

Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute

Il Reparto progetta e sviluppa strumentazione innovativa, applicata alla salute umana, in cui è coinvolta prevalentemente radiazione ionizzante che ha origine nel nucleo atomico. Sono in corso attività di ricerca applicata a:

- diagnosi e terapia di tumori,
- *imaging* molecolare con radionuclidi su modelli animali,
- monitoraggio ambientale di radioattività e inquinamento atmosferico.

Queste attività sono affiancate dalla ricerca sperimentale di base in fisica (sub)nucleare e si avvalgono delle tecnologie avanzate sviluppate in quest'ultimo contesto.

Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali

Il Reparto svolge le seguenti attività:

Missione

- Individuazione di nuovi marcatori tumorali come bersaglio di nuovi trattamenti terapeutici.
- Studio di sostanze naturali di origine vegetale e animale per l'individuazione di nuovi agenti chemosensibilizzanti e citotossici.
- Impiego delle nanotecnologie per il miglioramento dell'efficienza terapeutica in termini di specificità, farmacodinamica e farmacocinetica.

Attività di ricerca

- Analisi degli effetti di agenti xenobiotici e/o sostanze naturali (liberi e/o veicolati da nanocarriers) su colture 3D e cellule con proprietà stem ottenute da linee tumorali umane.
- Applicazione delle nanotecnologie per il *delivery* di agenti con potenziale attività terapeutica, mediante studi *in vitro*, *in vivo* ed *ex vivo*.
- Studio del meccanismo di azione e dell'attività farmacologica di sostanze di origine naturale, animale e vegetale, su modelli *in vitro* ed *ex vivo*.
- Indagini ultrastrutturali su cellule eucariotiche e procariotiche, agenti patogeni, e campioni *ex vivo* provenienti da donatori sani e/o pazienti affetti da patologie a varia eziologia.
- Messa a punto di procedure standardizzate per la valutazione *in vitro* della tossicità di nanoparticelle.

Attività istituzionali e di controllo

- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali per la sperimentazione di prodotti nanotecnologici e sostanze naturali.
- Controllo di corpi estranei in campioni di diversa origine mediante microscopia elettronica.

Reparto Modelli di sistemi complessi e applicazioni alla stima dei rischi

L'attività del Reparto si basa sullo sviluppo e impiego di metodologie teoriche e computazionali per la simulazione e lo studio di sistemi complessi di interesse biomedico, per l'uso delle radiazioni a fini terapeutici e per la valutazione dell'impatto sanitario dei rilasci radioattivi. Sono in corso attività di ricerca applicate a:

- sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione dei sistemi di trattamento radioterapeutici e stima del rischio radiobiologico. Utilizzo di sistemi di calcolo avanzato per simulazioni MonteCarlo in applicazioni radioterapeutiche innovative;

- modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane;
- studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi;
- studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA;
- valutazione delle conseguenze sulla salute del rilascio di materiale radioattivo (criteri e modelli per la stima dei processi di contaminazione ambientale e delle relative conseguenze sanitarie, anche in rapporto a eventi incidentali e intenzionali).

Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- studi ultrastrutturali sulla morfogenesi virale e sulle modificazioni cellulari e subcellulari indotte da agenti infettivi.
- sviluppo e applicazione di nuove tecnologie per l'immunocaratterizzazione di agenti trasmissibili.
- studi ultrastrutturali su fattori di virulenza di agenti infettivi.
- studio del meccanismo di azione di farmaci naturali ad attività antivirale e antibatterica.
- studio, basato su tecniche di microscopia ottica ed elettronica e di biologia cellulare, delle interazioni tra modelli cellulari e agenti patogeni, per la valutazione del danno cellulare e subcellulare.

Reparto Radiazioni non ionizzanti

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Valutazione e riduzione dei rischi delle radiazioni non ionizzanti (campi elettrici ed magnetici statici e a frequenze estremamente basse, campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde, radiazione infrarossa, visibile e ultravioletta, nell'ambiente e in altre condizioni comportanti l'esposizione a tali radiazioni).
- Studi sull'interazione dei campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici e della radiazione ottica con i sistemi biologici e l'organismo umano.
- Studi sui possibili effetti sulla salute dei campi magnetici a 50 Hz.
- Studi sui possibili effetti sulla salute dei campi ad alta frequenza (es. telefoni cellulari).
- Dosimetria personale e valutazione dei rischi della radiazione ultravioletta anche in aree a forte depauperamento di ozono.

Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute

Valutare le esposizioni, le dosi e i rischi sanitari connessi all'esposizione della popolazione e dei lavoratori alla radioattività, e più in generale alle radiazioni ionizzanti, in situazioni normali (es. radon, NORM) e incidentali (es. Chernobyl e Fukushima).

Predisporre e coordinare programmi per la prevenzione e riduzione dei rischi connessi alla radioattività, incluso l'informazione della popolazione, con particolare riguardo al radon (Piano Nazionale Radon).

Fornire supporto agli organismi internazionali (WHO, UNSCEAR, IAEA, ICRP, EU, ecc.), nazionali (Ministeri Salute, Ambiente, ecc.) e regionali e locali (assessorati sanità e ambiente, ARPA, ASL, ecc.) su radioattività e radioprotezione.

Reparto Tecnologie fisiche in biomedicina

Le aree di attività del Reparto si riferiscono a:

- sviluppi di nuove tecnologie fisiche nell'uso delle radiazioni in campo medico.
- studi di RMN volti alle applicazioni in radioterapia anche tramite l'individuazione di indicatori predittivi della risposta cellulare al trattamento.
- sviluppo di metodologie per il miglioramento di qualità nelle tecnologie che applicano radiazioni ionizzanti in medicina.
- studio di problematiche etiche relative alla sperimentazione clinica che fa uso di radiazioni ionizzanti.

Reparto Tecnologie per la biologia dei sistemi

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- creazione e messa a punto di una piattaforma per studi di *systems biology* impiegante tecnologie di calcolo parallelo; potenziamento e ottimizzazione dell'architettura del cluster di calcolo.
- sviluppo di un sistema hardware/software per la visualizzazione 3D interattiva e in tempo reale di macromolecole di interesse biomedico.
- studio della struttura dell'aggregato tossico della calcitonina come modello di proteina amiloide e studio dell'interazione di tale struttura con modelli di membrane lipidiche; simulazione della struttura dell'aggregato tossico di proteine amiloidi con tecniche di dinamica molecolare.
- sistemi cognitivi: studio dei meccanismi di comunicazione tra aree cerebrali e individuazione delle strutture fondamentali che la veicolano in compiti cognitivi.
- attività di ricerca e sviluppo mirata alla realizzazione di *middleware* di supporto alla diagnostica medica e per un uso appropriato dei test diagnostici.

Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche

L'attività del Reparto è rivolta in generale a temi di sanità pubblica e di ricerca biomedica. Nel campo sanitario vengono applicate competenze di tipo ingegneristico, applicate a temi quali:

- valutazione di strutture ospedaliere pubbliche in cui si svolgono attività di trapianto di organi, in collaborazione con il CNT.
- gestione e sicurezza delle tecnologie nelle strutture sanitarie, principalmente a livello di infrastrutture e impianti.
- cooperazione internazionale allo sviluppo, in progetti di tipo sanitario.

Nel campo della ricerca biomedica si svolgono studi con applicazione di strumenti e metodi di misura, principalmente in relazione alle funzioni del sistema nervoso.

I progetti e le collaborazioni in atto sono principalmente rivolte a:

- analisi della funzione visiva nell'uomo, con metodi elettrofisiologici, psicofisici e ottici.
- analisi del controllo motorio e della postura.

I risultati vengono applicati in studi riguardanti lo sviluppo e la valutazione di metodi diagnostici e la sperimentazione clinica di terapie innovative.

CENTRO NAZIONALE AIDS PER LA PATOGENESI E VACCINI CONTRO HIV/AIDS

Il Centro Nazionale AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro l'HIV/AIDS (CNAIDS) è stato costituito nel corso del 2005. Il Centro nasce come necessaria strutturazione delle attività istituzionali, scientifiche, progettuali e di coordinamento del Reparto AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e immunomediate. Missione del Centro è la lotta contro l'HIV/AIDS e le sindromi associate tramite lo sviluppo di vaccini e approcci terapeutici innovativi basati sullo studio dei meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV e della sua progressione. A tale scopo, il Centro è stato strutturato per svolgere una ricerca di tipo "traslazionale", cioè dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica. L'organizzazione dei Reparti riflette questo tipo di approccio, necessario allo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche. Avvalendosi del coordinamento di programmi nazionali e internazionali e della cooperazione con l'Industria, il Centro vuole assicurare l'implementazione e il trasferimento dei nuovi presidi preventivi e terapeutici al cittadino, garantendo una corretta sinergia tra Pubblico e Privato. Obiettivo del Centro è, infatti, assicurare i benefici della ricerca non solo ai Paesi sviluppati ma, soprattutto, ai Paesi dove l'infezione da HIV e l'AIDS rappresentano una grave emergenza socio-sanitaria ed economica. In questo contesto le attività del Centro, con il know-how scientifico e tecnologico che ne deriva, la sua leadership in network nazionali e internazionali e le sue molteplici cooperazioni con i Paesi in via di Sviluppo e con le Agenzie Umanitarie, lo rendono un soggetto di riferimento nazionale e internazionale nella lotta contro l'HIV/AIDS.

Il Centro Nazionale AIDS è strutturato in 5 Reparti: 1) Patogenesi dei Retrovirus, 2) Interazione Virus-ospite (Core Lab di Immunologia), 3) Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani (Core Lab di Virologia), 4) Sperimentazione clinica (Core Lab di Sperimentazione), e 5) Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo.

Resoconto attività 2014

Oltre ai Progetti speciali, nel 2014 il CNAIDS ha condotto vari altri progetti e attività:

Sperimentazioni cliniche (finanziate dal Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri e dall'AIFA)

Nell'ambito del Programma di sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante, biologicamente attiva, Tat di HIV-1, dopo la conclusione della sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino Tat in soggetti HIV+ in terapia HAART (ISS T-002), nel 2013 si è proceduto con l'attivazione degli 8 centri clinici coinvolti nello studio osservazionale (ISS T-002 EF-UP) per l'estensione per ulteriori 3 anni del monitoraggio dei pazienti che avevano preso parte allo studio ISS T-002, con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat. In parallelo, il Centro sta sviluppando approcci vaccinali innovativi basati sulla combinazione di Tat con la proteina strutturale Env deleta della regione V2 di HIV, in collaborazione con Novartis. La sicurezza e immunogenicità di questo nuovo approccio vaccinale sono state valutate in uno studio clinico preventivo di fase I (ISS P-002) in tre centri clinici in Italia che si è concluso ad inizio 2014.

Inoltre il Centro sta continuando le sue attività nell'ambito del "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", finanziato dal Ministero degli Affari Esteri. Il trial clinico di fase II terapeutico con il vaccino Tat in Sudafrica è stato completato ed è stato iniziato uno studio osservazionale di follow-up.

Infine nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AIFA si sta proseguendo con la sperimentazione clinica monocentrica volta a studiare l'attività anti-tumorale e la tollerabilità degli HIV-PI (indinavir) in associazione a chemioterapia convenzionale in pazienti sieronegativi affetti da sarcoma di Kaposi classico in stadio avanzato, attivato nel 2008.

New therapeutics and immunogens generated by incorporating short RNAs and protein antigens in exosomes

Progetto approvato nell'ambito della "Ricerca Finalizzata 2010" (con scadenza prorogata al 2016) finanziato dal Ministero della Salute.

Gli scopi principali del presente progetto sono: a) ingegnerizzare piccoli RNAi allo scopo di ottimizzarne l'incorporazione negli esosomi; b) costruire una piattaforma vaccinale CTL basata sull'utilizzo di esosomi ingegnerizzati. Riguardo l'incorporazione di RNAi in esosomi, il progetto è stato finora così sviluppato: le *Exosome incorporating sequences* (EIS) sono state clonate in un vettore d'espressione eucariotico. Le sequenze eterologhe di RNA sono state clonate nel relativo polylinker in modo da poter generare un singolo trascritto che includa sia EIS che l'RNAi. In particolare, è stata clonata la forma matura del miR146a (un miR che inibisce la trascrizione dell'mRNA di CXCR4). Il costrutto molecolare è stato trasfettato in cellule 293T e gli esosomi prodotti da queste cellule sono stati purificati. Gli esosomi contenenti sequenze miR146a sono stati utilizzati per trattare cellule della linea umana U937 che esprimono grandi quantità di CXCR4. Abbiamo verificato che le cellule trattate con gli esosomi hanno ridotto significativamente l'espressione di CXCR4. Questi dati rappresentano la prova di principio circa la funzionalità della strategia di incorporazione dei miR tramite EIS.

