati di queste ricerche possono contribuire sia al controllo delle malattie infettive umane, che alla loro diagnosi e terapia. Lo stesso dicasi per le ricerche sull'immunità antimicrobica, i vaccini e gli adiuvanti vaccinali, nonché sui fenomeni della disregolazione della risposta immunitaria.

Tra i progetti maggiormente innovativi occorre menzionare quelli relativi a studi sul plasmodio della malaria, finanziati dalla *Gates Foundation*, progetti sui farmaci antivirali, progetti relativi all'identificazione di fattori di resistenza agli antibiotici e ricerca su vaccini (es. vaccino anti-influenzale universale e adiuvanti vaccinali) per i quali è in corso un progetto finanziato dalla *Gates Foundation*.

Attività internazionali e relative alle fasce di popolazione 'deboli'

Sempre nel corso dell'ultimo anno, sono stati eseguiti interventi e studi in Paesi in via di sviluppo, in particolare nell'area sub-Sahariana, e sono state mantenute numerose relazioni e rapporti di ricerca e consulenza con questi e altri Paesi poveri di risorse. In particolare, esiste un'attività di supporto all'MRI di Alessandria, Egitto, con il quale è in corso un progetto operativo finanziato con la riduzione del debito nei confronti del nostro Paese che prevede la messa in funzione di un laboratorio BSL-3. Inoltre, sono proseguite le attività nei Paesi balcanici ed è stato stipulato un accordo con l'Istituto Nazionale di Epidemiologia di Mosca.

Sulla politica sanitaria per i migranti, l'U.O. Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione nell'ambito delle Malattie Infettive ha svolto un'intensa attività di ricerca principalmente attraverso l'*Italian National Focal Point Infectious Diseases and Migrant*.

Altre attività di ricerca e istituzionali

È continuata l'attività di ricerca sui Progetti speciali e sono stati ottenuti successi nelle applications per i nuovi Progetti Europei del VII Programma Quadro. A tale proposito il MIPI coordina un progetto EFSA e uno europeo FP7 sull'echinococcosi. Altri progetti a carattere nazionale sono stati finanziati dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Università e della Ricerca (MIUR). Spiccano in questo contesto le attività di ricerca e sorveglianza virologica e batteriologica finanziate dal Centro di Controllo delle Malattie presso il Ministero della Salute. In particolare, le attività finanziate riguardano le grandi reti (es. "Influnet", "Arbonet", "Enternet", ecc.) e una serie di attività di sorveglianza (es. meningiti e altre malattie batteriche invasive, malattie infettive da importazione, ecc.) attraverso le quali il MIPI coordina i laboratori regionali, al fine di migliorare la qualità diagnostica e le attività di sorveglianza microbiologica.

Sono stati inoltre mantenuti costanti e serrati i rapporti con le Autorità Sanitarie e di Controllo Internazionali, in particolare con la WHO e l'ECDC. È proseguita infine l'attività di formazione esterna e interna, nonché l'organizzazione di Corsi e Convegni.

Nel complesso, pur nei limiti determinati dalle risorse finanziarie e dalle problematiche strutturali, il MIPI ha mostrato un'enorme capacità scientifica e di intervento, con risultati pienamente apprezzabili ai fini della tutela della salute pubblica e dell'avanzamento delle conoscenze nel settore delle malattie infettive.

Attività dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF)

L'UO RCF, costituitasi nell'ottobre dell'anno 2011 (già denominata Telefono Verde AIDS dal 1987), integra l'attività di *counselling* telefonico sull'infezione da HIV/AIDS e sulle IST,

con l'attività di ricerca scientifica in campo psico-socio-comportamentale. Significative sono anche le attività di formazione *intra* ed *extra* murale, di consulenza scientifica e di coordinamento di Reti nazionali.

Nell'anno 2013, le diverse attività dell'UO RCF sono state finalizzate a:

- Integrare l'approccio psico-sociale con quello biomedico al fine di cogliere i bisogni di salute della popolazione e fornire risposte adeguate in merito alle malattie infettive. In quest'area si collocano alcuni progetti di ricerca promossi e finanziati dal Ministero della Salute tra i quali:
 - applicazione del Modello Operativo per favorire interventi di prevenzione dell'infezione da HIV e della Tuberculosis in fasce di popolazioni migranti;
 - studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili;
 - PPC 2 LEARNING – Progetto per la creazione di un coordinamento nazionale sulla riduzione dei rischi e dei danni per la prevenzione delle patologie correlate all'uso di sostanza stupefacenti.
- Trasformare i risultati di studi e ricerche sulle malattie infettive, con particolare riferimento all'infezione da HIV e alle IST, in messaggi efficaci in grado di attivare nelle persone comportamenti e stili di vita funzionali alla promozione della salute e al miglioramento della qualità di vita. Infatti, a dicembre 2013, è stato attivato il Sito Web 2.0 “uniticontrolaids” mirato a soddisfare il bisogno di salute del cittadino e, al contempo, motivare più persone possibili ad assumere comportamenti responsabili. Uniti contro l'AIDS rappresenta un modello sperimentale di comunicazione istituzionale e, contemporaneamente, non convenzionale in Rete: un Sito dai contenuti scientifici corretti sempre validati da ricercatori esperti.
- Erogare un'informazione scientifica e personalizzata sull'infezione da HIV e su altre IST, tenendo conto della complessità delle variabili psicologiche, sociali e culturali dei singoli individui. In tale ambito si colloca il Servizio Nazionale Telefono Verde AIDS e IST – 800 861061, che nel 2013 ha ricevuto 17.580 telefonate, rispondendo a 56.713 quesiti.
- Promuovere e divulgare conoscenze e competenze su tematiche inerenti le malattie infettive e gli aspetti comunicativo-relazionali ad esse collegati (modelli operativi e i procedure efficaci). Ciò attraverso percorsi formativi *intra* ed *extra* murali rivolti ad operatori dell'SSN, di Organizzazioni non Governative (ONG), di Associazioni di Volontariato (AV) e di Comunità di Stranieri presenti in Italia (CS).
- In quest'area è stata predisposta, stampata e divulgata la Guida “L'accesso alle cure della persona straniera: indicazioni operative” affinché coloro i quali siano, direttamente o indirettamente, coinvolti nel processo di cura conoscano gli elementi fondamentali che in Italia garantiscono a tutti gli individui il diritto alla salute.

