

Punti di forza

- Esperienza consolidata e riconosciuta a livello nazionale e internazionale nell'area di competenza.
- Capacità del personale del Reparto di lavorare in team su obiettivi comuni.
- Interazione e sinergia con altri reparti del Dipartimento su tematiche di ampio respiro (p.es. nanomateriali).

Criticità

- Esiguità del personale, con scarso o nullo *turn over* e inserimento di elementi più giovani.
- Carenze strutturali (grave carenza di spazi, con frammistione di attività di laboratorio e di studio, apparecchiature obsolete).
- Eccessiva frammentazione dell'attività di ricerca.
- Parziale capacità di attrarre finanziamenti internazionali (limitata ad alcune tematiche).

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

Il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze (BCN) svolge attività di ricerca mirata allo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche e terapeutiche nell'ambito delle malattie neurologiche, psichiatriche, comportamentali, endocrino-metaboliche, ematologiche e tumorali. Svolge inoltre ricerche nell'ambito biostatistico per il disegno e l'analisi di studi sperimentali, clinici ed epidemiologici.

Nell'ambito delle malattie neurologiche, il Dipartimento BCN svolge attività di ricerca su malattie di particolare rilevanza per la salute pubblica, quali la Sclerosi Multipla (SM), l'Alzheimer, la Sclerosi laterale amiotrofica, la malattia di Parkinson e quelle da prioni per comprenderne i meccanismi eziopatogenetici e identificare nuove strategie terapeutiche. Sviluppa e promuove ricerche sui biomarcatori cellulari e sierici per implementare la diagnosi delle patologie neurodegenerative; sui meccanismi molecolari e cellulari alla base delle patologie acute e croniche del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e della retina; sul ruolo delle cellule gliali e dell'infiammazione nei processi di neurodegenerazione, neuroprotezione e neurogenesi per lo sviluppo di strategie neuroprotettive e rigenerative; sui meccanismi di riparazione del DNA in malattie neurodegenerative; sui fenomeni di plasticità sinaptica e del danno neurogliale indotto dall'iperglicemia; e sul ruolo di infezioni virali nell'induzione di processi neurodegenerativi. Queste ricerche sono mirate allo sviluppo di strategie neuroprotettive e rigenerative.

Nell'ambito delle malattie psichiatriche e comportamentali il Dipartimento BCN studia le basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici in una prospettiva longitudinale, dall'età infantile alla senescenza, e sperimenta prodotti e terapie comportamentali innovative per il contrasto preventivo o la riabilitazione di patologie mentali. Inoltre, studia il ruolo dei fattori ambientali, della vulnerabilità genetica e le loro interazioni in modelli sperimentali.

Nell'ambito delle malattie endocrino-metaboliche l'attività di ricerca è finalizzata all'individuazione dei principali fattori di rischio e allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie tiroidee e delle complicanze neurovascolari del diabete.

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

Il Dipartimento BCN svolge inoltre attività istituzionale e di controllo attraverso quattro registri/osservatori nazionali, il coordinamento del Gruppo di Lavoro Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili dell'ISS (GESTISS) e di studi clinico-epidemiologici nei disturbi dello spettro autistico e da deficit d'attenzione e iperattività (*Attention deficit-hyperactivity disorder*, ADHD), il coordinamento del nodo nazionale dell'infrastruttura europea per la ricerca clinica ECRIN - ERIC (*European Research Infrastructure Consortium*).

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti, attivo dal 1987, realizza la raccolta di dati che si riferiscono a bambini affetti da questa patologia mediante screening neonatale; il Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita, attivo dal 1993, raccoglie le

segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo; il Registro Nazionale della MCJ e sindromi correlate, attivo dal 1993, attua la sorveglianza obbligatoria delle malattie da prioni dell'uomo in accordo con lo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e, oltre al monitoraggio clinico-epidemiologico, fornisce un qualificato supporto diagnostico, studia le forme familiari e raccoglie materiale biologico dei casi segnalati per costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici; l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia, attivo dal 2009, garantisce la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione previsto dalla Legge 55/2005 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica". Il GESTISS fornisce pareri per minimizzare il rischio di trasmissione dei prioni all'uomo; ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica nazionale no-profit, favorendo la partecipazione a studi internazionali e si propone di sostenere progetti di ricerca multinazionale fornendo attività di informazione, consulenza e servizi specificatamente dedicati.

Il Dipartimento BCN partecipa, infine, con propri esperti alla commissione per la Valutazione dell'Ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I, a commissioni AIFA e a commissioni delle agenzie europee EMA (*European Medicines Agency*), EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare*) e EFSA.

Resoconto attività 2014

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2014 si è focalizzata nelle aree delle malattie neurologiche, psichiatriche e del comportamento, endocrino-metaboliche, tumori, e nello sviluppo di tecniche di proteomica e di *imaging* per l'identificazione di marker diagnostici.

La ricerca svolta dal Dipartimento BCN, riportata in dettaglio nelle attività di Reparto e svolta in collaborazione con enti nazionali e internazionali, ha prodotto nel 2014 oltre 100 pubblicazioni su riviste scientifiche di alto prestigio internazionale. Queste attività di ricerca hanno anche contribuito a svolgere funzioni di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione dei fattori di rischio genetico e/o ambientale mediante studi clinico-epidemiologici e il coordinamento di registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di alcune patologie neurologiche, psichiatriche, e endocrino-metaboliche.

