

È stato inoltre predisposto l'aggiornamento della Guida "L'accesso alle cure della persona straniera: indicazioni operative", stampata nel 2013. Tale manuale è rivolto agli operatori socio-sanitari, coinvolti nel processo di cura delle persone migranti.

Nel 2014 l'UO RCF, ha proseguito l'attività di coordinamento di due Reti nazionali e ha attivato una nuova Rete:

- *L'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 1997, del fenomeno migratorio e delle esigenze di salute ad esso collegate.
- La ReTe AIDS, attiva dal 2008, che coinvolge 19 Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico appartenenti ad ASL e ad Associazioni di volontariato impegnati in interventi di prevenzione dell'HIV e di altre IST.
- La Rete Odontoiatria pubblica e HIV, attiva da maggio 2014, network di odontoiatri operanti all'interno di strutture pubbliche presenti in diverse Regioni italiane, che accolgono persone con patologie infettive le quali necessitano di cure dentali.

Descrizione dei Reparti

Reparto Epatiti virali

Attività di ricerca

Il Reparto ha svolto nel 2014 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 A (HAV), B (HBV), C (HCV) ed E (HEV): circolazione di genotipi nei Paesi del Mediterraneo, Europa dell'Est e Balcani e in popolazioni a rischio infettivo (migranti, tossicodipendenti e detenuti).
- Profili di microRNA (miR) nelle infezioni da virus dell'epatite: applicazioni nella diagnostica (infezioni HBV occulte e linfomi HCV-associati) e nella prognosi della terapia antivirale dell'infezione da HCV.
- Sorveglianza e tipizzazione dell'epatite A in Italia nel corso dell'epidemia europea di HAV da consumo di frutti di bosco del 2013 (su incarico del Ministero della Salute-Dipartimento della Prevenzione).
- Sorveglianza virologica dell'epatite E in Italia. Accordo ISS-Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT).
- Diagnostici innovativi: validità analitica e accuratezza nella diagnosi di infezioni virali rilevanti per la salute pubblica.

Attività istituzionali

Le attività istituzionali svolte nel Reparto sono relative a:

- Laboratorio di Riferimento Nazionale per la sorveglianza epidemiologica e virologica delle epatiti virali. Trasmissione dei dati al Ministero della Salute e all'ECDC/Tessy nell'ambito dell'attività di sorveglianza europea sulle epatiti. Circolari del Ministero della Salute del 23-5-2013 (001949-P-23/5/2013 DGPRES) e del 16/12/2014 (0032982-16/12/2014-DGPRES-COD_UO-P) e Circolare della Regione Toscana dell' 8/10/2013.

- Sezione IVD dell'Organismo Notificato 0373: 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 3/2/2009.
- Determinazioni diagnostiche particolari richieste da strutture dell'SSN: rilevamento di marcatori di infezione e tipizzazione molecolare dei virus dell'epatite A, B, C ed E in pazienti con infezione virale.
- Studi nazionali di valutazione esterna di qualità di diagnostici per le epatiti virali.
- Partecipazione a commissioni/gruppi di lavoro in qualità di esperti.
- Pareri
- 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 (Accordo di collaborazione MIPI-CRIVIB 2009).

Le attività istituzionali protocollate sono di seguito documentate:

- Task force costituita per epatite A correlata al consumo dei frutti di bosco e altre matrici alimentari. Decreto Dirigenziale 06/8/2013. Analisi campioni casi di epatite A segnalati dalle ASL toscane Dr.ssa Pierozzi - Pistoia. Protocollo archivio 1294 del 14/1/2014 (protocollo MIPI 50 del 16/1/2014).
- Task force costituita per epatite A correlata al consumo dei frutti di bosco e altre matrici alimentari. Decreto Dirigenziale 06/8/2013. Analisi campioni casi di epatite A segnalati dalle ASL toscane Dr.ssa Gangemi - Livorno. Protocollo archivio 6844 del 25/2/2014 (protocollo MIPI 240 del 26/2/2014).
- Richiesta comunicazione esito tipizzazione ceppo virale HAV e riconducibilità del medesimo all'assunzione frutti di bosco surgelati della Ditta Green Ice SpA Privato Protocollo archivio 33666 del 16/10/2014 (protocollo MIPI 1354 del 17/10/2014).
- Ricerca virologica HAV su campioni biologici. Università degli Studi di Napoli "Federico II".
- Protocollo archivio 39170 del 26/11/2014 (protocollo MIPI 1553 del 27/11/2014).
- Task force costituita per epatite A correlata al consumo dei frutti di bosco e altre matrici alimentari. Decreto Dirigenziale 06/8/2013. Richiesta esito esami Federica Belotti. Protocollo archivio 39735 del 1/12/2014 (protocollo MIPI 1560 del 2/12/2014).
- Task force costituita per epatite A correlata al consumo dei frutti di bosco e altre matrici alimentari. Decreto Dirigenziale 06/8/2013. Analisi campioni casi di epatite A segnalati dalle Asl toscane Dr.ssa Gangemi - Livorno. Protocollo archivio 39892 del 2/12/2014 (protocollo MIPI 1567 del 3/12/2014).
- Certificazione IVD kit identificazione predisposizione genetica alla celiachia.
- Protocollo archivio 7508 del 3/3/2014 (protocollo MIPI 270 del 5/3/2014).
- Richiesta informazioni commercio parallelo delle strisce reattive per diabete. D.F. Parafarmaceutici S.A.S. - Protocollo archivio 9231 del 14/3/2014 (protocollo MIPI 336 del 14/3/2014).
- Richiesta informazioni per marcatura CE di contenitori sterili per la raccolta di urine e feci. Rays Health&Safety - Protocollo archivio 9873 del 19/3/2014 (protocollo MIPI 367 del 19/3/2014).
- Richiesta informazioni dispositivi medici diagnostici *in vitro* (test di gravidanza e di ovulazione). Rays Health&Safety Protocollo archivio 15012 del 6/5/2014 (protocollo MIPI 554 del 6/5/2014).
- Richiesta info su EU regulation per IVD. AST - R&D Biomedical System Engineer - Protocollo archivio 16773 del 19/5/2014 (protocollo MIPI 623 del 20/5/2014).

- Domanda di dichiarazione CE di conformità inoltrata ai sensi del DL.vo 332/2000. Dispositivo medico diagnostico *in vitro*: Rely- AMPChlamidia Trachomatis. NUREX srl - Protocollo archivio 26502 del 4/8/2014 (protocollo MIPI 1082 del 20/8/2014).
- Domanda di esame del progetto del dispositivo per test autodiagnostici (All. III, comma 6) inoltrata ai sensi del DL.vo 332/2000 (attuazione della Direttiva 98/79/CE relativa ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro*). ASI srl - Protocollo archivio 28634 del 2/9/2014 (protocollo MIPI 1127 del 3/9/2014).
- Domanda di dichiarazione CE di conformità inoltrata ai sensi del DL.vo 332/2000. DIATHEVA Protocollo archivio 31943 del 1/10/2014 (protocollo MIPI 1278 del 2/10/2014).
- Richiesta chiarimenti e acquisizione di specifica documentazione sull'attività svolta. Protocollo archivio 32623 del 7/10/2014.
- Richiesta di Rinnovo dell'autorizzazione dell'ON 0373 ISS Sezione DMDV Dip. MIPI. Protocollo archivio 39733/MIPI.ON.01 del 1/12/2014.
- Richiesta test per la ricerca dei genotipi di epatite A effettuati nell'anno 2013 e 2014. Azienda Ospedaliera Universitaria Senese. Protocollo archivio 10350 del 24/3/2014 (protocollo MIPI 430 del 2/4/2014).
- Richiesta test per la ricerca degli anticorpi IgG anti-virus epatite E effettuati nell'anno 2013 e 2014. Protocollo archivio 11380 del 1/4/2014 (protocollo MIPI 431 del 2/4/2014).
- Richiesta risultati test per la ricerca degli anticorpi IgG anti virus epatite E effettuati negli anni 2013-2014. Ospedale "San Salvatore". Protocollo archivio 32327 del 6/10/2014 (protocollo MIPI 1314 del 9/10/2014).
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Policlinico Umberto I, Dip. Medicina molecolare, UOC Virologia, Roma. Certificato N. EPA/110 del 7/3/2014, allegato alla lettera 007306/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di HCV-RNA e tipizzazione genotipo virale su campione di siero umano inviato da UO Microbiologia e Virologia, Ospedale San Bartolo, Vicenza. Certificato N. EPA/111 del 18/4/2014, allegato alla lettera 0010728/MIPI-DIA1.
- Tipizzazione genotipo virale di HCV su campione di siero umano inviato da UO Microbiologia e Virologia, Ospedale San Bartolo, Vicenza. Certificato N. EPA/112 del 5/6/2014, allegato alla lettera 0013811/MIPI-DIA1.
- Tipizzazione genotipo virale di HCV su campione di siero umano inviato da UO Microbiologia e Virologia, Ospedale San Bartolo, Vicenza. Certificato N. EPA/113 del 5/6/2014, allegato alla lettera 0013811/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Policlinico Umberto I, Malattie infettive A, Roma. Certificato N. EPA/114 del 16/7/2014, allegato alla lettera 0022188/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Ospedale di Narni, Chirurgia Generale, Narni(Terni). Certificato N. EPA/115 del 2/9/2014, allegato alla lettera 0025878/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da SC Malattie Infettive, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia. Certificato N. EPA/116 del 25/9/2014, allegato alla lettera 0030693/MIPI-DIA1.
- "Confronto Inter-Laboratorio" Saggio NAT Quantitativo HCV RNA - Studio MIPI_CRIVIB 01/13. Spedizione campioni. Protocollo archivio 23085 del 13/6/2013 (protocollo MIPI 429 del 2/4/2014).