Infine, nel 2013 l'UO RCF, ha proseguito l'attività di coordinamento di due Reti nazionali:

- *Italian National Focal Point Infectious Diseases and Migrant*, network di esperti di istituzioni pubbliche, ONG, associazioni di volontariato, mediatori linguistico-culturali e rappresentanti di comunità di stranieri presenti sul territorio nazionale, che si occupano, dal 1996, del fenomeno migratorio e delle esigenze di salute ad esso collegate
- ReTe AIDS, che coinvolge 19 Servizi di HIV/AIDS/IST *counselling* telefonico presenti in Italia impegnati in interventi di prevenzione dell'HIV.

Descrizione dei Reparti

Reparto Epatiti virali

Attività di ricerca

Il Reparto ha svolto nel 2013 attività di ricerca nell'ambito della diagnosi, caratterizzazione molecolare, epidemiologia e patogenesi delle infezioni da Virus dell'Epatite.

La caratterizzazione biologica e molecolare dei differenti agenti virali è stata effettuata nell'ambito di specifiche indagini, sia su scala nazionale sia, in collaborazione, in Paesi in via di sviluppo.

In particolare le ricerche sono state inserite nell'ambito delle seguenti linee:

- Epidemiologia molecolare delle infezioni da virus dell'epatite: circolazione di genotipi di HCV, HBV ed HAV nei Paesi del Mediterraneo e in popolazioni di migranti.
- Sorveglianza e diagnosi dell'epatite E in Italia: malattia emergente nei Paesi industrializzati.
- Profili di microRNA (miR) nelle infezioni da virus dell'epatite: analisi nel linfoma da HBV ed HCV e applicazione nella diagnostica avanzata.
- Profili di microRNA (miR) nel siero e potenziali applicazioni diagnostiche e patogenetiche nell'epatite B occulta e nelle infezioni da differenti genotipi di HBV.
- MicroRNA e virus dell'epatite C: resistenza alla terapia con IFN e identificazione di nuovi bersagli terapeutici.
- Esosomi: applicazioni nell'immunoterapia dell'epatite C e nella diagnostica avanzata delle epatiti virali.
- Diagnosi delle epatiti virali: valutazione della accuratezza dei test rapidi.

Attività istituzionali

Le attività istituzionali svolte nel Reparto sono relative a:

- Determinazioni diagnostiche particolari richieste da strutture dell'SSN (particolarmente diagnosi di infezioni acute da HCV, HAV e HEV).
- Controllo Post-Marketing dei vaccini anti-epatite A e anti-epatite B afferente al programma di controllo annuale della composizione dei medicinali; DL.vo44/1977 (Accordo di collaborazione MIPI-CRIVIB 2009).
- Controllo e certificazione dei dispositivi Medico-Diagnostici *in vitro* in base alla Direttiva 98/79/CE, al DL.vo 332/2000 n. 332 e alle CTS 2009/565/EC del 3/2/2009.
- Pareri.
- Studi collaborativi.
- Studi nazionali di valutazione esterna di qualità.
- Partecipazione a commissioni/gruppi di lavoro in qualità di esperti.

Le attività istituzionali sono di seguito documentate:

- Determinazioni diagnostiche particolari richieste da strutture dell'SSN.
 - Rilevamento di IgM-anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dalla ASL Latina Ospedale S. Maria Goretti UOC Malattie Infettive, Certificato N. EPA/100 del 07/03/2013, allegato alla lettera 006830/MIPI-DIA1.
 - Rilevamento di IgM-anti-HEV, su campione di siero umano inviato da Azienda ospedaliera Santa Maria della Misericordia, Malattie Infettive, Perugia. Certificato N. EPA/101 del 19/04/2013, allegato alla lettera 0013815/MIPI-DIA1.
 - Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA su campione di siero umano inviato da Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia, Gastroenterologia, Perugia. Certificato N. EPA/102 del 21/06/2013, allegato alla lettera 0023449/MIPI-DIA1.

- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Ospedale di Bolzano, Lab. Microbiologia e Virologia. Certificato N. EPA/103 del 18/07/2013, allegato alla lettera 0026884/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Ospedale di Bolzano, Lab. Microbiologia e Virologia. Certificato N. EPA/104 del 18/07/2013, allegato alla lettera 0026885/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Ospedale di Bolzano, Lab. Microbiologia e Virologia. Certificato N. EPA/105 del 18/07/2013, allegato alla lettera 0027362/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Policlinico Umberto I, Medicina Interna, Roma. Certificato N. EPA/106 del 01/08/2013, allegato alla lettera 0030216/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da P.O. Spirito Santo, U.O. Microbiologia e Virologia, Pescara. Certificato N. EPA/107 del 03/09/2013, allegato alla lettera 0031310/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA su campione di siero umano inviato da Ospedale Maggiore della Carità, Medicina Interna I, Novara. Certificato N. EPA/108 del 22/11/2013, allegato alla lettera 0043613/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA su campione di siero umano inviato da Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia, Ematologia Day Hospital, Perugia. Certificato N. EPA/109 del 12/12/2013, allegato alla lettera 0046869/MIPI-DIA1.
- Controllo Post-Marketing dei vaccini anti-epatite A e anti-epatite B afferente al programma di controllo annuale della composizione dei medicinali; DL.vo 44/1977:
 - Analisi (saggio di *potency* in topo) del vaccino anti-Epatite A + B Twinrix Adulti lotto AHABB203BC Sc. 08/2012, GlaxoSmithKline, Certificato di Sorveglianza Post-marketing n. 04/11-V/PM del 25/02/2013.
- Controllo e certificazione dei dispositivi medico-diagnostici *in vitro* in base alla Direttiva 98/79/CE e al DL.vo 332/2000 e alle CTS 2009/565/EC del 3 febbraio 2009.
 - “Richiesta di valutazione di conformità ai requisiti previsti di dispositivo medico *in vitro*”. Mittente: NAS. Prot. n. 5197/MIPI.06 del 14/02/2013.
 - “Richiesta di valutazione di conformità ai requisiti previsti di dispositivo medico *in vitro*”. Mittente: NAS. Prot. n. 35019/MIPI.06 del 20/09/2013.
 - “ISS come Organismo Notificato per IVD”. Mittente: Medicalsystems. Prot. n. 6368/MIPI.ON.01 del 25/02/2013.
 - Richiesta certificazione CE-IVD”. Mittente: Genetyx Srl. Prot. n. 7185/MIPI.ON.01 del 04/03/2013.
 - “Richiesta certificazione IVD per strumento autodiagnostica”. Mittente: Evolve Srl. Prot. n. 8229/MIPI.ON.01 del 11/03/2013.
 - “Richiesta informazioni per marcatura CE IVD”. Mittente: Canox4drug Spa. Prot. n. 9207/MIPI.ON.01 del 18/03/2013.
 - “Comunicazione riguardo invio del Fascicolo Tecnico”. Mittente: Nurex Srl. Prot. n. 5201/MIPI.ON.01 del 14/03/2013.
 - “Certificazione del dispositivo medico IVD Rely-AMP HCV Rac 100”. Mittente: Nurex Srl. Prot. n. 5201/MIPI.ON.01 del 02/02/2011
 - “Informazioni certificazione CE-IVD, ditta Resnova”. Mittente: Resnova Srl. Prot. n. 14210/MIPI.ON.01 del 18/04/2013.
 - “Dispositivo di diagnosi *in vitro* di tipo autodiagnostico”. Mittente: ASI Srl. Prot. n. 16471/MIPI.ON.01 del 03/05/2013.

- “Informazioni sui contenuti della documentazione tecnica per un dispositivo IVD autodiagnostico secondo la procedura dell’allegato III punto 6 del DL.vo 332/2000”. Mittente: ASI Srl. Prot. n. 24302/MIPI.ON.01 del 21/06/2013
- “Richiesta marchio CE-IVD su etilometro AT 8900”. Mittente: Alcooltest Marketing Italia. Prot. N° 25813/MIPI.ON.01 del 03/07/2013.
- “Domanda di esame del progetto dei dispositivi per test autodiagnostici inoltrata ai sensi del DL.vo 332/2000. Dati identificativi del dispositivo: MINISAT (Test del potere antiossidante del cavo orale). Ditta Evolve Srl.”. Mittente: Evolve Srl. Prot. n. 29255/MIPI.ON.01 del 26/07/2013.
- “Specifiche tecniche comuni per HPV”. Mittente: DIAPATH Spa. Prot. n. 37739 del 11/10/2013.
- “Cotizacion CEE-AADEE”. Mittente: Quantum Ingenieria Aplicada”. Prot. n. 44100/MIPI.ON.01 del 19/11/2013.
- Pareri
 - Risultati di analisi di genotipizzazione virale su campioni di siero da casi di epatite A inviati da strutture dell’SSN, nell’ambito dell’attività svolta nel “Gruppo di Lavoro per indagini su focolai epidemici di epatite virale A” su designazione del Presidente ISS (PRE 309/13 del 04/06/2013):
 - o Prot. ISS 09/10/2013–0037751 (Prot. n. 36160/MIPI.06 del 30/09/2013): 7 campioni.
 - o Prot. ISS 09/10/2013–0037752 (Prot. n. 36930/MIPI.06 del 04/10/2013): 3 campioni.
 - o Prot. ISS 06/12/2013–0046818 (Prot. n. 44265/MIPI.06 del 19/11/2013): 19 campioni.
 - o Prot. ISS 17/12/2013–0048074 (Prot. n. 46985/MIPI.06 del 09/02/2013): 30 campioni.
 - Studi nazionali di valutazione esterna di qualità
 - “Confronto inter-laboratorio” Saggio NAT quantitativo HCV RNA, Studio MIPI-CRIVIB 01/13. Prot. n. 23085/MIPI. 06 del 13/06/2013. Campione n. 1164/13.
 - “Confronto inter-laboratorio” Saggio Immunometrico HBsAg quantitativo, Studio MIPI-CRIVIB 02/13. Prot. n. 23086/MIPI. 06 del 13/06/2013. Campione n. 1163/13.