Nell'ambito delle attività istituzionali e di controllo, il Dipartimento BCN ha svolto attività di valutazioni di dossier autorizzativi per prodotti medicinali, vaccini, emoderivati e per il rilascio della Certificazione CE relativo ai requisiti particolari per i dispositivi medici impiantabili attivi e i dispositivi medici fabbricati con tessuti d'origine animale.

Ha elaborato pareri sulla classificazione dei casi di MCJ, sull'autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiature di risonanza magnetica, sulle autorizzazioni per la sperimentazione animale.

Descrizione dei Reparti

Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- Individuazione di nuovi biomarcatori cellulari e/o sierici con significato diagnostico, prognostico e predittivo nelle patologie cronico-degenerative (malattie autoimmuni, neurodegenerative, tumori).
- Spettrometria di massa delle proteine, proteomica e sieroproteomica.
- Studio del controllo del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate, anche finalizzato alla medicina rigenerativa.

Attività di ricerca

- Studio dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili delle alterazioni della funzionalità del sistema immune nelle patologie cronico-degenerative (malattie autoimmuni e tumori).
- Studio del ruolo degli estrogeni e/o degli autoanticorpi specifici per i recettori degli estrogeni nella modulazione della risposta immune e nella patogenesi delle malattie autoimmuni e dei tumori.
- Studio dell'effetto di i) agenti farmacologici di interesse clinico, ii) autoanticorpi specifici, iii) contaminanti ambientali, nella modulazione dell'apoptosi e/o autofagia in cellule del sistema immunitario e linee tumorali.
- Identificazione di biomarcatori sierici (autoanticorpi) per il monitoraggio di gravidanze ad alto rischio.
- Studio dei meccanismi di signaling cellulare di gas endogeni di importanza fisiopatologica (ossido nitrico, ossido di carbonio e solfuro di idrogeno).
- Studio dei meccanismi di citotossicità indotti da radiazioni ionizzanti.
- Studio dei meccanismi di i) azione di nuovi farmaci per la tubercolosi, e ii) di trasformazione di farmaci/droghe d'abuso in sostanze potenzialmente pro-infiammatorie, genotossiche e cancerogene.
- Impiego dell'EPR (*Electron paramagnetic resonance*) in collaborazioni sul ruolo dello stress ossidativo e identificazione di biomarcatori utili per lo studio di i) meccanismi di tossicità indotti da nanoparticelle, ii) insorgenza, progressione e strategia terapeutica di patologie rare cardiovascolari su base infiammatoria e da difetto di riparazione del danno del DNA con predisposizione alla trasformazione tumorale.
- Identificazione di biomarcatori plasmatici (microvescicole) nelle patologie neurodegenerative (Sclerosi multipla).
- Riattivazione del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate.
- Ricerca di determinanti microbiologici di tumori umani.
- Conduzione della facility interdipartimentale di proteomica e svolgimento di numerose ricerche collaborative coinvolgenti la spettrometria di massa delle proteine.

Reparto Clinica diagnostica e terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- L'attività del Reparto è focalizzata sullo studio di alcune malattie degenerative del SNC di particolare rilevanza per la salute pubblica come l'Alzheimer e le malattie da prioni, e altre come la Sclerosi laterale amiotrofica e la malattia di Parkinson caratterizzate dall'accumulo di proteine patologiche con meccanismo che è stato definito "*prion-like*". Lo studio dei meccanismi etiopatogenetici di queste malattie si avvale di modelli cellulari

e animali. Gli studi clinici sono focalizzati sull'epidemiologia e sullo studio dei fattori di rischio, sulla caratterizzazione delle basi molecolari della variabilità fenotipica, sulla ricerca di nuovi biomarcatori e di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche per queste patologie.