- “Confronto Inter-Laboratorio” “Saggio Immunometrico HBsAg Quantitativo Studio MIPI_CRIVIB 02/13. Spedizione campioni. Protocollo archivio 23086 del 13/6/2014 (protocollo MIPI 579 del 8/5/2014).
- Richiesta patrocinio e concessione del logo dell’ISS per il Primo Congresso Internazionale “ICE Insieme Contro l’Epatite” Milano, 9-10 maggio 2014. Protocollo archivio 804PRE del 17/2/2014 (protocollo MIPI 320 del 12/3/2014).
- Richiesta patrocinio Workshop Internazionale “Innovation in HIV and Viral Hepatitis - Beyond viral undetectability: new frontiers and strategies” Milano 26-27 gennaio 2015. Protocollo archivio 4379PRE del 22/10/2014 (protocollo MIPI 1402 del 22/10/2014).

Rapporti dell’ISS inviati al Ministero della Salute

(attività del Gruppo di lavoro ISS in sinergia con le Regioni e con la Task Force del Ministero della Salute e del Centro Nazionale di referenza per i Rischi Emergenti in Sicurezza Alimentare dell’IZSLER)

- Epidemia di Epatite A: situazione epidemiologica in Italia, aggiornamento al 28 febbraio 2014. Caterina Rizzo, Valeria Alfonsi, Lara Ricotta, Maria Elena Tosti, Anna Rita Ciccaglione, Roberto Bruni, Stefania Taffon Luca Busani, Dario De Medici, Simona di Pasquale, Martina Escher, Gaia Scavia. Report ISS per il Ministero della Salute del 24/3/2014.
- Epidemia di Epatite A: situazione epidemiologica in Italia, aggiornamento al 31 maggio 2014. Caterina Rizzo, Valeria Alfonsi, Lara Ricotta, Maria Elena Tosti, Anna Rita Ciccaglione, Roberto Bruni, Stefania Taffon, Luca Busani, Dario De Medici, Simona di Pasquale, Martina Escher, Gaia Scavia. Report ISS per il Ministero della Salute dell’8/7/2014.