I risultati circa lo sviluppo della piattaforma vaccinale CTL basata sugli esosomi sono stati:

- Proteine eterologhe incorporate negli esosomi ingegnerizzati vengono efficientemente cross-presentate. A questo risultato siamo arrivati per mezzo dell'analisi di cross-presentazione su PBMC da pazienti positivi per HCV trattati con esosomi incorporanti la proteina NS3 di HCV.
- Proteine eterologhe incorporate negli esosomi ingegnerizzati sono immunogenici. L'immunogenicità degli antigeni eterologhi è stata valutata mediante inoculo degli esosomi a base Nefmut in topi C57 Black/6, usando esosomi incorporanti l'antigene virale HPV-E7.
- Antigeni tumorali associati agli esosomi ingegnerizzati inducono linfociti citotossici (CTL) specifici in grado di bloccare lo sviluppo del tumore in protocolli di immunizzazione sia preventivi che terapeutici.
 - L'attività antitumorale degli esosomi a base Nefmut è stata valutata inoculando topi C57 Black/6 con cellule tumorali TC-1.

Development of Genetic Antibodies against HIV/AIDS in the Nonhuman Primate Model.

Progetto finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Progetto Nazionale AIDS.

Nonhuman Primate Model for HIV/AIDS: a platform to evaluate the humoral correlate(s) of protection and to generate therapeutic antibodies against structural and nonstructural HIV-1 proteins.

Progetto finanziato nell'ambito dell'Accordo di collaborazione ITALIA/USA.

Nel corso del 2014 il CNAIDS ha inoltre continuato il lavoro riguardante la generazione e sviluppo di anticorpi ricombinanti a catena singola (scFV) a scopo terapeutico contro HIV/AIDS. In tale ambito, RNA estratto da linee cellulari selezionate di scimmia vaccinate con Tat o Tat/ Δ V2-ENV e producenti *in vitro* anticorpi anti-Tat e/o Δ V2-Env, è stato amplificato e frammenti di catene VH/VL sono stati assemblati in vettori di espressione. Tramite *phage display* abbiamo ottenuto ad oggi 2 anticorpi scFV contro Tat che ci proponiamo di caratterizzare estensivamente (legame, mappatura degli epitopi, attività biologiche e attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, Tat rescue, saggio della inibizione della fusione cellulare). Nel corso del 2014, sia in ambito internazionale (AmfAR) che nazionale (Ministero della Salute, Ricerca Sanitaria) sono stati presentati progetti con l'obiettivo di sviluppare un nuovo approccio terapeutico contro HIV/AIDS basato sulla combinazione di scFV e TALEN e mirante alla "cura" contro l'HIV.

Nel corso del 2014, sulla base di studi precedenti sono stati presentati e finanziati due progetti (vedi attività programmata 2015):

Valore predittivo della proteina CXCL-10 (IP-10) nella progressione dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti HIV-1/HCV

Progetto finanziato nell'ambito del fellowship program 2014-2016 della Gilead Science. L'obiettivo del progetto è di determinare il valore predittivo della proteina CXCL-10 (IP-10) nella progressione dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti HIV-1/HCV e il ruolo di Tat di HIV nel modulare l'espressione di IL-10 e di DPP4.

Fattori virali e marcatori di infiammazione identificati in pazienti sottoposti a ART e correlati ad una prognosi favorevole della malattia: la popolazione sensibile dei migranti

Progetto finanziato nell'ambito del fellowship program 2014-2016 della Gilead Science. L'obiettivo del progetto è dirilevare biomarcatori infiammatori e virali utili per la valutazione, il monitoraggio e la predizione dell'efficacia della terapia antiretrovirale in soggetti HIV+ autoctoni e migranti con un diverso background genetico, immunologico e virologico.

Studi mirati alla caratterizzazione molecolare e di sequenza di regioni variabili e costanti della gp120 di HIV in varianti del virus che si selezionano nei differenti stadi della malattia.

Progetto finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Progetto Nazionale AIDS.

Nel corso del 2014, sono stati completati studi mirati a caratterizzare le varianti di HIV-1 sottotipo C (il sottotipo più rappresentato a livello globale ed estremamente diffuso in Africa Sub-Sahariana) isolate da individui sudafricani e dello Swaziland a diverso stadio della malattia (stadio di infezione recente, stadio cronico e stadio tardivo). Questi studi hanno dimostrato che nella fase cronica della malattia si selezionano varianti che mostrano un allungamento della sequenza aminoacidica della regione variabile V1 della gp120, insieme ad un aumento dei siti putativi di glicosilazione in questa regione e una diminuzione della carica elettrica totale della regione V5 che tende a diminuire nella transizione da infezione recente a infezione cronica e ad aumentare nuovamente nel passaggio alla fase tardiva. Anche le regioni costanti della gp120 vanno incontro a cambiamenti nella fase cronica, in particolare vengono selezionate varianti che presentano un aumentato numero di siti sotto pressione selettiva positiva nella regione C3, la maggior parte dei quali costituita da siti putativi di glicosilazione. Questi siti si trovano principalmente nella regione alfa-2 elica della porzione C3 e in prossimità dei siti di legame ai recettori cellulari per le chemochine. L'interpretazione di questi dati è che nella fase cronica della malattia si selezionano, nelle regioni variabili e costanti menzionate, varianti che consentono al virus di eludere il riconoscimento da parte della risposta immunitaria specifica per HIV. I risultati ottenuti sono stati pubblicati in riviste scientifiche "peer reviewed", ad alto *Impact Factor*.

Descrizione dei Reparti

Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo

La missione del Reparto è quella di studiare gli aspetti patogenetici, clinici ed epidemiologici dell'infezione da HIV nei Paesi in via di sviluppo e nelle popolazioni "fragili e sensibili" a rischio di infezione da HIV nel nostro Paese, quali migranti, adolescenti, tossicodipendenti, omosessuali, detenuti, ecc., allo scopo di incrementare la conoscenza della storia naturale dell'HIV/AIDS in contesti sociali economicamente disagiati e/o caratterizzati da peculiari aspetti ambientali, culturali e igienici e promuovere adeguati comportamenti di prevenzione dall'infezione. Un aspetto particolarmente importante della missione è quello di contribuire a migliorare i servizi di sanità pubblica nei Paesi in via di sviluppo per creare le basi per studi epidemiologici e patogenetici dell'infezione da HIV in loco in collaborazione con le autorità scientifiche e politiche del Paese ospitante, incluse le sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS.

Sulla base degli obiettivi di missione, il Reparto compie studi di patogenesi mirati a rilevare le caratteristiche molecolari e antigeniche delle varianti di HIV che si selezionano a differenti stadi della malattia per resistere alla risposta immune dell'ospite.