Reparto Epidemiologia

Il Reparto si occupa di studi epidemiologici e sistemi di sorveglianza relativi alla diffusione e delle principali malattie infettive, con particolare riguardo alle malattie della povertà (HIV, tubercolosi, malaria), alle malattie sessualmente trasmesse, e alle malattie infettive emergenti e riemergenti (influenza e altre infezioni respiratorie acute, infezioni trasmesse da vettori). Le attività storiche del Reparto Epidemiologia comprendono inoltre il coordinamento *dell’Italian Seroconversion Study*, ovvero una coorte di individui per i quali è nota la data della sieroconversione, che permette di valutare la sopravvivenza delle persone sieropositive e l’effetto di popolazione dei trattamenti antiretrovirali. Gruppi afferenti al Reparto svolgono attività di ricerca sull’eradicazione dell’HIV e sul ruolo dei retrovirus endogeni nella genesi di malattie complesse. All’interno del Reparto è anche presente un’unità di bioinformatica, che si occupa prevalentemente di epidemiologia molecolare ed evoluzione microbica. Infine, è rilevante l’impegno internazionale, rappresentato da una serie di studi e interventi eseguiti in Paesi in via di sviluppo e finanziati dalla cooperazione allo sviluppo (MAE) o dalla comunità europea. Il Reparto comprende il Centro Operativo AIDS (COA), all’interno del quale vengono gestiti il Registro Nazionale dei casi di AIDS e il sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV.

Reparto Immunità antinfettiva

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi immunologici alla base della suscettibilità/protezione dalle malattie infettive, con particolare riguardo ai meccanismi di immunoevasione evoluti dai patogeni e all'identificazione e generazione di nuovi approcci per la prevenzione e la cura delle malattie infettive attraverso strumenti immunologici. Il Reparto studia la risposta immunitaria naturale e specifica in corso di infezioni microbiche con gli strumenti della ricerca di base e applicata. In particolare, viene studiata la risposta immunitaria nell'ambito di infezioni da *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), *Bordetella pertussis*, *Neisseria species*, *Clostridium tetani*, *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Chlamydia pneumoniae*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Epstein Barr virus*, HIV, HBV, HPV, *Influenza virus*, RSV, *Chikungunya virus*, HHV2 e *Coronavirus*. Inoltre vengono sviluppate strategie vaccinali preventive e terapeutiche in modelli preclinici, valutando approcci basati sull'utilizzo di diversi antigeni, *delivery system* e adiuvanti.

La ricerca è compito istituzionale del Reparto ed è strumentale al perseguimento del primo obiettivo di sanità pubblica che il Reparto si prefigge di ottenere: la conoscenza approfondita del rapporto ospite-parassita. Tale obiettivo rappresenta la base per una razionale ed efficace lotta alle malattie infettive con strumenti diagnostici, profilattici e terapeutici innovativi non basati sull'empirismo e caratterizzati dalla trasferibilità in tempi brevi dei risultati sull'assistenza.

In dettaglio le attività possono essere così riassunte:

- studio della regolazione ed espressione genica associata all'interazione tra sistema immunitario dell'ospite e agente infettivo;
- studio a livello molecolare e cellulare dei meccanismi immunopatogenetici delle malattie infettive;
- studio di strategie vaccinali per l'immunoprofilassi e immunoterapia delle malattie infettive;
- studio del ruolo risposta immunitaria antinfettiva nella patogenesi di malattie degenerative croniche, autoimmuni e allergiche.

Per il conseguimento degli obiettivi sopra elencati nel Reparto vengono messi a punto:

- vaccini, nuovi adiuvanti e sistemi di *delivery* di antigeni;
- test per la valutazione dell'immunogenicità dei vaccini nell'uomo e topo (mucosale e sistemica);
- piattaforme per la predizione dell'immunogenicità di nuovi candidati vaccinali;
- biomarcatori per la diagnosi e follow-up di malattie infettive;
- monitoraggio immunologico e molecolare di efficacia terapeutica e vaccinale nelle malattie infettive;
- nuovi target terapeutici mediante l'analisi dell'interazione ospite-parassita anche attraverso l'utilizzo di Omics.