Partecipazione a commissioni/gruppi di lavoro in qualità di esperti

- Riunione presso il Ministero della Salute per indagini su epidemia di epatite virale A Partecipazione di due Esperti del Reparto Epatiti Virali MIPI-ISS (Ciccaglione Anna Rita e Bruni Roberto) nell’ambito del “Gruppo di Lavoro per indagini su focolai epidemici di Epatite Virale A” (PRE 309/13 del 4/6/2013 e Prot. ISS 16/10/2013-0038692) Riunione del 25/6/2014.
- Partecipazione in qualità di esperto del Reparto Epatiti Virali MIPI-ISS (Ciccaglione Anna Rita) nell’ambito dell’ “Expert consultation meeting on molecular characterization of hepatitis A virus for outbreak detection and response”; European Center for Diseases Control (ECDC) Stoccolma, 23-24 ottobre 2014.
- Partecipazione in qualità di esperto del Reparto Epatiti Virali MIPI-ISS (Ciccaglione Anna Rita) nell’ambito dell’ Workshop on Viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to hepatitis E virus”; EMA, Londra, 28-29 ottobre 2014.
- Convocazione in qualità di “Short Term Expert” nell’ ambito del Progetto Twinning Turchia TR 09 IB FI 01., IPA decentralised National programmes CRIS Number: TR2009/0301.01. Quality Control Tests for Human Vaccines and Sera; Ankara, 4-7 maggio 2014
- Convocazione in qualità di “Short Term Expert” nell’ ambito del Progetto Twinning Turchia TR 09 IB FI 01., IPA decentralised National programmes CRIS Number: TR2009/0301.01. Quality Control Tests for Human Vaccines and Sera; Ankara, 9-12 giugno 2014.

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 immuno-evasione 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

- Ministero della Salute 2012-2014 - RF-2010-2305199; "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 *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) rappresenti 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 transcriptoma gli effetti indotti dalla rapamicina in DC infettate al fine di migliorare la vaccinazione contro la TB e le strategie terapeutiche.
- *HIV Vaccine Research and Design* (HIVRAD) Program (P01-PAR-14-206), Progetto finanziato da NIH (2015-2020). Title: "Integrase Defective Lentiviral Vector (IDLV)-ENV Immunogen Strategy for an HIV Vaccine". Questo Program Project Grant combina le caratteristiche uniche di IDLV con le recenti strategie di immunogen design volte a promuovere la maturazione di una risposta immunitaria efficace nel tempo. IDLV sarà progettato per esprimere una serie di *HIV-Envelopes* in base al recentemente descritto CH505 *transmitted/founder Envelope* e una serie di successive varianti derivate da un individuo che ha sviluppato anticorpi neutralizzanti ad ampio spettro (*broadly neutralizing antibodies, bnAbs*) diretti contro il sito di legame del CD4. In particolare, nell'ambito del Progetto 1 supervisionerò gli esperimenti volti a definire i meccanismi che determinano la persistenza dell'immunità indotta da IDLV.
- FP 7 European Project 2011-2016. Project code: 280873. "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), HA (Influenza) o MOMP (Clamidia). 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 antigene-specifica nei diversi distretti sistemici e mucosali.
- NIH-SVEU pilot project (2012-2015). 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 (ad esempio 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.
- Research Grant from Sigma-tau S.p.A, Italy 2013-2015. Project code: DR&S 11/CR n°10. Titolo: "Vaccinazione mucosale contro il tumore metastatizzante B16". L'obiettivo del progetto è di valutare se le risposte immunitarie indotte in seguito a vaccinazione mucosale con particelle ricombinanti che esprimono un antigene modello sono efficaci utilizzando come challenge un modello tumorale che esprime lo stesso antigene.
- PRIN 2011 "Pestivirus: virus emergenti, aspetti diagnostici e profilattici" 2013-2016 project 2010LLXR94. Gli obiettivi del progetto sono i seguenti: a) sviluppare tecniche innovative di diagnostica molecolare per i pestivirus emergenti; b) studiare le risposte immunitarie innate e acquisite nei confronti dei pestivirus; c) sviluppare vaccini innovativi per la profilassi dell'infezione da pestivirus.
- Ministero della Salute 2010-2014, 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 linfoide 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 OJ/26/05/2011-PROC/2011/037 "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 ri-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.
- ECDC Call for Tender "Coordination of activities for laboratory surveillance of whooping cough in Member States and EEA countries" Publication Reference: OJ05/06/201 4-PROC/2015/2019 037. Prosecuzione del progetto precedente. È previsto un nuovo studio di sieroprevalenza per la pertosse, difterite e nuovi EQA per la diagnosi molecolare e sierologica della pertosse.
- FP7- CAPACITIES-INFRA-2012 - Project full title "European Research Infrastructures for Poverty Related Diseases Acronym: EURIPRED". Partecipazione alla standardizzazione e qualificazione a livello regolatorio/cGMP di saggi specifici per Malaria, HIV e Tubercolosi che utilizzino tecniche di citofluorimetria multiparametrica.