Nell'ambito di un Programma finanziato dal Ministero degli Affari Esteri, mirato a supportare le strategie di contenimento dell'infezione attuate dal governo sudafricano, il personale del Reparto è coinvolto nella conduzione di un trial clinico terapeutico di fase II in Sudafrica con il vaccino contro l'HIV/AIDS, basato sulla proteina Tat di HIV-1 (trial ISS T-003), sviluppato dal Centro Nazionale AIDS. Le attività del Reparto in questo ambito sono state: a) conduzione di attività di rafforzamento delle infrastrutture e delle capacità cliniche e di laboratorio di due siti in Sudafrica coinvolti nel trial e supporto ai centri clinici sudafricani coinvolti nel Progetto alla conduzione del trial (in doppio cieco su 200 volontari); b) conduzione di attività di supporto al Governo sudafricano centrale e provinciale per l'offerta di servizi sanitari correlati alla somministrazione di farmaci antiretrovirali.

In linea con la sua missione, il Reparto è impegnato in attività di prevenzione e monitoraggio dell'infezione da HIV. In particolare, il Reparto collabora in studi mirati a monitorare i comportamenti a rischio di gruppi vulnerabili, quali i giovani adolescenti e ad implementare interventi di prevenzione.

Inoltre il Reparto è impegnato nel campo della formazione del personale sanitario a contatto con le popolazioni fragili dei migranti con l'obiettivo di migliorare le conoscenze riguardo il contesto sociale e culturale dei pazienti e promuovere un maggiore accesso della popolazione migrante ai servizi del Sistema Sanitario Nazionale.

Il Reparto esegue studi virologici ed epidemiologici in popolazioni selezionate, residenti in Italia, "fragili" o "sensibili" o con comportamenti a rischio d'infezione da HIV, allo scopo di monitorare l'eterogeneità dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in queste popolazioni. I risultati finora ottenuti evidenziano la necessità di attuare appropriate strategie di sorveglianza delle varianti circolanti nelle popolazioni di individui HIV-infetti con comportamenti a rischio di infezione da HIV e nella popolazione generale di individui HIV-infetti, allo scopo di attuare o rinforzare strategie di contenimento della diffusione dell'infezione da HIV in Italia.

Infine, il Reparto è inserito nelle attività di valutazione e verifica della conformità dei dispositivi medico-diagnostici *in vitro* relativi all'infezione da HIV-1 e HIV-2 e all'infezione da HTLV-I e HTLV-II con tre elementi di personale che comprendono due tecnici come "Esecutore di Saggi" e "Sostituto Responsabile" il Direttore con la nomina di "Responsabile Valutatore".

Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia

Il Reparto è organizzato in 4 unità che svolgono studi di base nel campo dell'infettività di HIV, dell'immunità umorale, dell'immunità cellulo-mediata naturale e acquisita, e delle relazioni funzionali che intercorrono tra il sistema vascolare e il sistema immune nel corso dell'infezione da HIV e altri patogeni, quali i virus oncogeni associati ai tumori AIDS-relati, o in risposta ad immunogeni, quali antigeni di HIV/SIV. Sulla base di questi studi, il reparto sviluppa e/o valida nuovi immunogeni e nuove strategie di vaccinazione sistemica e mucosale contro l'HIV/AIDS, per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche innovative applicabili all'uomo. Il reparto include il *Core Lab* di immunologia del Centro. In questo contesto il Reparto sviluppa, valida e attua saggi standardizzati per la caratterizzazione delle risposte umorali e delle risposte cellulari nel campo sia dell'immunità naturale che adattativa, *in vitro* ed *ex vivo*.

Le principali attività del Reparto sono volte i) a determinare gli effetti di Tat sull'infettività di HIV e immunomodulatori su cellule dendritiche, endoteliali e linfocitarie; ii) allo studio delle risposte innate e adattative cellulari in seguito all'infezione da HIV o all'immunizzazione con vaccini basati su Tat; iii) a sviluppare immunogeni di nuova concezione basati su Tat ed Env modificati; iv) a determinare il ruolo di Tat nell'induzione/modulazione di risposte anticorpali neutralizzanti, nonché v) a sviluppare terapie innovative contro l'angiogenesi e i tumori associati e non all'infezione da HIV. A questo proposito è previsto l'utilizzo degli inibitori della proteasi dell'HIV per fermare la progressione e le recidive del carcinoma intraepiteliale della cervice uterina (CIN) nelle persone HIV negative. Inoltre, al fine di valutare un possibile effetto antitumorale del vaccino Tat, verificheremo la capacità di linee cellulari di carcinoma uterino HPV16+ di internalizzare Tat e gli effetti sull'espressione di geni e proteine cellulari o del papillomavirus (HPV).

Reparto Patogenesi dei retrovirus

Il Reparto sviluppa essenzialmente le seguenti attività:

- Sviluppo di una piattaforma vaccinale CTL dove gli antigeni proteici vengono fusi al C-terminale di Nefmut (un mutante della proteina Nef di HIV-1 isolato nel nostro laboratorio) per essere incorporati negli esosomi, sfruttando la capacità di questo mutante di incorporarsi ad alti livelli negli esosomi. Esperimenti *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato la possibilità di semplificare in modo critico l'applicazione di questa strategia per la cui efficacia abbiamo dimostrato essere sufficiente l'impiego di metodiche di vaccinazione con DNA;
- Studio dei meccanismi di diffusione dell'infezione di HIV nel paziente infetto, con particolare riguardo alla formazione dei *viral reservoirs* e della latenziazione del virus HIV. Sulla base delle recenti osservazioni secondo le quali esosomi da cellule infettate da HIV-1 incorporano proteine biologicamente attive (in particolare la metalloproteasi ADAM17), abbiamo esteso le nostre osservazioni sugli effetti degli esosomi sull'espressione di HIV in cellule primarie latentemente infette. I risultati di questi studi potranno avere rilevanza non solo per svelare nuovi meccanismi patogenetici di HIV, ma anche per migliorare le attuali strategie farmacologiche mirate all'eradicazione del virus;
- Studi sugli effetti patogenetici della proteina regolatoria Nef di HIV, in particolare come effettore dei meccanismi indotti da esosomi rilasciati da cellule infette da HIV-1. cini.

Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani

Il Reparto affronta tematiche di ricerca di base, di patogenesi dell'infezione con SIV, virus chimerici SIV/HIV (SHIV), HIV e di ricerca applicata sulla immunogenicità ed efficacia di nuovi approcci preventivi e terapeutici contro l'HIV/AIDS. Nel corso del 2014 è terminato il lavoro sull'efficacia protettiva di un Tat-vaccino con particolare enfasi allo studio del profilo delle sottoclassi di IgG nel plasma di scimmie vaccinate e non con proteina Tat di HIV con diverso outcome virologico dopo infezione sperimentale con SHIV.