Attività di ricerca

- Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali (prioni) con particolare attenzione per ceppi atipici a potenziale infettivo ed epidemico non definito.
- Studi di trasmissibilità di patologie neurodegenerative non prioniche.
- Ottimizzazione dello *Scrapie Cell Assay* come modello *in vitro* per la quantificazione dei prioni.
- Studio della capacità di rimozione dei prioni da plasma derivati mediante precipitazione etanolica, e con polveri metalliche e da sacche di globuli rossi mediante filtri specifici per la rimozione dei prioni.
- Sviluppo di nuove tecniche diagnostiche nel liquor e nel plasma per le malattie da Prioni umane.
- Standardizzazione dei marcatori liquorali nelle demenze rapidamente progressive.
- Ricerca dei meccanismi di trasporto dei prioni nel sangue con attenzione particolare al ruolo degli esosomi plasmatici e caratterizzazione dei prioni esosomali.
- Ricerca di fattori genetici diversi dal gene della proteina prionica (PRNP) coinvolti nello sviluppo e/o modulatori delle TSE umane.
- Ricerca di nuovi marker esosomali plasmatici, tra cui microRNA, associati a patologie neurodegenerative quali EST, AD e ALS.
- Identificazione di un profilo di microRNA per la diagnosi precoce e differenziale delle Demenza di tipo Alzheimer e Frontotemporale (studio caso/controllo).
- Studio dell'espressione di proteine eritrocitarie come biomarcatori per la diagnosi della malattia d'Alzheimer (studio caso/controllo).
- Studio della regolazione dell'espressione del gene della PGRN coinvolto nella demenza FTD mediata da eventi ipossici/ischemici: ruolo dei miRNA.
- Studio degli effetti della somministrazione di inibitori del recettore nicotinico dell'acetilcolina $\alpha 7$ in colture di cellule staminali neurali sottoposte ad anossia.
- Studio degli effetti neuroprotettivi di proteine ricombinanti in modelli *in vivo* e *in vitro* di neurodegenerazione.
- Studio di un grande pedigree affetto da Malattia di Alzheimer autosomico-dominante con mutazione APP (A713T) sia in eterozigosi che omozigosi.
- Studio dei disturbi comportamentali nelle demenze degenerative: influenza delle lesioni della sostanza bianca cerebrale nella comparsa dei disturbi del comportamento in pazienti con demenza.
- Approcci biostatistici per il disegno e l'analisi di studi sperimentali, clinici ed epidemiologici condotti sia nell'ambito dell'attività di ricerca del Reparto sia in collaborazione con altri reparti/dipartimenti dell'ISS.
- Studi di disegni adattivi per i trial clinici nelle malattie neurodegenerative.

Attività istituzionali e di controllo

- Coordinamento del Gruppo di Lavoro Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (GESTISS) costituito dal Presidente dell'ISS nel 2001.
- Valutazione di dossier autorizzativi di prodotti medicinali, vaccini, emoderivati, nell'ambito di procedure regolatorie a livello nazionale (AIC) e internazionale (mutuo

riconoscimento, procedura decentrata) per la minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo degli agenti infettivi responsabili delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) (Ministero della Sanità DM 28-12-2000 "Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale").

- Valutazione di dossier per il rilascio della Certificazione CE (ISS O.N. 0373) ai sensi del REGOLAMENTO (UE) N. 722/2012 DELLA COMMISSIONE dell'8 agosto 2012 (che abroga la direttiva 2003/32/CE con effetto dal 29 agosto 2013) relativo ai requisiti particolari per quanto riguarda i requisiti di cui alle direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio per i dispositivi medici impiantabili attivi e i dispositivi medici fabbricati con tessuti d'origine animale.
- Visite ispettive a siti produttivi di dispositivi medici impiantabili incorporanti tessuti animali potenzialmente contaminati dagli agenti infettivi responsabili delle EST nell'ambito del rilascio della certificazione CE (REGOLAMENTO (UE) N. 722/2012).
- Pareri in qualità di esperti accreditati per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I per la valutazione del rischio EST (DPR 754/1994, comma C, DPR 439/2001, DL.vi 211/2003 e 200/2007).
- Elaborazione delle risposte ad interrogazioni parlamentari riguardanti la Malattia di Creutzfeldt-Jakob.
- Elaborazione dei pareri sulla classificazione dei casi con sospetto di variante di Creutzfeldt-Jakob (Modalità di erogazione dei compensi per la variante della Malattia di Creutzfeldt-Jakob DM 12/3/2003 *Gazzetta Ufficiale* 31/3/2003).
- Elaborazione dei pareri sulla classificazione dei casi segnalati al Registro della MCJ che risultano essere stati donatori per l'AIFA.
- Partecipazione alla elaborazione del rapporto Istituzionale: "Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2012-2013"- capitolo "Demenze".
- Partecipazione alla elaborazione del rapporto Istituzionale: "Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2012-2013"- capitolo "Le Malattie Neurologiche".
- Partecipazione per il Dipartimento BCN per le procedure di revisione del tariffario ISS, implementazione e aggiornamento (es. tariffazione) delle voci pertinenti alla valutazione del rischio EST in prodotti biologici.
- Partecipazione al Comitato Scientifico del "Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità ISSN 0394-9303 per il referaggio delle pubblicazioni scientifiche.

Convenzioni

- IRCCS Neuromed - Istituto Mediterraneo di Neuroscienze
- Università di Torino, Prof. Camussi
- Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta, Dr.ssa Casalone
- Università degli Studi di Cagliari, Prof.ssa A. Pani
- IRBM-CNCCS Pomezia DR S. Altamura
- Formazione
- Attività didattiche nell'ambito di corsi universitari.
- Attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali
-

Altre attività

- Partecipazione a congressi nazionali e internazionali.

Reparto *Imaging* molecolare e cellulare

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- Identificazione di nuovi indicatori di diagnosi e prognosi e alla caratterizzazione di *endpoint* farmacologici in differenti patologie, utilizzando approcci di *imaging* molecolare e cellulare, come base per la possibile realizzazione di percorsi innovativi di medicina traslazionale. L'attività scientifica del Reparto si svolge in collaborazione con vari gruppi di ricerca nazionali.