- Ministero della Salute 2012-2014: RF-2010-2317709. "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.
- Ministero della Salute - CCM azioni centrale di sorveglianza 2014-2015 (5M12) "Sorveglianza di laboratorio di infezioni batteriche da patogeni sottoposti a sorveglianza europea o da agenti di bioterrorismo." In ottemperanza alla normativa europea sulla diagnosi clinica di pertosse che necessita la conferma con test di laboratorio, è necessaria una ricognizione dei laboratori in grado di effettuare diagnosi di pertosse e la creazione di una rete nazionale di laboratori capaci di implementare e monitorare l'isolamento culturale di *B. pertussis*, di effettuare la diagnostica sierologica e molecolare.
- Ministero della Salute 2012-2014 Project code: RF-2010-2318269, "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.
- Progetto ISS Fasc. 3C19PI EM. Titolo: Timosina α1, TLR e cellule presentanti l'antigene (APC): un "Menage à trois" di cui avvalersi per la messa a punto di nuovi adiuvanti e agenti immunoterapeutici". La Timosina α1 è una molecola ad azione immunomodulante attualmente utilizzata in diversi trials per il trattamento di malattie infettive e cancro. La nostra linea di ricerca si propone di valutare l'azione della Timosina α1 come adiuvante vaccinale al fine di potenziare una risposta Th1 attraverso la stimolazione di cellule dendritiche mieloidi e plasmacitoidi con agonisti del TLR.
- Fondazione Italiana Sclerosi Multipla 2014-2016 Titolo: Analisi dell'INTERFEROME nella SM: alla ricerca di vie di segnale alterate. Lo studio prevede l'analisi di meccanismi relati all'Interferone, un'importante citochina con funzioni soprattutto antivirali, che rappresenta anche una delle principali terapie della Sclerosi Multipla. Intendiamo analizzare possibili alterazioni geniche coinvolte nella risposta ai virus nei pazienti con Sclerosi Multipla.
- Ministero della Salute PE-2011-02346849. Titolo "Nanotechnology for the multiplex diagnosis of infectious diseases". Identificazione di biomarkers microbici e dell'ospite per la diagnosi di malattie infettive.
- HORIZON2020 Single stage Grant TBVI2020 approved: "Selection of Antigens in the Outermost Surface of *M. Tuberculosis* to Induce a Cellular and Humoral Lung Immune Response for the Protection from Primary Tuberculosis". Produzione di anticorpi monoclonali e messa a punto di un vaccino innovativo contro la prima infezione tubercolare attraverso l'immunizzazione con componenti della superficie più esterna del micobatterio tubercolare noti per la loro funzione immunosoppressiva sulla risposta immunitaria adattativa e innata.

- Research Grant from Novartis, Italy 2014-2015. “Host-pathogen interactions, mechanisms of attenuation and immunogenicity of *Staphylococcus aureus* recombinant strains in human dendritic cells”.

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.

Brevetti

- Domanda di Brevetto Europeo No. 13722577.7 – Fase Regionale Europea della domanda di Brevetto Internazionale PCT/IT2013/000070 avente titolo: “Uso di modulatori dei recettori della sfingosina 1 fosfato per migliorare le immunizzazioni vaccinali”, 30 settembre 2014.

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 PA, 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.
- Studio fenotipico e genotipico dei fattori coinvolti nella virulenza di *Clostridium difficile*, tipizzazione dei ceppi, valutazione della sensibilità agli antibiotici e analisi dei relativi meccanismi di resistenza, al fine di identificare e caratterizzare i principali cloni circolanti in ambito nosocomiale e, in particolare, quelli riconosciuti come particolarmente virulenti, o "ipervirulenti", causa di infezioni gravi, con una più elevata mortalità, maggiori complicanze e recidive. Questi studi permettono di identificare il PCR-*ribotype* di centinaia di ceppi ricevuti da strutture dell'SSN disperse su tutto il territorio nazionale, determinare la loro resistenza agli antibiotici maggiormente associati alle infezioni da *C. difficile* (es. fluorochinoloni e macrolidi), individuare i ceppi multi-resistenti e investigare i principali fattori di virulenza (es. proteine di superficie e tossine).
- Studio della genomica di batteri Gram negativi di origine nosocomiale e comunitaria per analizzare i meccanismi di resistenza intrinseca e acquisita e per valutare i fattori di patogenicità di cloni batterici gram-negativi prevalenti in ambito nosocomiale e comunitario. L'incidenza e la prevalenza di ceppi batterici resistenti a tutti gli antibiotici è causa di alti tassi di morbidità e mortalità nel nostro Paese. Tra i ceppi più rilevanti da un punto di vista clinico Enterobacteriaceae produttori beta-lattamasi a spettro esteso