Progetti

- FP7 European Project 2012-2013 “*Live vaccine Mtb candidates*”. L'obiettivo di questo studio è di valutare l'immunogenicità di nuovi ceppi vaccinali contro Mtb sviluppati all'interno del progetto NewTBVAC utilizzando come modello preclinico colture di cellule dendritiche (DC) primarie umane. Questo sistema contribuisce alla selezione di nuovi ceppi vaccinali in base alla loro capacità di evocare una corretta stimolazione delle DC implementando gli studi condotti nei diversi modelli animali.
- Ministero della Salute 2012-2014 “*Autophagy in the immune response against Mycobacterium tuberculosis: identification of novel rapamycin-regulated host targets to improve BCG vaccine immunogenicity*”. L'ipotesi centrale di questa proposta consiste nella dimostrazione che il blocco del flusso autofagico esercitato da Mtb rappresenta una fase critica attraverso la quale il batterio limita le funzioni immunologiche delle DC. A tale scopo sono

stati disegnati due obiettivi principali per comprendere da un lato come Mtb regoli il flusso autofagico e la produzione di citochine regolatorie in DC e dall'altro per decifrare attraverso l'analisi del translatoma gli effetti indotti dalla rapamicina in DC infettate al fine di migliorare la vaccinazione contro la TB e le strategie terapeutiche.

- FP 7 European Project 2011-2016 “Advanced Immunization Technologies (ADITEC) High Impact project”. Title: “Optimization of vaccine strategies by using a novel and safe delivery system in a prime-boost combination with adjuvanted protein”. Il progetto prevede lo sviluppo e la valutazione dell'efficacia di un nuovo sistema di veicolazione dell'antigene basato su un vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprimente l'antigene H56 (proteine di fusione di Mtb). In un modello preclinico, confronteremo protocolli di immunizzazione basati sull'uso di IDLV da solo o seguito da “boost” con proteina e adiuvante, analizzando la qualità e la persistenza della risposta immunitaria H56-specifica nei diversi distretti sistemici e mucosali.
- *National Italian program for AIDS research 2009-2013 “Mucosal vaccine against HIV-1: development of a novel mucosal route of immunization”* Nell'ambito del progetto abbiamo dimostrato che l'immunizzazione intramuscolare di IDLV induce una forte risposta immunologica cellulare anche a livello mucosale, in particolare nella lamina propria del colon, sito molto rilevante nel caso di infezione da HIV. Il boost sublinguale con la proteina purificata somministrata insieme ad adiuvanti mucosali risulta invece in una forte risposta anticorpale sistemica e mucosale. Questi risultati suggeriscono l'utilizzo di un protocollo prime-boost eterologo che preveda la somministrazione sia sistemica che mucosale del vaccino.
- Italian Association for Cancer Research (AIRC) 2011-2013. Title: “Non-integrating lentiviral vector-based vaccine and chemotherapy for the treatment of HPV-associated neoplasia”. L'obiettivo del progetto AIRC è quello di valutare l'efficacia di una terapia combinata, immunitaria e farmacologica, per il trattamento di lesioni cancerose provocate dall'infezione da virus del papilloma umano HPV. Abbiamo dimostrato che una singola immunizzazione con IDLV esprimente la proteina E7 di HPV-16 è stata in grado di eradicare il tumore indotto nei topi. Allo scopo di valutare l'efficacia anche in un modello umano, IDLV-E7 è utilizzato per trasdurre DC umane derivanti da pazienti HPV-16 positivi per espandere *ex vivo* linfociti autologhi T CD8+ E7-specifici derivati da sangue periferico dei pazienti.
- *NIH-SVEU pilot project (2012-2013)* Title: “Long-term persistence of IDLV vectored HIV-Env for induction of protective antiviral antibodies”. Lo scopo del progetto è quello di valutare la qualità degli anticorpi prodotti in seguito ad immunizzazione di primati non umani con un IDLV esprimente la proteina Envelope (Env) di HIV-1 gp140 1086.C, derivante dal ceppo *founder* del clade C di HIV-1. In seguito al priming dei macachi con IDLV esprimente 1086.C Env, verrà effettuato un boost proteico con la stessa proteina Env, in presenza di un adiuvante. Risultati preliminari indicano che un unico inoculo di IDLV esprimente Env induce una risposta umorale e cellulare polifunzionale e duratura a 9 mesi dal *priming*.
- FP 7 European Project 2011-2016. Project code: 280873. “Advanced Immunization Technologies (ADITEC) High Impact project”. Title: “Achieving mucosal and systemic immunity by exploiting all-trans-retinoic acid as vaccine adjuvants”. L'obiettivo del progetto è di indurre un'immunità mucosale e sistemica attraverso l'utilizzo di adiuvanti in combinazione con sostanze capaci di indirizzare e promuovere delle risposte a livello mucosale. In particolare, saranno utilizzati adiuvanti sistemici di prima e seconda generazione selezionati nell'ambito del progetto (es. analoghi e derivati della vitamina A) e come antigene la proteina di fusione H56 di Mtb. Saranno valutate in modelli preclinici la qualità e la persistenza delle risposte immunitarie specifiche per H56 nei distretti mucosali e sistemici.