Attività di ricerca

Le ricerche si sono articolate in tre aree principali di ricerca:

- Oncologia
 - Identificazione e valutazione, mediante Risonanza Magnetica *in vitro* e *in vivo*, del significato biochimico e fisio-patologico del metabolismo della fosfatidilcolina in campioni chirurgici (opportunamente conservati) e in modelli sia cellulari che animali di carcinoma ovarico, mammario, e di glioma umano.
 - Ruolo dell'enzima fosfolipasi C specifica per fosfatidilcolina nelle vie di trasduzione del segnale recettoriale in cellule tumorali e cellule staminali tumorali.
 - Studi di Risonanza Magnetica per la valutazione del significato delle alterazioni metaboliche, morfologiche con MRI, funzionali (mediante misure di diffusione e perfusione *in vivo*) e del pH extracellulare e intracellulare (mediante MRS) indotte da trattamenti innovativi quali inibitori delle pompe protoniche e in associazione di inibitore del recettori HER2 in modelli di carcinoma della mammella e dal trattamento con trabectedina nel carcinoma ovarico.
 - Studi sul recettore CXCR4 tumorali per chemochina CXCL12 coinvolto nei processi di invasività e migrazione come target terapeutico in modelli di tumori cerebrali.
 - Caratterizzazione biochimica e funzionale di esosomi isolati dal supernatante di coltura di cellule Natural Killer e dal plasma di donatori sani.
 - Studio nazionale ISS-HIBCRIT3, di tipo multicentrico, prospettico e randomizzato, coordinato dall'ISS, per la sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario. Analisi di cost-effectiveness, valutazione dei valori predittivi positivo e negativo e performance diagnostico di mammografia, ecografia ed RM a contrasto dinamico.
- Malattie neurodegenerative e neurocomportamentali
 - Studi MR di connettività funzionale in un modello di ADHD nel ratto e a seguito di un trattamento con metilfenidato.
 - Studi 1H MRS *in vivo* dei profili spettrali di diverse aree cerebrali in un modello di autismo ottenuto in topi C57/BL.
- Altre patologie
 - Studi MRS delle alterazioni biochimiche in cellule intatte e in biopsie del colon di pazienti per monitorare alterazioni metaboliche associate con malattie infiammatorie croniche.
 - Studi preclinici MRI ed MRS sul ruolo del recettore mineralocorticoide nell'obesità in modelli di topi obesi a seguito di trattamenti.

Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- Attività di ricerca volta a: 1) comprendere i meccanismi eziopatogenetici della sclerosi multipla, di una rara forma di leucoencefalopatia a esordio infantile (leucoencefalopatia megalencefalica con cisti sottocorticali) e dei disturbi dello spettro autistico associati ad epilessia; 2) identificare biomarcatori diagnostici e prognostici e nuove strategie terapeutiche per queste patologie sulla base delle conoscenze acquisite al punto 1.

Attività di ricerca

- Eziologia e immunopatogenesi della sclerosi multipla.
- Biomarcatori nella sclerosi multipla.
- Processi neurodegenerativi nella sclerosi multipla con particolare riguardo alla genesi del danno corticale.
- Identificazione di marcatori di cellule dell'immunità innata con fenotipo neuroprotettivo/anti-infiammatorio durante i processi di demielinizzazione e rimielinizzazione.
- Patogenesi molecolare della leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali e identificazione di bersagli terapeutici.
- Studio dei meccanismi molecolari alla base dei disturbi dello spettro autistico associati ad epilessia.

Attività istituzionali e di controllo

- Autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale (in deroga ai sensi degli art. 8-9 del DL.vo 116/1992).

Formazione

- Docenza in corsi e seminari organizzati da enti esterni.

Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- Attività di ricerca finalizzata alla individuazione dei principali fattori di rischio e allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie-endocrino-metaboliche che rivestono particolare rilievo socio-sanitario per l'elevata frequenza con cui si manifestano nella popolazione, e per le sequele cronico-degenerative che determinano. In particolare, le tematiche trattate sono: patologie tiroidee e le complicanze neurovascolari del diabete.
- Attività di sorveglianza nel settore endocrino-metabolico attraverso il coordinamento di due registri nazionali e di un osservatorio nazionale.
- Coordinamento del nodo nazionale dell'infrastruttura europea per la ricerca clinica ECRIN-ERIC.

Attività di ricerca

- Individuazione dei più importanti fattori di rischio dell'Ipotiroidismo Congenito, mediante studi epidemiologici di tipo eziologico ad elevata rappresentatività per la patologia.
- Valutazione degli effetti sulla funzione tiroidea dell'esposizione a sostanze chimiche di sintesi attraverso la realizzazione di studi su modello *in vivo* e studi epidemiologici.
- Studio dei meccanismi patogenetici precoci alla base dell'alterazione retinica indotta dalla malattia diabetica, attraverso l'impiego di modelli sperimentali *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*.

vivo, e individuazione di nuovi marcatori di controllo metabolico e di progressione delle complicanze.