Altre attività del reparto sono state indirizzate a studi di patogenesi delle infezioni virali e retrovirali (infettività e tropismo virale, caratterizzazione di varianti virali emergenti nelle fasi precoci dell'infezione mucosale) e allo studio delle interazioni virus-ospite con particolare riguardo al profilo genetico (MHC). Parte delle attività sono state focalizzate sullo studio della replicazione di isolati primari di HIV-1 in cellule dendritiche, macrofagi e linfociti T CD4+ mediante l'utilizzo di ceppi CCR5-tropici (M-tropici), CXCR4-tropici (T-tropici) e CCR5/CXCR4-tropici (dual-tropici). Nel campo della patogenesi, il lavoro si è focalizzato sulla caratterizzazione di genomi virali nel tratto genitale maschile e in altri distretti linfoidi e non linfoidi di scimmie incluse in diversi studi preclinici di vaccinazione preventiva.

In prosecuzione di progetti precedenti, cloni di cellule B derivate da scimmie vaccinate e "protette" dopo challenge con SHIV89.6P e produttori *in vitro* anticorpi contro Tat ed Env sono stati utilizzati per generare anticorpi ricombinanti a catena singola (scFV) a scopo terapeutico. In particolare, tramite phage display, sono stati identificati due scFV (VH/VL λ) contro Tat. Le sequenze codon ottimizzate sono state inserite nel vettore di espressione pOPE101-215Yol. La produzione e purificazione di questi due scFV sono in corso secondo metodologie standardizzate. Seguiranno quindi studi per la loro caratterizzazione (legame, mappatura degli epitopi, attività biologiche e attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, *Tat rescue*, saggio della inibizione della fusione cellulare). Contestualmente, nel corso del 2014, sono stati sottoposti progetti con l'obiettivo di sviluppare un nuovo approccio terapeutico contro HIV/AIDS basato sulla combinazione di scFV e TALEN, mirante alla "cura" contro HIV.

Il reparto sulla base della propria specifica esperienza, ha continuato il lavoro mirante alla determinazione quantitativa di HIV-1 in campioni biologici di pazienti arruolati in trial clinici. Oltre allo sviluppo di nuove metodologie molecolari e biologiche intese a studiare aspetti dell'immunità acquisita e innata, in qualità di core-lab di virologia, il reparto sviluppa e standardizza metodiche finalizzate al rilevamento di virus, anticorpi o proteine in campioni biologici di scimmie (sangue e tessuti) con metodiche di biologia cellulare, molecolare e istologica.

Nel 2014 il reparto ha continuato le attività di formazione di studenti nel corso di Laurea specialistica fornendo ai candidati una formazione completa per quanto riguarda la sicurezza e la gestione autonoma di un progetto di ricerca che sia applicabile in campo biomedico/clinico.

Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione)

Il Reparto è costituito da quattro Unità funzionali integrate: Laboratorio Centralizzato di Immunologia e Virologia per le Sperimentazioni Cliniche (Unità di laboratorio congiunta ISS/IFO San Gallicano), Clinical Trial Management, Analisi e validazione dati, Validazione Preclinica.

Le attività del Reparto sono centrate sulla preparazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche volte alla valutazione di candidati vaccinali innovativi per la prevenzione e la terapia dell'HIV/AIDS.

In particolare le attività del Reparto includono:

- La preparazione della documentazione tecnico-scientifica relativa alla richiesta di approvazione all'uso nell'uomo di nuovi candidati vaccinali.
- La preparazione della documentazione tecnico-scientifica e clinica necessaria per l'attivazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche.
- La conduzione di sperimentazioni cliniche di fase I/II, compreso il coordinamento e il monitoraggio delle attività realizzate nei centri clinici, anche attraverso la collaborazione con *Contract Research Organization* (CRO).
- La realizzazione di test immunologici e virologici previsti nelle fasi di pre-screening, trattamento e follow-up dei volontari/pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche (*Core Lab* di Immunologia e Virologia).
- La standardizzazione e la validazione di test immunologici specifici per la valutazione di candidati vaccinali (ISS-*Core Lab* di Immunologia e Virologia).
- L'analisi statistica dei dati relativi agli studi preclinici e clinici.
- La preparazione di specifiche relazioni tecniche e documentazione finale relativa alle sperimentazioni cliniche.

CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA, SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) si caratterizza e qualifica per l'approccio disciplinare e l'applicazione ad argomenti di salute rilevanti per la popolazione italiana. Questa ultima caratteristica rende conto dell'ampia varietà di temi affrontati e di attività condotte.

Il Centro opera attraverso l'integrazione di attività di servizio e di ricerca epidemiologica applicata nella sanità pubblica, con speciale attenzione a fornire risposte ai problemi scientifici dell'SSN, del Ministero della Salute, dell'AIFA, degli Assessorati Regionali alla Salute e delle ASL.

È da sottolineare l'elevato grado di interazione presente tra il CNESPS e le strutture territoriali, oltre che centrali, dell'SSN dovuta allo svolgimento di attività di ricerca e servizio in molti ambiti di competenza dei Dipartimenti di Prevenzione delle regioni e PA e che i tre settori di attività che caratterizzano il CNESPS quali l'epidemiologia, la sorveglianza e la promozione della salute per definizione richiedono studi di popolazione e quindi la collaborazione degli operatori di strutture territoriali.

Nel Centro vengono condotte attività di consulenza e avvio di rilevazioni *ad hoc* in risposta a richieste provenienti dall'SSN. Tale tipo di attività è documentata nel consistente elenco di occasioni nazionali e internazionali in cui il personale del Centro è chiamato ad agire come consulente o esperto.

Il CNESPS svolge da anni attività di formazione rivolta al personale dell'SSN sia con corsi brevi di tipo frontale nella propria sede che nelle regioni che ne fanno richiesta. Nel 2014 è proseguita l'attività di realizzazione del Master Universitario di II livello in Epidemiologia Applicata nella regione Calabria e sono state avviate le attività per rispondere ad un'analogha richiesta della Regione Sicilia.

Alcuni reparti hanno realizzato corsi *ad hoc*, altri hanno unito le loro competenze per creare corsi che avessero un approccio multidisciplinare.

Il Centro interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali la WHO, *Regional Office for Europe* – EURO e *Headquarters* – HQ, e le istituzioni statunitensi (NIH e *Centers for Disease Control and prevention*, CDC), con l'UE (DGSANCO, DG Research, EMA, ECDC).