- National Italian program for AIDS research 2009-2013. Title: “Apoptotic body-like liposomes carrying bioactive lipids to enhance antimicrobial response against *M. tuberculosis* and HIV infections”. Nell’ambito del progetto che prevede l’utilizzo di liposomi asimmetrici nel trattamento dell’infezione da Mtb e anti HIV, noi valuteremo le proprietà immunomodulanti di tali sostanze *in vitro* in cellule del sistema immunitario e *in vivo* in modelli preclinici.
- Research Grant from Sigma-tau SpA, Italy 2013-2014.
- Bill & Melinda Gates Foundation, Grand Challenge Exploration (GCE) project 2012-2013. Title: “The use of sphingosine 1-phosphate receptor (S1PR) modulators as a novel approach to optimize vaccine immunization”. In questo studio, verrà testato un nuovo approccio per migliorare le immunizzazioni vaccinali, che è basato sull’utilizzo di farmaci modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato. Questi composti saranno analizzati e valutati in diversi sistemi di immunizzazione sia mucosali che sistemici. Antigeni modello quali Ovalbumina o tossoide tetanico verranno utilizzati in combinazione con distinte classi di adiuvanti in presenza e in assenza di modulatori della sfingosina 1-fosfato in modelli sperimentali murini.
- Ministero della Salute 2010-2013, *Italian Young Researchers* GR-2008-1138053 “Identification of novel prognostic factors and therapeutic targets for Richter’s syndrome”. Nell’ambito del progetto viene studiata la funzionalità della risposta linfocitaria T in pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica a cellule B (B-CLL), con particolare riguardo alla transizione che porta alla Sindrome di Richter, una trasformazione clinico-patologica della B-CLL caratterizzata da prognosi altamente infausta.
- ECDC Call for Tender “Coordination of activities for laboratory surveillance of whooping cough in Member States and EEA countries” 2011-2014 “Eupert-labnet WP6: Studio di Sieroprevalenza per la pertosse”. L’aumento nel numero di casi di pertosse in USA e in Europa propone la pertosse come una malattia re-emergente. Questo dato è ancora più critico alla luce della possibilità di una forte sotto-notifica dei casi. Infatti i numeri d’incidenza per la pertosse non sono confrontabili fra loro in quanto i criteri di notifica differiscono tra i diversi Paesi europei e i metodi di laboratorio impiegati per la conferma della malattia sono poco armonizzati fra loro. Date queste premesse, questo studio si propone di analizzare la sieroprevalenza della pertosse in Europa per una migliore stima dell’incidenza nei diversi Paesi.
- Ministero della Salute 2012-2014. “Improving strategies for preventing pertussis in infants”. Le recenti epidemie di pertosse nei Paesi industrializzati, in cui la copertura vaccinale per la pertosse è elevata, indicano che le attuali strategie di prevenzione sono insufficienti per controllare la diffusione della malattia. Il progetto prevede la messa a punto di strategie di prevenzione che possano essere integrate negli attuali programmi di controllo della pertosse. In particolare l’obiettivo dello studio riguarda lo studio del profilo immunologico dei contatti familiari per individuare soggetti suscettibili all’infezione e/o possibile sorgente di infezione per il paziente.
- *National Italian program for AIDS research* 2009-2013. “ReFlu viruses: a platform for genital delivery of HIV-1 antigens”. Lo scopo del progetto è l’utilizzo di virus influenzali ricombinanti come vettori di antigeni HIV-1 in modelli murini di infezione sperimentale. Oltre alle eccellenti proprietà immunogeniche, l’impiego di questi vettori permette di analizzare in dettaglio l’efficacia delle diverse vie di somministrazione e le limitazioni dovute a immunità pre-esistente al vettore, con ricadute di potenziale interesse in strategie vaccinali contro l’infezione da HIV-1.
- Ministero della Salute 2012-2014. “Exploiting immune cross-reactivity to influenza viral antigens for successful pre-pandemic vaccines”. Il progetto prevede lo studio dei criteri e metodi di valutazione delle proprietà antigeniche e immunogeniche associate a candidati vaccini antinfluenzali. Verrà inoltre valutata l’efficacia di MVA ricombinanti codificanti

proteine di virus influenzali nella stimolazione di immunità cross-protettiva verso virus di origine aviaria. I risultati ottenuti contribuiranno a definire i correlati di protezione da infezione con virus influenzali di diversa origine e quindi utili per strategie mirate a contrastare l'emergenza di potenziali ceppi pandemici.