Attività istituzionali e di controllo

- Coordinamento del Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti (RNIC), che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione dei dati relativi ai bambini affetti da ipotiroidismo congenito (IC) identificati mediante screening neonatale nel nostro Paese.
- Coordinamento dell'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI), struttura epidemiologica mediante la quale viene effettuata la sorveglianza su scala nazionale del programma di prevenzione dei disordini da carenza iodica in Italia.
- Coordinamento del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita: database informatizzato delle prescrizioni di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH), basato sulla piattaforma web di segnalazione cui hanno accesso i centri accreditati e le autorità competenti, che provvede alla raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione dei dati relativi a tale terapia.
- Segreteria scientifica e coordinamento della Commissione per verifica e autorizzazione di trattamenti farmacologici a base di ormone della crescita in bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA – *Small for Gestational Age*).
- Coordinamento della partecipazione italiana all'infrastruttura europea per la ricerca clinica ECRIN-ERIC (*European Clinical Research Infrastructures Network*-Consorzio Europeo di Ricerca) attraverso la partecipazione agli organi di governance del consorzio europeo e il coordinamento della rete nazionale (ItaCRIN).

Reparto Neurobiologia molecolare

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- Studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie neurodegenerative, quali le malattie da *protein misfolding*, le patologie caratterizzate da deficit cognitivi e le patologie della retina. Particolare attenzione sarà dedicata a:
 - alterazioni dei meccanismi di riparazione del DNA;
 - alterazioni dei fenomeni di plasticità sinaptica;
 - interazioni proteina-proteina e proteine-acidi nucleici alla base dei meccanismi di sviluppo e differenziamento neuronale;
 - meccanismi di signaling indotti da eccitossicità e da stress ossidativo;
 - danno neurogliale indotto dall'iperglicemia;
- Ricerca di fattori in grado di controllare gli eventi di sopravvivenza, differenziamento e proliferazione di cellule staminali neurali e tumorali.
- Identificazione di approcci terapeutici innovativi basati su strategie rigenerative e neuro protettive in modelli preclinici di patologie di interesse per l'SSN.

Attività di ricerca

- Identificazione e validazione della proteina *Doublecortin* (DCX) come nuovo target molecolare specifico per il miR-34a nel sistema nervoso centrale. Conferma del ruolo chiave del miR-34a nel processo di neurogenesi, nel controllo del differenziamento neuronale e nel miglioramento delle capacità di apprendimento in ratti che lo sovra esprimono.

- Valutazione della sovraespressione della proteina Sirtuina 6 (SIRT6), mediata da virus adenoassociati ricombinanti, sulla vitalità cellulare di colture neuronali primarie sia in condizioni basali che esposte a condizioni di stress ossidativo. I risultati ottenuti hanno mostrato come neuroni corticali infettati con SIRT6 presentano ridotti livelli di vitalità cellulare in seguito a trattamento con H₂O₂ rispetto a cellule infettate con il virus di controllo, supportando il ruolo di SIRT6 nella regolazione della sopravvivenza neuronale.
- Identificazione del ruolo protettivo della DNA-PK nella risposta citotossica mediato dall'attivazione di AKT. Verifica che l'inibizione specifica della funzionalità della DNA-PK induce un aumento dei livelli apoptotici in cellule PC12 trattate con H₂O₂ attraverso l'inibizione dell'attivazione del *pathway* di sopravvivenza mediato dal suo substrato AKT.
- Studio degli effetti neuroprotettivi della citicolina in modelli sperimentali di retinopatia diabetica.
- Effetti di farmaci antagonizzanti il VEGF sull'omeostasi del comparto neurogliale retinico.
- Effetti dell'arricchimento ambientale e del corticosterone su *signaling* di neuroprotezione nella retina di ratto.
- Ruolo dell'ipossia e di miR-143 nella regolazione del complesso associato alla distrofina (DPC) e del complesso REST-CoREST: implicazioni nel differenziamento neuronale e nel deficit cognitivo associato alla distrofia muscolare di Duchenne (DMD).
- Studio del ruolo fisiologico e patologico nella retina della disbindina, una proteina partner della distrobrevina e fattore di suscettibilità alla schizofrenia.
- Studio del ruolo fisiologico e patologico di MLC1, una proteina associata al DPC e coinvolta nella patogenesi della Megalencefalia-Leucodistrofia Cistica (MLC).
- È proseguito lo studio sul ruolo dello stress ossidativo nell'insorgenza del danno nelle malattie neurodegenerative mediante analisi dei complessi proteici a livello sinaptico e delle conseguenze funzionali della modulazione dei meccanismi di fusione e di rilascio delle vescicole alla terminazione sinaptica.
- Caratterizzazione dei segnali cellulari derivanti da un danno eccitotossico mediato da stress ossidativo nei motoneuroni e nella corteccia cerebrale prelevati da un modello murino di SLA (G93A). In questo modello si è evidenziato un coinvolgimento della fosfatasi STEP.
- Ruolo svolto dalla fosfatasi STEP nella modulazione della trasmissione sinaptica indotta da cocaina nello striato e mediata dal recettore purinico A₂A. Lo studio è stato esteso utilizzando fettine di striato ottenute da topi sovraesprimenti il recettore A₂A.
- Identificazione di proteine neuronali modificate in un modello murino di AD (topo transgenico APP23).
- Individuazione di marcatori ematici predittivi dell'insorgenza di deficit neurologico (demenza di Alzheimer e *Mild Cognitive Impairment*). Questo studio si è ampliato includendo soggetti con MCI per compararli con il gruppo AD conclamato.
- Si è avviato uno studio sugli effetti farmacologici della stimolazione del recettore 7 della serotonina in un modello animale di sindrome di RETT.