e/o resistenti ai fluoroquinoloni, carbapenemici e patogeni opportunisti multi-resistenti come *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*. Questo progetto applica gli approcci tecnologici più innovativi tra quelli disponibili per la diagnosi delle malattie infettive inclusa l'applicazione di analisi genomica e meta-genomica. Lo scopo finale è l'identificazione nella cellula batterica di bersagli molecolari da utilizzare per screening diagnostici rapidi e altamente specifici (es. al letto del paziente), identificazione di nuovi bersagli per la progettazione di farmaci antibatterici di nuova generazione da utilizzare contro i batteri multi-resistenti alle terapie convenzionali, identificazione dei veicoli che disseminano resistenza multipla agli antibiotici e dei pattern di virulenza e patogenicità dei cloni epidemici più importanti.

Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche

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

Le attività principali sono indicate di seguito:

- Diagnostica delle infezioni, basata su tecniche tradizionali (colturali e/o sierologiche) e molecolari (PCR e *Real-Time* PCR), inclusi sistemi tecnologicamente innovativi per la diagnostica molecolare e sierologica per patogeni incultivabili, difficilmente coltivabili, potenziali agenti di bioterrorismo e microrganismi implicati nelle emergenze infettivologiche (es. *Corynebacterium diphtheriae*).
- Tipizzazione degli organismi patogeni, basata su tecniche sierologiche e, soprattutto, tecniche molecolari (*Pulsed Field Gel Electrophoresis*, *multiplex* PCR, MLST e altri metodi basati sul sequenziamento).
- Sorveglianza a livello nazionale di alcune infezioni batteriche di interesse del Reparto, in particolare: sorveglianza della tubercolosi MDR, sorveglianza dell'antibiotico-resistenza, sorveglianza della legionellosi, sorveglianza delle infezioni invasive neonatali da streptococco di Gruppo B, sorveglianza delle infezioni invasive da pneumococco. I dati raccolti a livello nazionale confluiscono nelle reti di sorveglianza europee, coordinate dall'ECDC.
- Studio dei meccanismi di antibiotico-resistenza, dei loro determinanti e definizione degli elementi genetici, in ceppi di streptococchi, enterococchi e stafilococchi. Determinazione della resistenza di *M. tuberculosis* ai farmaci antitubercolari di prima e seconda linea. Ricerca di combinazioni di farmaci inibenti/sterilizzanti colture dormienti di *M. tuberculosis* in modelli di infezione *in vitro* ed *ex vivo*.
- Studio dei determinanti di virulenza (produzione di tossine, formazione di biofilm, ecc.) che contribuiscono all'insorgenza e gravità della malattia nei patogeni oggetto di sorveglianza. Studio di candidati vaccinali, immunoterapici e/o biomarcatori per *M. tuberculosis*.
- Ampliamento e mantenimento di una ceppoteca di stipiti batterici di pertinenza del Reparto inclusa una ceppoteca nazionale con ceppi antibiotico-resistenti caratterizzati geneticamente, inclusi stipiti farmaco-resistenti di *M. tuberculosis* e una ampia ceppoteca di ceppi del genere *Leptospira*.
- Valutazione di prodotti biocidi, nell'ambito del gruppo di lavoro sui biocidi dell'ISS, e studio dell'impatto dell'uso dei biocidi sull'emergenza di antibiotico-resistenze clinicamente rilevanti. Studio *in vitro* dell'attività di disinfettanti di origine naturale contro Legionella.