- Ministero della Salute 2010-2013 “Vaccino Influenzale Universale” (UNIFLUVAC). Il progetto prevede la generazione di costrutti vaccinali basati su regioni conservate della emagglutinina di virus influenzali, e l'impiego di saggi *ex vivo* e di modelli animali (topo, furetto) per la valutazione dell'immunogenicità. Sono compresi inoltre studi basati sulla identificazione dei correlati di protezione da infezione con virus influenzali originati da diverse specie animali. I dati ottenuti aiutano a definire immunogeni cross-reattivi verso virus emergenti patogeni per l'uomo.
- Progetto AIDS Ministero della Salute: Detection of M. tuberculosis specific biomarkers by core-shell hydrogel nanoparticles: point of care screening of tuberculosis in HIV positive subjects. 2010-2013. PI: R Nisini, Investigator, MC Gagliardi, M. Pardini S. Mariotti R. Teloni, Identificazione di biomarkers in soggetti con deficit della risposta immunitaria.
- Progetto Italy-USA: Rapid detection of M tuberculosis specific biomarkers by core-shell hydrogel particles: low cost and non invasive new tools for the diagnosis of tuberculosis in humans and cattle. Identificazione di biomarkers micobatterici e dell'ospite per la diagnosi di tubercolosi.
- Ministero della Difesa: Sicurezza, immunogenicità ed efficacia delle vaccinazioni del personale militare. 2011-2013. Identificazione di correlati di protezione *ex vivo* in soggetti sottoposti a molteplici vaccinazioni contemporanee.
- Progetto Italy-USA 11US-30: *Nanotechnology for the multiplex diagnosis of infectious diseases*. 2012-2013. Identificazione di *biomarkers* microbici e dell'ospite per la diagnosi di malattie infettive.
- *Fellowship Program Gilead Biosciences*. Immunoterapia con anticorpi antifungini “universali” anti-beta glucano: valutazione dell'efficacia in modelli preclinici di Infezione Fungina Invasiva. Settore tematico: Strategie future su base immunologica nella diagnosi e trattamento delle IFI.

Attività di controllo, valutazione e parere

L'approfondita conoscenza delle problematiche connesse alla risposta immunitaria antinfettiva è inoltre strumento importante per l'adempimento di compiti istituzionali dell'ISS in relazione alla valutazione di conformità ai criteri di sicurezza ed efficacia di farmaci, vaccini e procedure terapeutiche sperimentali dalla fase della valutazione preclinica a tutte le fasi successive (Comma C e Autorizzazioni in deroga per sperimentazione animale).

Il Reparto risponde a problematiche di sanità pubblica relative a:

- studi di valutazione dello stato immunitario e correlata suscettibilità della popolazione generale o di categorie a rischio per infezioni batteriche o virali in corso di emergenze infettivologiche.
- Studi di diagnostica immunologica di malattie emergenti e/o riemergenti per le quali non siano disponibili o siano obsoleti kit diagnostici specifici.
- Studi di valutazione di efficacia/sicurezza di vaccini o farmaci/terapie immunomodulanti o che interferiscano sulla risposta immunitaria antinfettiva.
- Inoltre, il Reparto è competente per pareri e quesiti inerenti i seguenti ambiti:
- efficacia, attività e sicurezza di Vaccini antinfettivi, Adjuvanti, Farmaci ad azione immunomodulante e interferoni.
- immunità sistemica e mucosale.
- problematiche connesse all'utilizzo di vettori virali per l'induzione di risposte immunologiche.

Attività di sorveglianza

- Attività di sorveglianza per la pertosse coordinata dal Ministero della Salute CCM in ottemperanza alle richieste dell'ECDC. Identificazione di una rete di laboratorio per la diagnosi pertosse dei metodi utilizzati per la conferma di laboratorio della diagnosi pertosse nei laboratori che operano all'interno del sistema sanitario nazionale. In particolare, il Reparto è attivamente coinvolto in uno studio di siero-prevalenza in un campione di popolazione europea adulta in età riproduttiva.
- Standardizzazione e valutazione EQA dei metodi di laboratorio utilizzati per la diagnosi della pertosse in ISS. Nel Reparto è stato messo a punto un test ELISA IgG-PT su siero, che periodicamente viene sottoposto a controllo EQA.

Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche

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

Il Reparto svolge:

- Attività di laboratorio di riferimento nazionale per l'SSN ed europeo per l'ECDC di Stoccolma e per l'EFSA su:
 - Sorveglianza delle malattie batteriche invasive da *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*. Questa attività, mediante l'implementazione di un network con tutte le Regioni e Province autonome, sin dal 1994 permette di conoscere le caratteristiche fenotipiche e genotipiche dei ceppi responsabili di meningiti e malattie batteriche invasive riferite ai due principali patogeni al fine di una corretta profilassi vaccinale nel Paese e per un appropriato uso di terapie antibiotiche mirate. La partecipazione attiva nella Sorveglianza Europea, coordinata dall'ECDC, permette di condividere metodi, risultati e azioni da intraprendere per la corretta prevenzione di malattie così altamente diffusibili.
 - Sorveglianza di laboratorio dei patogeni enterici trasmessi da acqua e alimenti con l'obiettivo di seguire la prevalenza delle infezioni da *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Shigella*, e *Vibrio* in Italia, di monitorare l'emergenza di particolari sierotipi e/o "cloni" responsabili di infezioni umane, di seguire il fenomeno dell'antibiotico-resistenza nei ceppi di origine umana, animale, alimentare e ambientale, di partecipare attivamente ad un sistema di allerta nazionale e internazionale degli episodi epidemici.
 - Sorveglianza dei gonococchi multiresistenti, tipizzazione molecolare, allerta per *outbreak* transnazionali. La partecipazione attiva nella Sorveglianza Europea, coordinata dall'ECDC, permette di condividere metodi, risultati e protocolli terapeutici.
 - Network europeo per *laboratory-based surveillance activities for pertussis* nell'ambito del progetto *Surveillance of Vaccine Preventable Diseases at the EU level – EUVAC.NET activities*, finanziato dall'ECDC: sono in corso di valutazione i protocolli migliori per la diagnosi molecolare della pertosse e di standardizzazione dei metodi per la tipizzazione molecolare dei ceppi isolati con particolare riguardo alle varianti geniche codificanti per la tossina pertussica e la pertactina.
 - Partecipazione al progetto del CCM, coordinato dal Ministero della Salute e la regione Emilia-Romagna, "Sorveglianza delle infezioni da *Clostridium difficile*: aspetti epidemiologici e microbiologici", allo scopo di definire gli aspetti concettuali e operativi di un sistema di sorveglianza delle infezioni da *C. difficile* relativamente agli aspetti epidemiologici e microbiologici.
 - ECDC *Project* per migliorare la capacità di sorveglianza delle infezioni da *Clostridium difficile* dei laboratori europei. Il lavoro svolto dai laboratori nazionali di riferimento è volto a migliorare le capacità diagnostiche dei laboratori ospedalieri di microbiologia per