Attività istituzionali e di controllo

- Commissione per la Valutazione dell'Ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I.

Reparto Neurologia sperimentale

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- Sviluppare e promuovere la ricerca sui meccanismi molecolari alla base delle patologie acute e croniche dell'SNC, con particolare interesse per il ruolo delle cellule gliali e dell'infiammazione nei processi di neurodegenerazione, neuroprotezione e neurogenesi, per lo sviluppo, a livello pre-clinico, di strategie neuroprotettive e rigenerative.

Attività di ricerca

- analisi dell'espressione e modulazione della proteina mitocondriale UCP-2 in differenti fenotipi microgliali e suo ruolo nella regolazione della risposta infiammatoria;
- caratterizzazione delle funzioni microgliali, in particolare dei processi di migrazione e fagocitosi, in risposta a stimoli di natura neurotrofica;
- caratterizzazione delle funzioni microgliali in paradigmi sperimentali di patologie acute o croniche e analisi dei meccanismi di "memoria" molecolare a stimoli infiammatori successivi;
- analisi di parametri infiammatori e di stress ossidativo in un modello murino di spettro autistico;
- caratterizzazione del ruolo del recettore nucleare PPAR- γ nel differenziamento degli oligodendrociti e nel processo di mielinizzazione e difesa da danno di tipo infiammatorio e mitocondriale;
- identificazione e caratterizzazione di sostanze naturali (nutraceutici) come agonisti del recettore nucleare PPAR- γ ;
- caratterizzazione dei recettori per l'adenosina A2a come target farmacologico per promuovere la mielinizzazione in modelli cellulari della sindrome metabolica Niemann Pick C.;
- analisi del ruolo della proteina MLC1 nel controllo della maturazione del comparto endo/lisosomiale e in particolare del pH endosomiale in modelli cellulari di leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali;
- caratterizzazione del deficit mitocondriale in modelli cellulari di malattie caratterizzate da deficit nei meccanismi di riparazione del DNA quali Xeroderma pigmentoso e sindrome di Cockayne.
- Attività istituzionali e di controllo
- Comitato Scientifico ISS
- Comitato Scientifico ECNP Berlin 2014
- Direzione Tecnico Scientifica (Rete IRCCS/DI per L'Europa)
- Global Dementia Legacy Event
- Gruppo tecnico di lavoro per l'attività propedeutica all'approvazione accordi di collaborazione e convenzioni (disposizione commissariale del 25 -07-2014)

Attività di formazione

- Attività didattiche nell'ambito di corsi universitari e corsi di dottorato di ricerca.
- Attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali.

Convenzioni

- FISM (Fondazione Italiana Sclerosi Multipla).

Reparto Neuroscienze comportamentali

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- Il Reparto di Neuroscienze comportamentali studia le basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici, anche in interazione con patologie neuroendocrine, metaboliche e immunitarie, in una prospettiva longitudinale, dall'età infantile alla senescenza. Vengono sviluppate metodiche innovative per la fenotipizzazione di modelli animali di patologie del comportamento e la gestione di dati di coorti cliniche in un'ottica traslazionale. L'attività di ricerca è anche incentrata sulla sperimentazione di prodotti ad azione farmacologica e terapie comportamentali innovative per il contrasto o la riabilitazione da patologie neurocomportamentali, anche al fine di sviluppare strategie di medicina personalizzata.
- Il Reparto è anche coinvolto in attività mirate a migliorare le condizioni di benessere psicofisico in animali da esperimento (roditori, primati, pesci) e in specie d'affezione e da reddito. Viene inoltre svolta attività di formulazione di pareri formali e informali a livello intramurale, ministeriale, nazionale, sovranazionale (WHO, OECD, ecc.), anche in relazione al benessere degli animali impiegati nella sperimentazione e in attività potenzialmente terapeutiche o ludico/ricreative.
- Svolge attività di formazione nel settore della fisiopatologia del comportamento, delle neuroscienze comportamentali e nella comunicazione diretta agli operatori sanitari in ambito di cure palliative e Interventi Assistiti con gli Animali.

Attività di ricerca

- Studio delle conseguenze di lungo termine dell'esposizione a stress fisico (per esempio obesità) o psicofisico, durante le prime fasi dello sviluppo dell'organismo sull'invecchiamento cerebrale e sullo sviluppo di malattie psichiatriche, neurodegenerative e metaboliche in modelli animali e coorti cliniche. Individuazione di indici neurobiologici (NGF, BDNF) e fattori epigenetici predittivi di vulnerabilità alla psicopatologia.
- Effetti di esposizione ad ambienti estremi (per esempio, confinamento e isolamento socio-sensoriale protratto; regioni polari e ambiente spaziale) sul sistema nervoso e sul comportamento.
- Interazioni tra funzionalità cerebrale, storia individuale e stile di vita quali determinanti della vulnerabilità per patologie psichiatriche, metaboliche e/o della progressione tumorale, in modelli animali e in campioni da coorti cliniche.
- Studio di fattori di rischio o di protezione in età adolescenziale per comportamenti impulsivi, gambling, e vulnerabilità all'offerta di sostanze d'abuso.
- Valutazione del ruolo di fattori ambientali avversi quali contaminanti, farmaci, diete e stati infettivi/inflammatori in gravidanza, e dell'interazione tra di essi e con geni candidati mediante utilizzo di modelli ittologici e murini anche transgenici.
- Studio dei fattori genetici/epigenetici alla base di sindromi del neurosviluppo incluse ADHD, Tourette, sindrome di Rett e sindromi dello spettro autistico e schizofrenia: modellizzazione dei sintomi e sviluppo di terapie.
- Studi multicentrici per l'applicazione della riabilitazione equestre nella schizofrenia in fase di esordio e nelle sindromi dello spettro autistico.
- Studio di fattori alla base del benessere animale. Analisi dei fattori culturali che influenzano l'utilizzo degli animali in diversi Paesi europei per una maggiore armonizzazione della ricerca sulla salute in Europa.