La maggior parte delle attività vengono condotte su finanziamenti a progetti o su convenzioni i cui committenti principali sono istituzioni europee, altre istituzioni internazionali, regioni, Ministero della Salute. Gran parte delle attività così commissionate prevedono e richiedono il supporto di personale aggiuntivo a progetto, essenziale per il mantenimento degli impegni presi. Le convenzioni e gli accordi di collaborazione così stipulati comportano una notevole mole di attività amministrativo-gestionale espletata nel Centro.

L'attività scientifica del Centro viene condotta in nove Reparti tematici, un Ufficio di Statistica (interlocutore ufficiale del Sistema Statistico Nazionale), una Unità di Formazione e Comunicazione e il Registro di Procreazione Medico Assistita (quest'ultima organizzata dal 2006 come una unità indipendente). La gestione delle attività amministrative e di supporto tecnico alla ricerca e sorveglianza viene condotta da varie segreterie dedicate (amministrativa per contratti, convenzioni e acquisti, per la gestione del personale, per le missioni, per la documentazione, per il supporto editoriale grafico) collocate presso la Direzione in collaborazione con le segreterie dei singoli Reparti e gruppi di attività.

Per quanto riguarda le risorse umane, all'inizio del 2014 il Centro include circa 152 persone, di cui 90 a tempo indeterminato, più 1 comandato, assegnate alle seguenti strutture:

- Reparto Epidemiologia clinica e linee guida
- Reparto Epidemiologia dei tumori
- Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari
- Reparto Epidemiologia delle malattie infettive
- Reparto Epidemiologia genetica
- Reparto Farmacoepidemiologia
- Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva
- Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti
- Reparto Salute mentale
- Ufficio di Statistica
- Registro PMA
- Direzione, Unità di Formazione e Comunicazione e Segreterie.

Inoltre nel Centro vi sono 44 unità di personale tempo determinato a carico di progetti di ricerca e 7 unità di personale a tempo determinato a carico di fondi ISS.

Ulteriori 10 unità sono presenti nel Centro a vario titolo, tirocinanti, dottorandi, borsisti e contrattisti di collaborazione coordinata e continuativa.

Circa il 65% del personale che opera nel CNESPS ha una laurea come titolo di studio, la laurea più frequente è quella in Medicina e Chirurgia, seguita da statistica e biologia. Circa il 42% dei laureati ha un ulteriore titolo di studio (specializzazione, master, ecc.).

La maggior parte dei diplomati è impegnata in attività amministrative. Circa il 15% del personale del CNESPS è impegnato (anche solo parzialmente) in attività amministrative.

Risorse economiche: la quasi totalità delle risorse economiche gestite nel Centro proviene da accordi di collaborazione con istituzioni esterne. Alla fine del 2014 ne risultano attive nel Centro 132 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca).

Il numero di convenzioni per anno di calendario dal 2002 al 2013 è molto variabile e non è proporzionale all'importo generale del finanziamento disponibile. Nel 2014 il Centro ha effettuato 726 procedure per missioni dei propri dipendenti o rimborsi di collaboratori. La disponibilità di risorse economiche da gestire direttamente richiede al Centro una notevole mole di lavoro amministrativo.

Resoconto attività 2014

Per la descrizione delle attività condotte su specifici argomenti di salute si rimanda alla relazione delle singole unità operative presenti nel Centro. In questo resoconto viene invece sintetizzata l'attività condotta nel 2014 classificata per tipologia (ricerca, sorveglianza, formazione, comunicazione) e per interlocutori preferenziali al fine di fornire un quadro generale di come il CNESPS contribuisca in modo istituzionale al ruolo dell'ISS nell'SSN.

La classificazione delle attività per tipologia in molti casi è arbitraria dato che attività di sorveglianza implicano la formazione e la comunicazione e generano occasioni di ricerca, tuttavia sembra opportuno mettere in evidenza le componenti più rilevanti che caratterizzano l'attività. Un paragrafo a parte è dedicato alle attività che l'Ufficio di Statistica svolge per tutto l'Istituto, mentre le attività scientifiche dello stesso gruppo sono inserite nel rendiconto generale. Inoltre un paragrafo a parte sottolinea le numerose interazioni del CNESPS con altre strutture dell'ISS.

Attività di ricerca epidemiologica

- Rischio cardiovascolare: attraverso la banca dati del Progetto CUORE-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari, in collaborazione con il gruppo MONICA Brianza è stata realizzata la funzione di rischio CUORE delle malattie cardiovascolari a 20 anni: la popolazione MATISS è stata utilizzata per la validazione della funzione di rischio. In seguito con lo stesso gruppo la funzione di rischio cardiovascolare a 20 anni è stata migliorata attraverso l'inserimento della familiarità e dello stato socio-economico; i risultati ottenuti sono stati pubblicati. È iniziata l'analisi relativa alla associazione fra fattori di rischio cardiovascolare e tumori.
- Studio sulla componente genetica dell'aterosclerosi: ha confermato il ruolo determinante dell'età nei processi di invecchiamento dei vasi sanguigni. Inoltre, si è osservato che i fattori genetici hanno un effetto parziale (32-49%) sulla rigidità e sullo spessore dei vasi sanguigni. Il contributo delle esperienze e abitudini condivise da gemelli, legate principalmente ai primi anni di vita, è marginale, mentre la componente ambientale non condivisa (esperienze individuali, stili di vita o altre esposizioni nei singoli gemelli) spiega una porzione non trascurabile della variabilità delle misure studiate (dal 25% al 37%). Durante il 2014 è terminata anche la seconda fase della ricerca, per cui i gemelli che avevano partecipato nel 2009 sono stati nuovamente sottoposti a visite ed esami ecografici presso 4 ospedali universitari (Padova, Perugia, Terni, Roma) per il follow-up dello studio.
- Epigenetica dell'invecchiamento: sono stati pubblicati i risultati della sopravvivenza degli nonagenari che avevano partecipato al progetto GEHA sulla genetica dell'*Healthy Aging*. È iniziata una collaborazione con il gruppo spagnolo del *Department of Immunology and Oncology del National Center for Biotechnology, CNB-CSIC*.
- Invecchiamento - Coorti ILSA e IPREA: sono proseguite le attività di gestione, aggiornamento e analisi nell'ambito delle coorti longitudinali ILSA (*Italian Longitudinal Study on Aging*) e IPREA (*Italian Project on the Epidemiology of Alzheimer's Disease*). Per la coorte ILSA, il follow-up di mortalità totale e per causa dei soggetti copre un periodo di osservazione di oltre 20 anni. Tra le nuove analisi in itinere, particolarmente interessanti appaiono le associazioni tra diabete, consumo di alcol e patologie cardiovascolari. Sono proseguite le attività della Ricerca Finalizzata 2009 (*Impact of neurological aging and cognitive impairment on hospitalization and mortality in an Italian elderly general population cohort*) che integra dinamicamente il progetto IPREA. È stata portata a termine l'indagine sullo stato in vita e il successivo record linkage dei deceduti con gli archivi ISTAT di mortalità. Sempre nell'ambito della coorte IPREA, è stato condotto uno studio sulla relazione tra deficit cognitivo e atrofia dell'ippocampo, rilevata nel sub-campione IPREA sottoposto a RMN. I risultati dello studio suggeriscono un'associazione tra riduzione del volume dell'ippocampo e disturbi della memoria, supportando la validità dell'utilizzo della volumetria ippocampale come bio-marcatore dei disturbi mnesici.
- È proseguita l'attività del nodo certificato del GARN per la definizione di attività condivise di standardizzazione set comuni di indicatori relativi alle banche dati di studi di popolazione propedeutici ai Progetti JPND e confluenza nel network internazionale LIASA.
- Studio SETIL: sono stati pubblicati i risultati dello studio sull'esposizione personale a benzene in un campione di casi e controlli partecipanti allo studio multicentrico italiano SETIL sui fattori di rischio per la leucemia infantile.
- Studio Transexpo: si è concluso il progetto *Transexpo Feasibility in Italy*, per la valutazione di fattibilità in Italia di uno studio sull'incidenza di leucemia infantile tra i bambini residenti in edifici che ospitano trasformatori elettrici, in modo da poter

- contribuire ad un più ampio studio internazionale. Il progetto italiano si è incentrato sulla realizzazione di studi pilota nelle città di Roma e Milano.
- INTERPHONE: è proseguita la collaborazione nell'ambito del consorzio alle attività di analisi e presentazione dei risultati di tre studi su fattori di rischio per i tumori intracranici: (a) antecedenti clinici (allergie, epilessia, traumi cranici) e rischio di glioma e meningioma; (b) esposizione a rumore e rischio di neurinoma del nervo acustico; (c) esposizione a raggi X e rischio di tumori intracranici. In preparazione i draft dei manoscritti relativi alle analisi (b), non ancora pubblicati.
 - Cosmic: è proseguita l'attività di collaborazione al progetto internazionale COSMIC. Pubblicato un articolo su mortalità per causa in coorti europee e nord-americane di piloti e assistenti di volo esposti a radiazione cosmica.
 - Studio MUBICOS (*Multiple Birth Cohort Study*): si tratta di uno studio che segue per alcuni anni una coorte di gemelli arruolati alla nascita in 8 città italiane e di cui i più grandi hanno ora circa 4 anni. Nello studio sono stati analizzati i dati sulle infezioni respiratorie precoci e stimato l'effetto che l'esposizione al fumo passivo nei primi 2 anni di vita ha sul peso relativo di geni e ambiente nello sviluppo di queste patologie. Lo studio intende arruolare una coorte di neonati gemelli (circa 1000 coppie) e i loro genitori costruendo una risorsa per la ricerca futura su gravidanza gemellare, genetica, epigenetica, sul ruolo che i fattori del periodo prenatale esercitano sulla salute materna, sulla salute del feto e sul suo sviluppo successivo.
 - Assunzione di acido folico e rischio di gravidanze gemellari: sono state arruolate circa 400 mamme di gemelli, circa 300 mamme di non gemelli e raccolti circa 500 campioni di saliva. Dai 550 campioni di saliva è stato estratto il DNA e sono stati genotipizzati 48 SNP che sono coinvolti con il metabolismo dell'acido folico e/o con la gemellarità.
 - Stime meta-analitiche delle componenti genetica e ambientale della sclerosi multipla: sono state prodotte per la prima volta sulla base di tutti gli studi rilevanti di tipo gemellare pubblicati sull'argomento nella letteratura internazionale.
 - Studi sui determinanti genetici e ambientali del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale: la ricerca sulle basi genetiche del pregiudizio, in collaborazione con il SISSA di Trieste per i gemelli tra i 20 e i 40 anni, e lo studio SPES, sulla prevenzione degli episodi depressivi e psicotici, in collaborazione con l'Università di Udine, che prevede la partecipazione di gemelli dagli 8 ai 30 anni e delle loro famiglie. Entrambi gli studi si stanno svolgendo in Friuli-Venezia Giulia, ma lo SPES verrà esteso ad alcune zone della Lombardia. Sono stati pubblicati due studi sulla relazione di alcune caratteristiche della personalità legate al temperamento e al carattere con tratti di tipo schizofrenico e con tratti di tipo autistico. Sono state condotte analisi preliminari sul peso della componente genetica e di quella ambientale dell'empatia misurata tramite la scala *Empathy Quotient* (EQ, Baron-Cohen).
 - Studio delle patologie asbesto-correlate: studio sui mesoteliomi anche in collaborazione con ISPELS (ora in INAIL); studio del rischio riproduttivo in aree inquinate in collaborazione con l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa.
 - Antibiotico-resistenza: in collaborazione con Dipartimento MIPI è stato condotto uno studio sull'epidemiologia della resistenza ai carbapenemi di *Klebsiella pneumoniae* e uno studio clinico sui fattori di rischio per mortalità da *K. pneumoniae*.
 - Studio caso-controllo sull'epidemia di epatite A: associata al consumo di frutti di bosco congelati che si è verificata in Italia a partire da gennaio 2013. Le indagini sono state condotte da una task force attivata dal Ministero della Salute in cui erano coinvolti esperti dello stesso Ministero, dell'ISS e dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna.