- l'identificazione di *C. difficile* e delle sue tossine; distribuire il know-how per una tipizzazione dei ceppi attraverso tecniche condivise di PCR-ribotipizzazione; produrre un protocollo avanzato per la sorveglianza delle infezioni da *C. difficile*.
- Network Europeo QUANDHIP – Quality Assurance Exercises and Networking on the Detection of Highly Infectious Pathogens Executive Agency for Health and Consumers (EAHC; Agreement QUANDHIP no. 2010 21 02) per la preparazione agli attacchi bioterroristici. Partecipa a proficiency tests legati alla identificazione e alla tipizzazione dei batteri patogeni di classe A: *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Coxiella burnetii*, *Burkholderia pseudomallei* e *Burkholderia mallei*.
 - Attività di ricerca sia in ambito nazionale che internazionale sviluppando le seguenti tematiche:
 - studi di tipizzazione molecolare dei ceppi di *Neisseria meningitidis* da portatori e da malattia invasiva; messa a punto di metodiche rapide, quali *RealTime* PCR, per l'identificazione molecolare rapida da campione clinico. I ceppi vengono caratterizzati utilizzando saggi molecolari quali MLST, e analisi di sequenza di targets specifici al fine di evidenziare la presenza di cloni e/o lineages ipervirulenti. Per quanto riguarda i ceppi di meningococco B vengono analizzate la conservazione genica e il livello di espressione di antigeni vaccinali, attraverso analisi di sequenza e MATS-ELISA per valutazioni inerenti alle nuove formulazioni vaccinali anti meningococco B.
 - Studi sulle caratteristiche di ceppi di *Neisseria gonorrhoea* multi resistenti agli antibiotici, diversità biomolecolare dei ceppi isolati, in termini di fenotipi o genotipi prevalenti, ma anche di diversi quadri clinici e terapeutici del paziente, valutazione della sensibilità agli antibiotici evidenziando le modifiche molecolari responsabili della resistenza. Dal 2004 uno studio di sorveglianza in collaborazione con diversi Centri clinico/universitari permette di raccogliere i ceppi di gonococco di isolamento clinico per lo studio della resistenza o multi resistenza agli antibiotici e sui geni coinvolti nel meccanismo di resistenza.
 - Studio sulle caratteristiche fenotipiche e genotipiche dei ceppi invasivi di *Haemophilus influenzae* in epoca post-vaccinale, con riguardo sia ai ceppi non capsulati e/o capsulati diversi dal b (non prevenibili mediante vaccinazione), al fine d'identificare caratteristiche di virulenza associate alle loro capacità invasive, sia ai ceppi di tipo b al fine di investigare il ruolo svolto dalla presenza di copie multiple del *locus cap b* (locus contenente i geni codificanti il polisaccaride capsulare PRP) nell'accrescere la resistenza del microrganismo ai meccanismi di difesa dell'ospite. Studio dei principali genotipi /cloni (caratterizzati mediante MLST) circolanti in soggetti con malattia invasiva e in bambini portatori sani al fine d'identificare genotipi emergenti in entrambi i gruppi analizzati.
 - Studio del fenomeno della multiresistenza e della base molecolare della resistenza agli antibiotici di *Salmonella* ed *Escherichia coli* causa d'infezioni extraintestinali, delle caratteristiche di virulenza associate ai sierotipi maggiormente responsabili di infezioni nell'uomo (*virulotyping*).
 - Studio delle caratteristiche di patogenicità di *C. jejuni* al fine di identificare i genotipi circolanti nei serbatoi animali o negli alimenti di origine animale rispetto a quelli che causano infezioni nell'uomo. Studio delle caratteristiche genotipiche di ceppi di *E.coli* causa d'infezioni extraintestinali e resistenti ai fluorochinoloni, ai fini di valutare una possibile origine zoonosica di definiti cloni. Un'accurata identificazione di questi cloni o genotipi consentirebbe di effettuare una mirata valutazione del rischio (*risk assessment*) e di ottimizzare le reti di sorveglianza animale per la ricerca di determinati genotipi negli animali da reddito e negli alimenti destinati all'alimentazione umana.