Attività istituzionale e di controllo

- Espressione di pareri in merito alle richieste di autorizzazione in deroga, secondo il DL.vo 11/1992. Valutazione tecnico-scientifica finalizzata al rilascio dell'autorizzazione alla sperimentazione animale di proposte di progetti di ricerca, ai sensi dell'articolo 31, comma 4 del DL.vo 26/14 per conto del Ministero della Salute.
- Espressione di pareri in risposta a interrogazioni parlamentari.
- Sviluppo di Linee guida per la diffusione di informazioni sui corretti stili di vita, la contenzione psichiatrica, le cure palliative pediatriche e sugli Interventi Assistiti con gli Animali.
- Progettazione, sviluppo e aggiornamento del sito istituzionale NeCo (<http://www.iss.it/neco/>), dedicato alla divulgazione tramite l'utilizzo di strumenti informatici-multimediali delle attività scientifiche, istituzionali e formative.

Formazione

- Organizzazione di corsi specificamente indirizzati alla formazione degli operatori dell'SSN in linea con le priorità del PSN, anche in relazione a una corretta modalità di trasmissione delle informazioni medico-paziente e promozione della salute attraverso l'implementazione dei *life skills*.
- Attività di formazione a livello universitario, anche in collaborazione con scuole di dottorato nazionali e internazionali, inclusi stage di ricerca di studenti Erasmus presso il Reparto.
- Collaborazioni attive con scuole del territorio nazionale finalizzate alla diffusione della cultura scientifica e all'indirizzo professionale.

Convenzioni

- Istituto Zooprofilattico delle Venezie (Centro di Referenza Nazionale per le Attività Assistite dagli Animali).
- I.R.C.C.S. San Raffaele Pisana, Centro di Riabilitazione "Villa Buon Respiro" di Viterbo e Università Telematica San Raffaele.
- Azienda per i Servizi Sanitari n. 6 "Friuli Occidentale", "Validazione di attività innovative in ambito agricolo finalizzate all'inserimento sociale, riabilitativo o lavorativo di persone diversamente abili".

Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- Validazione e studio di modelli sperimentali di disturbi del neurosviluppo umano: ruolo dei fattori ambientali, vulnerabilità genetica e loro interazione nell'eziologia di tali condizioni.
- Studi epidemiologici e clinici sui disturbi neuro comportamentali in età evolutiva.
- Sviluppo e applicazione di metodi di analisi statistica complessi per variabili di tipo comportamentale, sia in modelli animali sia nella sperimentazione clinica.

Attività di ricerca

- Neurotossicologia: Effetti avversi sullo sviluppo neurocomportamentale e sulla vulnerabilità ad alterazioni neuroendocrine dell'esposizione fetale e perinatale a pesticidi organo fosforici e agenti antiepilettici.

- Modelli murini di disturbi del neuro sviluppo umano: studio di ceppi murini transgenici portatori di mutazioni in geni candidati per i disturbi dello spettro autistico e della sindrome di Rett; identificazione di marcatori precoci e loro validazione da utilizzare per la valutazione a livello preclinico dell'efficacia di trattamenti protettivi e riabilitativi.
- Epidemiologia e clinica: studi di carattere epidemiologico e clinico su disturbi neurocomportamentali in età evolutiva (disturbi dello spettro autistico, ADHD, sindrome di Tourette e disturbi ticcosi); indagine sui servizi per l'autismo in Italia in collaborazione con il Ministero della Salute.

Attività istituzionali e di controllo

- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali per la sperimentazione su richiesta del Ministero della Salute.
- Pareri su mozioni e interrogazioni parlamentari sui temi dell'autismo su richiesta del Ministero della Salute.
- Gestione del sito istituzionale sui disturbi dello spettro autistico.
- Partecipazione al Tavolo Tecnico del MIUR – Sportello Autismo.

Formazione

- Corso di formazione per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico indirizzato ai pediatri.
- Corso di formazione per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico indirizzato ai funzionari e operatori degli asili nido.
- Diffusione della conoscenza scientifica in corsi e convegni.

Convenzioni:

- Università di Milano, IRCCS Stella Maris Pisa, IRCCS Burlo Garofolo Trieste.

Altre attività

- *Scientific advice* su pratiche EMA per l'AIFA.
- Scientific expertise per l'EFSA.

Reparto Terapia genica e cellulare

L'attività dell'anno 2014 ha riguardato:

Missione

- Miglioramento dell'efficacia delle terapie basate sui prodotti medicinali per terapie avanzate (ATMP) mediante studi sperimentali e supporto ai gruppi accademici e non profit che li sviluppano.

Attività di ricerca

- Identificazione del ruolo dei glucocorticoidi in mielodisplasie. Si è utilizzata una tecnica di coltura cellulare che permette di analizzare il ruolo degli ormoni steroidei nel controllo della proliferazione e differenziazione. I risultati delle analisi genomiche e proteomiche ha permesso di individuare alterazioni nella regolazione in pazienti con BDA e Policitemia vera.
- Regolazione della proliferazione cellulare in cellule umane primarie identificando varianti geniche associate ad alto rischio di sviluppo di leucemie e mielodisplasie. Utilizzando forme sintetiche del GH, è stato possibile identificare oltre ai recettori nucleari anche un nuovo pathway basato sulla coniugazione con recettori di membrana presente negli eritroblasti umani da soggetti normali.

- Studio del ciclo cellulare e senescenza, caratterizzazione immunofenotipica e capacità di differenziamento. La senescenza in coltura delle cellule mesenchimali viene considerata come un rischio in quanto di difficile separazione da trasformazioni pre-cancerose. Cellule Staminali Mesenchimali umane ottenute da tessuto adiposo e midollare di donatori normali, rispondono alla presenza di Siero Fetale Bovino (FBS) piuttosto che di Lisato Piastrinico umano (PL), in modo radicalmente diverso, sia sotto l'aspetto proliferativo che morfologico che fenotipico (cambiamento dei markers di superficie). L'effetto sulla comparsa di cellule senescenti indica che queste derivano da condizioni sub-ottimali di coltura *in vitro* piuttosto che da fenomeni di trasformazione cancerosa.
- Studio dei meccanismi di controllo della cellula staminale utilizzando cellule primarie della serie eritroide come modello sperimentale.
- Analisi dei meccanismi di trasformazione tumorale *in vitro* utilizzando come modello cellule mesenchimali umane primarie.
- Studio degli effetti della proteina Nef di HIV-1 sulla regolazione delle attività funzionali in macrofagi umani.
- Stesura di progetti di ricerca per il programma H2020.
- Attività di laboratorio inerenti l'uso del cell sorter (FACSARIA BD) e di due citofluorimetri, uno obsoleto ma funzionante (FacScan BD) e uno di ultima generazione (Gallios BC). Quest'ultimo strumento (Gallios) rientra in un progetto di condivisione di piattaforme tecnologiche avanzate e innovative per la realizzazione di una struttura comune interdipartimentale con la creazione di un servizio centralizzato di citometria ad alta specializzazione (*Cytometric Core Facility*).

Attività istituzionali e di controllo

- Pareri per l'autorizzazione nazionale alle sperimentazioni cliniche di prodotti medicinali per terapie avanzate.
- Pareri per l'autorizzazione europea al commercio di prodotti medicinali per terapie avanzate.
- Pareri per il CAT (EMA, Londra) su aspetti di Terapia Genica (es. linee guida).
- Procedure europee di VHP (*Voluntary Harmonisation Procedures*) sulle Terapie Cellulari.
- Consulenza sugli aspetti regolatori dello sviluppo di prodotti medicinali per terapie avanzate.
- Attività di consulenza per ricercatori degli IRCSS nei modi di sviluppo dei PMTA sia come parte delle attività della commissione per l'autorizzazione alle sperimentazioni cliniche di fase I sia direttamente agli sperimentatori che ne fanno richiesta.
- Ispezioni per l'autorizzazione di impianti di produzione in GMP.
- Ispezioni GLP/BPL a laboratori di ricerca preclinica.
- Partecipazione alle Infrastrutture di Ricerca Europee (ECRIN, EATRIS e BBMRI).
- Coordinamento della rete italiana IATRIS.
- Relazioni internazionali con l'infrastruttura europea EATRIS.
- Partecipazioni a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci.
- Partecipazioni alla Commissione Interministeriale di Valutazione (CIV) delle biotecnologie presso il Ministero della Salute.
- Gruppo di lavoro sui prodotti cellulari della Farmacopea Europea (EDQM).
- Gruppo di lavoro sulla terapia genica della Farmacopea Europea (EDQM).

Formazione

- Attività istituzionali di formazione (workshop, convegni, corsi) sullo sviluppo in medicina traslazionale dei nuovi prodotti per terapia cellulare e genica.

Convenzioni

- Convenzione con l'AIFA per le attività svolte per la valutazione dei dossier su qualità e sicurezza sulle sperimentazioni di Fase II/III.

Altre attività

- Citofluorimetria. Coordinamento delle attività di laboratorio inerenti l'uso del cell sorter in dotazione del Reparto. Assistenza continua a gruppi sia interni sia esterni al Dipartimento di BCN nell'acquisizione, purificazione e analisi di campioni cellulari offrendo inoltre consulenza sulle strategie e sulle impostazioni sperimentali in ambito citofluorimetrico. Numerose collaborazioni sono state attivate con strutture esterne all'ISS sia universitarie sia IRCSS.