- Rarecare: aggiornamento e diffusione delle stime di incidenza, sopravvivenza e prevalenza dei tumori rari in Europa. Analisi preliminari dello studio pilota sulla centralizzazione dei percorsi diagnostici e terapeutici dei tumori rari in Europa. Organizzazione della tavola rotonda su “Tumori rari in Italia: sorveglianza e valutazione dell’accesso a diagnosi e trattamento”. Coordinamento scientifico del Rapporto AIRTUM 2015 su Indicatori epidemiologici dei tumori rari in Italia. Definizione del piano di analisi e raccolta dati.
- Tumori pediatrici: è proseguito il progetto CCM 2012 “I pazienti lungo sopravvivenza per neoplasie in età pediatrica e adolescenziale” che analizza prevalenza e sequele di casi pediatrici rilevati dai registri tumore Italiani. Pubblicata una prima stima dei prevalenti con diagnosi di tumore pediatrico nelle aree dei registri partecipanti allo studio nel Rapporto AIRTUM 2014 su Prevalenza e Guarigione; analizzate le sequele di ricoveri ospedalieri dei sopravvivenza a tumori pediatrici attraverso un record linkage individuale tra i dati dei registri e le schede di dimissione ospedaliera per i registri del Piemonte e del Veneto.
- Mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri nei Siti di Interesse Nazionale per le Bonifiche (SIN): in collaborazione con AIRTUM, pubblicata una monografia che riguarda i 18 SIN afferenti ad aree coperte da Registri Tumore.
- Studio di incidenza di diabete mellito di Tipo 1 per i bambini di 0-4 anni basati su fonti di dati correnti: è stato messo a punto un algoritmo di selezione della Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) per la selezione dei nuovi casi che ha consentito, per la prima volta, di stimare, a livello nazionale e per tutte le regioni italiane (anche quelle non coperte da registri di patologia), le prime ospedalizzazioni come proxy di incidenza di questa patologia per gli anni 2005-2010.
- Fenomeno suicidario: studi epidemiologici condotti in collaborazione con NESMOS (UOC di Psichiatria, Centro Studio e Prevenzione dei Disturbi dell’Umore e del Suicidio, Università Sapienza). In particolare, attraverso l’analisi del dato di mortalità di fonte Istat è stata effettuata un’analisi dell’andamento del fenomeno in relazione alla crisi economica del 2008; è stata inoltre effettuata un’analisi aggiornata della variabilità del fenomeno a livello regionale.
- Studio Observant: è stato aggiornato il follow-up dei pazienti a 1 anno dalla procedura cardiaca di impianto di valvola cardiaca (TAVI o AVR) e sono stati completati alcuni lavori scientifici sull’argomento (1 lavoro pubblicato e 1 lavoro in revisione). Sono state avviate e sono al momento in fase di completamento le attività di monitoraggio clinico previste dalla ricerca finalizzata *TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients*: sono in fase di completamento anche altre attività previste nel progetto. Sono state inoltre implementate le attività di supporto al progetto *Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement* coordinato dalla Regione Emilia-Romagna.
- Studio PRIORITY: sono state avviate le prime analisi per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato.
- Studio OPTION: sono state avviate le formalità organizzative necessarie all’avvio dello studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio a cui hanno aderito 60 neurocardiologie Italiane. È stato prodotto e presentato il software per la realizzazione dell’arruolamento on-line dei pazienti e la raccolta dati.
- Studio gestione dei pazienti nel post-infarto: sono proseguite le attività di collaborazione con il gruppo della Cardiologia Riabilitativa. È stato pubblicato l’articolo riguardante le prime analisi svolte nell’ambito di tale collaborazione.

- Studio su aspetti psicosociali dell'epilessia, per cui è attiva una specifica rete di collaborazione con gli IRCCS di Neurologia e Psichiatria italiani: tale studio si prefigge vari obiettivi, tra i quali: descrivere e caratterizzare i pazienti con epilessia afferenti agli IRCCS nei loro aspetti sia clinici epilettologici, sia di salute mentale, salute fisica, qualità della vita, e carico familiare; raccolta dati su trattamenti e identificare aree critiche oggetto di interventi. Lo studio ha disegno trasversale e viene condotto presso i reparti di degenza, i day hospital e gli ambulatori dei sei IRCCS italiani di neurologia e psichiatria. Vengono inclusi nello studio i pazienti non istituzionalizzati con epilessia che afferiscano alle suddette strutture di ciascuno degli IRCCS. Il reclutamento, su base consecutiva, ha già condotto all'arruolamento di circa 800 pazienti.
- Valutazione dell'atteggiamento della popolazione generale a partecipare a studi di ricerca scientifica: nel 2014 è stata effettuata l'analisi della indagine su Conoscenze, Atteggiamenti e Pratiche (CAP) condotta negli anni 2012-13 su 5000 potenziali donatori del Registro Nazionale Gemelli, per *endpoint* non ancora sufficientemente investigati nel *population-based biobanking*.
- Studi su aspetti etici della ricerca: qualità della normativa etica della ricerca. Storia e aspetti normativi dei conflitti d'interesse nel mondo scientifico e in particolare in quello clinico.
- Modello per la valutazione dell'impatto delle diverse strategie di vaccinazione per il controllo e l'eliminazione del morbillo: a sostegno dell'impegno per l'eliminazione del morbillo in Italia è stato sviluppato un modello sulla diffusione del morbillo nella popolazione italiana e per la valutazione di effetto di campagne di vaccinazioni su diversi target di età (vaccinazioni *catch-up*).
- Studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 19 anni dalla somministrazione: analisi e diffusione dei risultati dello studio che ha dimostrato la persistenza degli anticorpi a distanza di 19 anni dal ciclo primario di immunizzazione.
- Studio Enfasi scuole: coordinamento del progetto CCM Ministero della Salute Monitoraggio degli effetti della Legge 3/2003 e del Decreto Legge 104/2013 "Divieto di Fumo per la tutela della salute nelle scuole". Il progetto svolto in collaborazione con il Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca (MIUR) e con il coinvolgimento delle Regioni e delle ASL/ASP disponibili. È stato realizzato uno studio multi-regionale e osservazionale per rilevare la linea di base su cui misurare l'effetto della recente norma che vieta il fumo non solo nella scuola ma anche nelle aree circostanti. Lo studio è stato condotto su scuole campione in 12 Regioni.
- Programma di promozione della salute mentale nelle scuole: si sta lavorando, in collaborazione con alcune scuole e Dipartimenti di Salute Mentale, alla messa a punto di un adattamento per le scuole medie inferiori del "Definizione di obiettivi e soluzione di problemi", già disponibile per le scuole medie superiori.
- Studio Prevenzione della depressione *post partum*: delle 1370 donne sottoposte a screening, 104 (7,6%) sono risultate positive al test di screening per la depressione. I confronti pre-post per i soggetti che hanno concluso il trattamento hanno evidenziato un generale miglioramento della condizione, significativo sotto il profilo statistico oltre che clinico in tutte le dimensioni psicopatologiche e di benessere considerate.
- Costruzione e validazione di strumenti di valutazione di aspetti clinici e di personalità correlati alla salute: sono stati finalizzati e pubblicati alcuni lavori relativi a: la costruzione e validazione di uno strumento per la misurazione della esperienza del clinico nel rapporto medico paziente; la validazione e la valutazione delle proprietà psicometriche della versione italiana della scala di Jefferson per la valutazione dell'empatia; i valori normativi per la popolazione italiana adulta delle forme parallele del