Reparto Malattie immunomediate

Il Reparto immunità anti-infettiva 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 in corso di infezioni da *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), *Bordetella pertussis*, *Neisseria species*, *Clostridium tetani*, *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, Epstein Barr virus, HIV, HBV, HPV, Influenza virus, RSV, Chikungunya virus, HHV2, Mycoplasma, Pestivirus 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) e in altri modelli animali di interesse veterinario;
- 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.

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.

Brevetti

- Domanda di Brevetto Europeo No. 13722577.7 – Fase Regionale Europea della domanda di Brevetto Internazionale PCT/IT2013/000070 avente titolo: "Uso di modulatori dei recettori della sfingosina 1 fosfato per migliorare le immunizzazioni vaccinali", 30 settembre 2014.

Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali

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

/index.asp) dell'*International Commission for Trichinellosis*. Il personale del Reparto si dedica ad attività di formazione nel campo specifico delle zoonosi parassitarie trasmesse con gli alimenti per il personale dell'SSN, degli stati membri dell'Unione Europea e dei Paesi in via di sviluppo. Il Reparto produce e vende, in Italia e all'estero, antigeni e acidi nucleici parassitari, ceppi di parassiti e campioni per *proficiency test*. Dal 2006, il Reparto è accreditato secondo la norma ISO 17025:2005. Inoltre dal 2014, il Reparto è accreditato secondo la norma ISO 17043:2010 come provider di *proficiency testing*.

Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale

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

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

Reparto Malattie virali e vaccini attenuati

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

Attività di sorveglianza (CCM/Azioni Centrali Ministero Salute)

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

In questo contesto conduce annualmente attività finalizzate alla:

- Conferma diagnostica dei casi di Morbillo e di Rosolia verificatisi in Italia
- Conferma diagnostica dei casi di Parotite verificatisi in Italia
- Caratterizzazione molecolare dei ceppi di virus morbillo e rosolia circolanti
- Caratterizzazione molecolare dei ceppi di virus parotitici circolanti
- Aggiornamento periodico della piattaforma di notifica "Sistema di Sorveglianza Integrato del Morbillo e della Rosolia" e inserimento delle sequenze nella banca dati della WHO (*MeaNs*).

Le competenze tecnico/scientifiche del Laboratorio, relative alla diagnosi di virus morbillo e rosolia vengono annualmente verificate dalla WHO, attraverso la partecipazione obbligatoria

a due *External Quality Assessment Programme*, uno ricevendo campioni da saggiare in cieco e uno inviando i propri campioni al Laboratorio di Riferimento Europeo.

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

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

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

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

Attività di ricerca

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

Reparto Malattie virali e vaccini inattivati

Le principali attività, istituzionali di sorveglianza e di ricerca, svolte da Reparto, riguardano le infezioni virali dell'apparato respiratorio, con particolare riferimento allo studio dei virus influenzali circolanti nella popolazione umana, nei loro aspetti eziologici, evolutivi, patogenetici e di virulenza.

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

Il Reparto funge quindi da unità tecnica di riferimento nazionale e internazionale per tutte le suddette tematiche.

Visto il carattere fortemente zoonotico dell'influenza e le complesse interrelazioni esistenti tra influenza umana e animale, vengono inoltre svolti studi sui virus influenzali circolanti in ospiti animali: particolare attenzione viene rivolta alle specie coinvolte nell'emergenza di pandemie nell'uomo (specie aviarie domestiche e selvatiche, specie suina).

In questo ultimo settore di interesse, il Reparto collabora da molti anni con il *WHO-CC for Influenza Ecology in animals* (*St. Jude Children's Hospital, Memphis*), nonché con Laboratori veterinari nazionali (IIZZSS e Università). Sono state avviate collaborazioni con *Novosibirsk State University (Russian Federation)*, per la ricerca di virus in aree Siberiane dell'Asia Centrale, che rappresentano importanti siti riproduttivi di uccelli acquatici e crocevia di rotte migratorie da Asia Meridionale, Europa, Africa.

Attività di sorveglianza (CCM- Azioni Centrali)

In qualità di *National Influenza Centre/NIC* fa parte della rete internazionale dei 142 laboratori della WHO per lo svolgimento del *Global Influenza Programme/GIP*. Il NIC è anche Organismo notificato e registrato presso l'ECDC.

In questo contesto conduce annualmente attività finalizzate a: