

Rapporti ISTISAN 16/17

14 della Legge 241/1990; ecc.) dei progetti di bonifica dei suoli e acque contaminati relativamente ai siti definiti d'interesse nazionale.

Compie sopralluoghi e ispezioni nei vari siti contaminati e accertamenti analitici su suoli contaminati in relazione alla presenza di contaminanti chimici su specifica richiesta di Ministeri, Procure della Repubblica, ARPA, Province, Comuni. Collabora con organismi pubblici centrali e periferici (Ministeri, APAT, ARPA, Regioni, Province, Comuni, ASL), in tema di bonifiche dei suoli contaminati, in relazione alla messa a punto di idonee metodiche per l'accertamento dei livelli di contaminazione dei suoli stessi e alla valutazione del rischio sanitario e ambientale connesso ai suoli contaminati, anche alla luce della legge in materia di suoli contaminati (DL.vo 152/2006 e s.m.i.).

Collabora con Università, Enti di Ricerca Nazionali, APAT e ARPA regionali per la stesura di metodiche analitiche per la ricerca di contaminanti sia sul suolo che sui rifiuti.

Esprime pareri tecnici in relazione ad aspetti igienico-sanitario connessi a suoli contaminati e rifiuti e pareri su specifiche richieste delle Regioni in merito alle concentrazioni limite da assumere per i suoli per parametri non considerati nel DL.vo 152/2006 e s.m.i. Tale attività riguarda nello specifico l'individuazione di contaminanti tossicologicamente significativi per la salute umana e per l'ambiente. La definizione dei livelli di concentrazione limite e la necessità normativa di elaborare analisi di rischio sito-specifiche ha generato due banche dati: la "Banca Dati Bonifiche", la "Banca Dati ISS-INAIL" e relativo "Documento di Supporto" utilizzate a livello nazionale.

Si occupa dell'individuazione dei fattori di rischio a cui la popolazione è esposta in aree contaminate e interviene in fase prenormativa, sia in campo nazionale che internazionale, nelle tematiche d'interesse relative alla protezione del suolo e sulla tematica riguardante i rifiuti.

Quanto brevemente descritto si attua mediante Convenzioni, Accordi di Programma, incarichi e partecipazioni, in qualità di esperti, a Gruppi di Lavoro nazionali (es. Terra dei Fuochi, smaltimento del relitto della nave Costa Concordia, incendio dell'Aeroporto Internazionale Leonardo Da Vinci) e internazionali. Data la trasversalità e la complessità degli argomenti trattati molte attività del Reparto si realizzano in collaborazione con altri reparti del Dipartimento soprattutto con Epidemiologia ambientale, Igiene dell'aria, Acque potabili e interne, Qualità ambientale e itticoltura, e Microbiologia e virologia ambientale e wellness. La collaborazione è attiva anche con il Dipartimento TES e SPVA e Centri (es. CNESPS, CSC) dell'Istituto.

Per i rifiuti, oltre all'attività prenormativa effettua attività di supporto a Magistrature e ad Enti pubblici, quali Prefetture, ASL, ARPA, Regioni e Province, in merito alla valutazione igienico sanitaria di impianti di discarica e gestione rifiuti in genere. Parte del personale del Reparto, a vario titolo, è impegnato nella gestione dei rifiuti dell'Istituto stesso. Per lo svolgimento di tale attività si avvale di tre unità del Reparto Suolo e rifiuti che espletano la propria funzione nella gestione della raccolta e smaltimento dei rifiuti speciali sanitari dell'ISS a rischio infettivo e a rischio chimico, e dei rifiuti a rischio radioattivo fornendo supporto tecnico all'Esperto Qualificato, espletando le attività di tipo informatico e amministrativo, come la compilazione annuale del MUD dell'ISS e alla attuazione delle procedure relative al SISTRI, sistema di tracciabilità dei rifiuti cui l'ISS per legge aderisce, tenuta dei registri di carico/scarico dei rifiuti, vigilando anche in interfaccia con i responsabili dei Dipartimenti/Centri/Servizi sulla corretta applicazione delle procedure di cui al Manuale gestione rifiuti dell'ISS. Inoltre si raccorda con l'attività dell'Ufficio del Consegnatario per lo smaltimento dei beni mobili dismessi.

Il Reparto è anche impegnato in attività di ricerca nel settore della ecotossicologia e della microbiologia applicate a differenti matrici ambientali. Nell'ambito della ecotossicologia, le

Rapporti ISTISAN 16/17

attività di ricerca sperimentale sono rivolte alla messa a punto di protocolli finalizzati al supporto analitico nelle caratterizzazioni e nelle valutazioni ambientali.

Il laboratorio è, altresì, impegnato nella ricerca di idonee batterie di saggi ecotossicologici fungendo da supporto alla normativa vigente nel settore dei rifiuti (caratteristica HP14) e delle terre e rocce da scavo. L'attività sperimentale è svolta in collaborazione con enti di ricerca, università e istituzioni, partecipando attivamente a progetti di ricerca nazionali ed europei. A livello europeo è stata avviata un'attività nell'ambito di un gruppo di lavoro (coordinato dalla DG Environment della Commissione Europea) per lo studio dell'efficacia e della fattibilità dell'utilizzo di *effect based tools* tra cui saggi *in vitro* per l'applicazione nelle direttive europee. Le indagini microbiologiche sono rivolte, alla valutazione e determinazione di microrganismi aerodispersi in ambienti *indoor* e alla stima del reale grado di abbattimento dei contaminanti a seguito di procedimenti biologici di bonifica in siti contaminati.

Il Reparto inoltre individua metodologie di valutazione del rischio riguardanti la qualità chimica dei sedimenti e degli ambienti acquatici nei siti contaminati. Svolge un'attività istituzionale pre-normativa di interesse dipartimentale riguardante l'attuazione dei programmi di monitoraggio e valutazione di sostanze chimiche nei corpi idrici superficiali e sotterranei in collaborazione con il Ministero dell'Ambiente.

Reparto Tossicologia genetica

Il Reparto cura le seguenti attività:

- valutazione dell'attività mutagenica e genotossica di agenti chimici ambientali in sistemi sperimentali *in vitro* e *in vivo*;
- studio dei meccanismi di mutagenesi;
- analisi di biomarcatori di stabilità genetica in popolazioni umane esposte ad agenti genotossici ambientali;
- attività consultiva ai fini della identificazione e caratterizzazione del rischio di effetti genotossici di agenti chimici ambientali.

Attività di ricerca

L'attività di ricerca svolta nel Reparto ha riguardato le seguenti tematiche:

- Effetto di fattori ambientali su stabilità genomica, epigenetica e funzionalità mitocondriale. Al riguardo:
 - è stata valutata la capacità di nuovi biomarcatori di funzionalità mitocondriale di rispondere allo stress ossidativo associato all'abitudine al fumo, al sovrappeso/obesità e all'esposizione a metalli (in collaborazione con il CNESPS e i Reparti di Epidemiologia molecolare e Bioelementi e salute);
 - è stato condotto uno studio sui cambiamenti epigenetici associati all'abitudine al fumo e la loro correlazione con la lunghezza dei telomeri (in collaborazione con il Centro "Human Genetic Foundation" di Torino);
 - sono state messe a punto le metodiche sperimentali *in vitro* per valutare gli effetti di selezionate sostanze alchililiche perfluorate (PFAS) sulla funzionalità dei mitocondri e sulla stabilità dei telomeri (Convenzione ISS-Regione Veneto e Progetto CCM 2014);
 - è iniziata la caratterizzazione delle caratteristiche tossiche e genotossiche del particolato aereo delle città di Taranto, Roma, e di un sito rurale (Progetto CCM 2013);

Rapporti ISTISAN 16/17

- è stata studiata l'associazione tra l'alterata funzionalità mitocondriale, indotta sperimentalmente, e i difetti della segregazione cromosomica in un sistema cellulare *in vitro*.
- Effetti tossici e genotossici dei nanomateriali.

L'attività svolta si è incentrata sulla valutazione del potenziale tossico e genotossico *in vitro* delle nanoparticelle di Titanio e di Silice di differenti dimensioni e proprietà superficiali (Progetto FP7: NANoREG – *A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials*).

- Meccanismi molecolari coinvolti nella discheratosi.

Le ricerche hanno utilizzato linee cellulari mutanti per il gene DKC1, provenienti da individui affetti da Discheratosi Congenita (DC). I risultati ottenuti indicano che l'instabilità cromosomica associata con questa sindrome può essere conseguenza della fusione terminale di cromosomi con telomeri molto corti, con formazione di bridges e successive rotture alla segregazione cromosomica. I risultati ottenuti hanno anche evidenziato una spiccata radiosensibilità delle linee cellulari mutanti, indice di una ridotta attività riparativa a sua volta associata ad una ridotta funzionalità dei telomeri.

Altre attività hanno riguardato, oltre all'attività istituzionale, la produzione di materiale informativo per il Portale Acque del Ministero della Salute (schede sintetiche, valutazione del rischio e valore guida per arsenico, boro, fluoro e tallio).

Rapporti ISTISAN 16/17

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

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

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

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

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

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

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

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, attivo dal 1987, realizza la raccolta di dati che si riferiscono a bambini affetti da questa patologia mediante screening neonatale; il Registro

Rapporti ISTISAN 16/17

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

Il Dipartimento BCN partecipa, infine, con propri esperti alla commissione per la Valutazione dell'Ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I, a commissioni AIFA e a commissioni delle agenzie europee EMA (*European Medicines Agency*), EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare*) e EFSA. Partecipa inoltre al coordinamento della rete IATRIS e partecipa alle infrastrutture di ricerca europea (EATRIS, ECRIN, BBMRI).

Resoconto attività 2015

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2015 si è focalizzata nelle aree delle malattie neurologiche, psichiatriche e del comportamento, endocrino-metaboliche, tumori, e nello sviluppo di tecniche di proteomica e di imaging per l'identificazione di marker diagnostici. La ricerca svolta dal Dipartimento BCN, riportata in dettaglio nelle attività di Reparto e svolta in collaborazione con enti nazionali e internazionali, ha prodotto nel 2015 oltre 100 pubblicazioni su riviste scientifiche di alto prestigio internazionale. Queste attività di ricerca hanno anche contribuito a svolgere funzioni di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione dei fattori di rischio genetico e/o ambientale mediante studi clinico-epidemiologici e il coordinamento di registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di alcune patologie neurologiche, psichiatriche, e endocrino-metaboliche.

Nell'ambito delle attività istituzionali e di controllo, il Dipartimento BCN ha svolto attività di valutazioni di dossier autorizzativi per prodotti medicinali, vaccini, emoderivati e per il rilascio della Certificazione CE relativo a requisiti particolari per i dispositivi medici impiantabili attivi e i dispositivi medici fabbricati con tessuti d'origine animale. Ha elaborato pareri sulla classificazione dei casi di malattia di Creutzfeldt-Jakob, sull'autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiature di risonanza magnetica, e sulle autorizzazioni per la sperimentazione animale.

Rapporti ISTISAN 16/17

Descrizione dei Reparti

Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative

L'attività dell'anno 2015 ha riguardato:

Missione

- Individuazione di nuovi biomarcatori cellulari e/o sierici con significato diagnostico, prognostico e predittivo e identificazione di nuovi approcci terapeutici nelle patologie cronico-degenerative con particolare attenzione alle differenze di genere.
- Spettrometria di massa delle proteine, proteomica e sieroproteomica.
- Studio del controllo del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate, anche finalizzato alla medicina rigenerativa.

Attività di ricerca

- Studio dei meccanismi patogenetici nelle malattie infiammatorie croniche, autoimmuni e tumori.
- Studio del ruolo degli estrogeni e/o degli autoanticorpi specifici per i recettori degli estrogeni nella modulazione della risposta immune e nella patogenesi delle malattie autoimmuni e dei tumori.
- Studio dell'effetto di i) agenti farmacologici di interesse clinico e ii) autoanticorpi specifici nella modulazione del destino cellulare in cellule del sistema immunitario e linee tumorali.
- Identificazione di biomarcatori sierici (autoanticorpi) per il monitoraggio di gravidanze ad alto rischio.
- Studio dei meccanismi di citotossicità indotti da radiazioni ionizzanti.
- Studio dei meccanismi di azione di nuovi farmaci per la tubercolosi, e di trasformazione di farmaci/droghie d'abuso in sostanze potenzialmente pro-infiammatorie, genotossiche e cancerogene.
- Impiego dell'EPR (*Electronic Paramagnetic Resonance*) in collaborazioni sul ruolo dello stress ossidativo, differenza di genere e identificazione di biomarcatori utili per lo studio di insorgenza, progressione e strategia terapeutica di patologie cardiovascolari e neurodegenerative su base infiammatoria e da difetto di riparazione del danno del DNA con predisposizione alla trasformazione tumorali.
- Identificazione di biomarcatori plasmatici (microvescicole) nelle patologie neurodegenerative (Sclerosi multipla).
- Identificazione di biomarcatori plasmatici (microvescicole) nella celiachia.
- Riattivazione del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate.
- Ricerca di determinanti microbiologici di tumori umani.
- Conduzione della facility interdipartimentale di proteomica e svolgimento di numerose ricerche collaborative coinvolgenti la spettrometria di massa delle proteine.

Attività istituzionale e di controllo

- Valutazioni tecnico-scientifiche ai sensi dell'art. 31 del DL.vo 26/14 (protezione degli animali utilizzati a fini scientifici).

Formazione

- Titolarità di corsi universitari
- Lezioni su invito

Convenzioni

- Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC)

Rapporti ISTISAN 16/17

- Ministero della Salute
- San Raffaele srl

Altre attività

- Attività brevettuale: nel 2015 è stato richiesto il riconoscimento del brevetto italiano n. RM2014A000454 a livello europeo (Domanda di brevetto europeo No. 15179738.8-1405; Rif BE30042) *Method for drug susceptibility testing of Mycobacterium Tuberculosis by Electron Paramagnetic Resonance*.

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

L'attività dell'anno 2015 ha riguardato:

Missione

L'attività del Reparto è focalizzata sullo studio di alcune malattie degenerative del SNC di particolare rilevanza per la salute pubblica come l'Alzheimer e le malattie da prioni, e altre come la Sclerosi laterale amiotrofica e la malattia di Parkinson caratterizzate dall'accumulo di proteine patologiche con meccanismo che è stato definito *prion-like*. Lo studio dei meccanismi etiopatogenetici di queste malattie si avvale di modelli cellulari e animali. Gli studi clinici sono focalizzati sulla epidemiologia e sullo studio dei fattori di rischio, sulla caratterizzazione delle basi molecolari della variabilità fenotipica, sulla ricerca di nuovi biomarcatori e di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche per queste patologie.

Attività di ricerca

L'attività di ricerca nel 2015 è stata incentrata sulle seguenti tematiche:

- Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali (prioni) con particolare attenzione per ceppi atipici a potenziale infettivo ed epidemico non definito.
- Studio della capacità di rimozione dei prioni da plasma derivati mediante precipitazione etanolica, e con polveri metalliche e da sacche di globuli rossi mediante filtri specifici per la rimozione dei prioni.
- Sviluppo di nuove tecniche diagnostiche nel liquor e nel plasma per le malattie da Prioni umane e animali.
- Ricerca dei meccanismi di trasporto dei prioni nel sangue con attenzione particolare al ruolo degli esosomi plasmatici e caratterizzazione dei prioni esosomali.
- Ricerca di fattori genetici diversi dal gene della proteina prionica (PRNP) coinvolti nello sviluppo e/o modulatori delle TSE umane.
- Ricerca di nuovi marker esosomali plasmatici, tra cui microRNA, associati a patologie ALS.
- Approcci biostatistici per il disegno e l'analisi di studi sperimentali, clinici ed epidemiologici condotti sia nell'ambito dell'attività di ricerca del Reparto sia in collaborazione con altri reparti/dipartimenti dell'ISS.
- Studi di disegni adattivi per i trial clinici nelle malattie neurodegenerative.
- Studio dei microRNA come possibili biomarcatori plasmatici per la diagnosi precoce e differenziale nelle Demenze Primarie.
- Studio multicentrico retrospettivo sui disturbi comportamentali nelle demenze: influenza delle lesioni della sostanza bianca cerebrale nella comparsa dei disturbi del comportamento in pazienti con demenza.
- Studio sulla personalizzazione delle cure: il ruolo del sesso sul profilo neuropsicologico nei soggetti affetti da MCI.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Ricerca di nuove mutazioni in una popolazione italiana di pazienti con Demenza di Alzheimer Frontotemporale.
- Studio di predittori neuropsicologici e biologici nel declino rapido nella Demenza di Alzheimer.
- Elaborazione di un registro di patologia della SLA nella Regione Lazio (in collaborazione con il CNESPS).
- Valutazione dei profili di espressione di FBXL7 associato all'Alzheimer in modelli *in vitro* di neurodegenerazione e in un modello animale di Sclerosi Laterale Amiotrofica.
- Studio degli effetti fisiologici di una superossido dismutasi di tipo II ricombinante (rMNSOD) in modelli cellulari e animali per lo studio della neurodegenerazione.

Attività istituzionali e di controllo

- Coordinamento del GESTISS costituito dal Presidente dell'ISS nel 2001.
- Valutazione di dossier autorizzativi di prodotti medicinali, vaccini, emoderivati, nell'ambito di procedure regolatorie a livello nazionale (AIC) e internazionale (mutuo riconoscimento, procedura decentrata) per la minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo degli agenti infettivi responsabili delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) (Ministero della Sanità DM 28/12/2000 "Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale").
- Valutazione di dossier per il rilascio della Certificazione CE (ISS O.N. 0373) ai sensi del Regolamento (UE) 722/2012 della Commissione dell'8 agosto 2012 (che abroga la direttiva 2003/32/CE con effetto dal 29 agosto 2013) relativo ai requisiti particolari per quanto riguarda i requisiti di cui alle direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio per i dispositivi medici impiantabili attivi e i dispositivi medici fabbricati con tessuti d'origine animale.
- Visite ispettive a siti produttivi di dispositivi medici impiantabili incorporanti tessuti animali potenzialmente contaminati dagli agenti infettivi responsabili delle EST nell'ambito del rilascio della certificazione CE (Regolamento (UE) 722/2012).
- Pareri in qualità di esperti accreditati per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di Fase I per la valutazione del rischio EST (DPR 754/1994, comma C, DPR 439/2001, DL.vi 211/2003 e 200/2007).
- Elaborazione dei pareri sulla classificazione dei casi con sospetto di variante di Creutzfeldt-Jakob (Modalità di erogazione dei compensi per la variante della Malattia di Creutzfeldt-Jakob DM 12/3/2003 *Gazzetta Ufficiale* 31/3/2003).
- Elaborazione dei pareri sulla classificazione dei casi segnalati al Registro della MCJ che risultano essere stati donatori per l'AIFA.
- Elaborazione dei pareri per la richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi del DL.vo 26/2014 art. 31, comma 3.

Progetti di ricerca

- RF-2011-02351092, Detection of pathological prion protein in cerebrospinal fluid by real-time quaking induced conversion (QuIC): Evaluation and standardization of a novel disease-specific laboratory test for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.
- RF-2013 Assay for prions. Development of an assay detecting prions in animals and humans affected with prion disorders in a preclinical and clinical stage.

Reparto Imaging molecolare e cellulare

L'attività dell'anno 2015 ha riguardato:

Rapporti ISTISAN 16/17

Missione

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

Attività di ricerca

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

- Oncologia
 - Identificazione e valutazione del significato biochimico e fisio-patologico del metabolismo della fosfatidilcolina mediante MRS in modelli sperimentali di carcinoma della mammella, dell'ovaio e in gliomi.
 - Identificazione e valutazione del ruolo del ciclo della fosfatidilcolina in cellule progenitrici (cellule staminali tumorali) del carcinoma della cervice uterina per lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici.
 - Studi MRS delle alterazioni biochimiche in campioni biotici umani al fine di valutare la stabilità metabolica in differenti procedure di conservazione.
 - Identificare il ruolo dell'enzima fosfolipasi C specifica per fosfatidilcolina nelle vie di trasduzione del segnale recettoriale in cellule tumorali.
 - Caratterizzazione del ruolo degli esosomi delle NK umane (NKEXO) come strumento terapeutico acellulare contro lo sviluppo della patologia tumorale e nuovo fattore prognostico.
 - Identificazione delle alterazioni metaboliche indotte dalla over-espressione dell'oncogene HER2 e della sua variante delta16 in campioni clinici e in modelli sperimentali di carcinoma della mammella.
 - Identificazione e valutazione del significato biochimico e fisio-patologico del metabolismo della fosfatidilcolina mediante MRS in cellule e su modelli *in vivo* di tumori umani xenotrapiantati in topi immunodeficienti trattati con inibitori di fosfolipasi C specifiche per fosfatidilcolina.
 - Studi preclinici sull'effetto di trattamenti (singoli e combinati) sul pH extracellulare e intracellulare (con 31P MRS) sul metabolismo (con 1H MRS) e sulla morfologia (con MRI) di tumori mammari derivati dall'inoculo di cellule di tumore mammario caratterizzate da una variante nella espressione di HER2. (RF-2009-1532281: Role of delta16HER2 splice variant in tumor progression and in response to biodrugs targeting HER2 receptor).
 - Studi clinici in collaborazione con l'Università "Sapienza" di Roma) sulla identificazione di nuovi protocolli di diagnosi del carcinoma prostatico con tecniche MRI pesate in diffusione a 3 tesla.
- Malattie neurodegenerative e neurocomportamentali
 - Studi di identificazione di alterazioni spettrali in diverse aree cerebrali in un modello di Alzheimer transgenico per betaAPP^{Swe}, PS1M146V, tauP301L nel topo a diversi tempi durante lo sviluppo della malattia (6 e 12 mesi) e a seguito di un trattamento farmacologico con antinfiammatorio (palmitoylethanolamide) in collaborazione con l'Università "Sapienza" di Roma.
- Altre patologie
 - Studi metabolici mediante MRS *in vitro* delle alterazioni indotte da stress ossidativo in modelli tumorali e in cellule isolate da pazienti con sindrome da invecchiamento precoce.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Studi MRS delle alterazioni biochimiche in cellule intatte e in biopsie del colon di pazienti per monitorare alterazioni metaboliche associate con malattie infiammatorie croniche.
- Studi IH MRS *in vivo* dei profili spettrali di grasso sottocutaneo e perivescicale in topi C57/BL6 *wild type* e *knockout* per il recettore mineralocorticoide le cui mamme avevano ricevuto una dieta ad alto contenuto di grassi durante la gestazione, per studiare il ruolo di questo recettore nello sviluppo dell'obesità (PE-2011-02347070: *The Role of Mineralocorticoid Receptor (MR) hyperactivation in Obesity: Effects of MR blockade in human and animal models of overfeeding*) in collaborazione con IRCCS San Raffaele di Roma.

Attività istituzionali e di controllo

- DL.vo 4 marzo 2014, n. 26 “Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici” - Richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31 comma 3 e art. 33 comma 2.
- Pareri per l'autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiature di risonanza magnetica con valore di campo statico di induzione magnetica parti a 3 tesla.

Attività di formazione

- Attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali
- Svolgimento di una borsa di studio nell'ambito del Progetto *Train Incoming Fellowship*.

Altre attività

- Partecipazione alla rete EATRIS e IATRIS con la piattaforma Imaging e Tracers.

Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso

L'attività dell'anno 2015 ha riguardato:

Missione

Attività di ricerca volta a:

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

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

Rapporti ISTISAN 16/17

- DL.vo 4 marzo 2014, n. 26 “Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici” - Richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell’art. 31 comma 3 e art. 33 comma 2.

Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare

L’attività dell’anno 2015 ha riguardato:

Missione

Il Reparto svolge attività di sorveglianza, formazione e di ricerca traslazionale, clinica ed epidemiologica finalizzate alla promozione della salute e alla prevenzione, diagnosi e terapia delle patologie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario per l’elevata frequenza con cui si manifestano nella popolazione, e per le sequele cronico-degenerative che determinano. Tra queste patologie vi sono le patologie tiroidee, le patologie trattate con ormone della crescita (rGH, *recombinant Growth Hormone*) e il diabete.

Attività di ricerca

- Individuazione dei fattori di rischio dell’ipotiroidismo congenito
È continuato lo studio multicentrico su coppie di gemelli discordanti alla nascita per Ipotiroidismo Congenito (IC). Lo studio è finalizzato alla identificazione del rischio di IC nel co-gemello risultato negativo allo screening neonatale per l’IC eseguito per legge in 3^a-5^a giornata di vita. I risultati finora ottenuti, e derivanti dal reclutamento di 38 coppie e 4 triplete discordanti per la patologia allo screening, hanno evidenziato una probabilità di positività al re-screening (procedura che viene eseguita a 2-4 settimane di vita nei neonati a rischio in base alle nuove linee guida internazionali) pari al 19,6% nel co-gemello risultato negativo al primo screening, senza differenze significative tra gemelli MZ e DZ. Similmente, è stata stimata una probabilità del 20.5% di sviluppare un’ipofunzione tiroidea durante lo sviluppo (range follow-up: 3-21 anni) nel co-gemello negativo sia allo screening che al re-screening. In questo caso, però, la probabilità era significativamente più elevata nei gemelli MZ (46%). Questi dati, seppur preliminari, sono rilevanti dal punto di vista della salute pubblica perché suggeriscono l’importanza del re-screening entro il primo mese di vita, e del follow-up a lungo termine in tutti i componenti di coppie o triplete discordanti alla nascita per l’IC. È attualmente in corso la genotipizzazione dei probandi e dei co-gemelli reclutati.
- Valutazione degli effetti sulla funzione tiroidea dell’esposizione a sostanze chimiche di sintesi
È proseguita l’attività di ricerca finalizzata a valutare gli effetti sulla salute dell’esposizione ad una miscela di pesticidi. In particolare, è continuato lo studio finalizzato alla valutazione degli effetti dell’esposizione professionale e ambientale a miscele di etilenbisditiocarbamati e organofosforici, pesticidi diffusamente utilizzati in agricoltura e con riconosciuta azione tireostatica. Lo studio è stato condotto su soggetti professionalmente esposti, sui loro familiari conviventi e su un campione rappresentativo della popolazione generale tutti residenti nel Comune di Maddaloni (CE), area caratterizzata da intensa attività agricola. I risultati finora ottenuti hanno messo in evidenza una maggiore esposizione ad etilenbisditiocarbamati sia negli agricoltori che nei familiari conviventi rispetto ai controlli, suggerendo che per i familiari la condivisione dell’ambiente abitativo con gli agricoltori possa essere essa stessa una fonte di esposizione. Nel gruppo di agricoltori si è osservata, inoltre, una correlazione positiva tra età all’inizio dell’attività agricola ed età alla diagnosi di patologia tiroidea, ovvero una diagnosi tanto più precoce quanto più precoce è l’inizio dell’attività agricola. Per ciò che

Rapporti ISTISAN 16/17

riguarda più strettamente la salute riproduttiva femminile, è emerso che il lavoro agricolo si associa ad un rischio aumentato (OR=1,7) di abortività e ad una riduzione significativa della lunghezza della vita riproduttiva rispetto alle donne di controllo. Infine, le figlie di agricoltori mostravano un'età al menarca significativamente più avanzata rispetto ai controlli. Questi risultati offrono un contributo alla definizione del reale impatto sulla salute dell'esposizione cronica a bassa dosi ad una miscela di interferenti tiroidei, e alla identificazione di strategie preventive in grado di ridurre i rischi per la salute.

Studio dei meccanismi patogenetici della retinopatia diabetica (RD)

È proseguito lo studio delle alterazioni funzionali e strutturali precoci della retina in corso di malattia diabetica, con particolare riferimento alla disfunzione della componente neurogliale retinica, e all'individuazione di nuovi marcatori di controllo metabolico e di progressione delle complicanze attraverso l'impiego di modelli sperimentali *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. Lo studio della disfunzione neurogliale retinica si basa sulle recenti evidenze sperimentali che evidenziano un danno precoce di questo comparto retinico che potrebbe essere indipendente dal danno vascolare. In questo ambito, rientra lo studio sui farmaci intravitreali anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), utilizzati nel trattamento della fase vascolare della RD, in quanto questa citochina, oltre ad avere attività proangiogenica, ha ruolo anche nella sopravvivenza e nel differenziamento neuronale. Sono stati effettuati studi *in vitro* su colture retiniche primarie, che hanno dimostrato che farmaci anti-VEGF modulano l'omeostasi della glia di Müller attivandola e incrementando i livelli dei marcatori funzionali. L'induzione di questo fenotipo suggerisce che l'attivazione gliale indotta dai farmaci anti-VEGF potrebbe avere un effetto protettivo rappresentando, quindi, un possibile meccanismo in grado di contribuire agli effetti terapeutici di tali farmaci.

Nell'ambito dello studio di biomarcatori delle complicanze del diabete, è stata messa a punto una metodica per la misurazione dei livelli di AGE (*Advanced Glycation End-Products*) fluorescenti come *marker* sierico del controllo metabolico e delle complicanze, che sia trasferibile nella pratica clinica. La prima fase ha riguardato lo studio di prodotti di glicosilazione *in vitro*, con lo scopo di fornire uno standard di riferimento, e ha evidenziato che i livelli di AGE fluorescenti sono proporzionali alla concentrazione e al tempo di esposizione delle proteine al glucosio, evidenziando la linearità della misurazione. Gli studi *in vivo*, condotti in ratti resi sperimentalmente diabetici, hanno mostrato un incremento dei livelli di AGE fluorescenti sierici e tissutali in relazione all'età e al diabete. Dati preliminari sull'uomo confermano un aumento dei livelli di AGE fluorescenti sierici nei pazienti diabetici rispetto ai soggetti sani, in relazione al controllo metabolico e alla presenza di retinopatia proliferante.

Attività istituzionali e di controllo

Le attività istituzionali e di controllo svolte nell'anno 2015 hanno riguardato il coordinamento di 2 registri nazionali e di un osservatorio nazionale, nonché l'espressione di pareri riguardanti la sperimentazione di Fase I e l'ammissibilità della sperimentazione animale. In dettaglio:

- Coordinamento del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC)

È continuata l'attività di raccolta e analisi dei dati relativi ai bambini affetti da IC identificati mediante screening neonatale nel nostro Paese. Le analisi svolte nel corso dell'anno 2015 sono state essenzialmente rivolte all'aggiornamento dei dati del Registro che ha riguardato non solo la notifica dei nuovi casi (a fine 2015 erano stati reclutati circa 5800 bambini affetti), ma anche la segnalazione di forme transitorie accertate dopo rivalutazione della diagnosi a 3 anni di vita.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Coordinamento dell'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI)
L'Osservatorio ha continuato la sua attività di monitoraggio dello stato nutrizionale iodico della popolazione dopo l'approvazione della legge n.55/2005 che ha di fatto introdotto il programma di iodoprofilassi su base volontaria nel nostro Paese. In particolare, è stata avviata una collaborazione con la Direzione Generale della Nutrizione del Ministero finalizzata a supportare le Regioni nell'adempimento al Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018 (punto 2.10 Riduzione dei disordini da carenza iodica), e a verificare il permanere della condizione di iodosufficienza nella popolazione scolare della Liguria, Toscana e Sicilia, così come indicato da dati preliminari ottenuti in aree regionali molto ristrette.
- Coordinamento del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC)
Il RNAOC ha proseguito l'attività di farmacovigilanza relativa al trattamento con Ormone della Crescita, basata sul registro informatizzato delle prescrizioni di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH), derivato dall'applicativo web per le segnalazioni di terapia cui hanno accesso i centri accreditati dalle Regioni e le autorità competenti che, nel 2015, sono stati costantemente aggiornati sulla base delle disposizioni regionali. Il database è stato integrato con i registri locali di 5 regioni che non aderiscono alla piattaforma web ma inviano annualmente i propri dati.
- Partecipazione al consorzio europeo di ricerca *European Clinical Research Infrastructures Network- European Research Infrastructures Consortium* (ECRIN-ERIC)
La partecipazione dell'Italia al secondo anno di attività di ECRIN-ERIC si è sviluppata attraverso la presenza italiana negli organi di governance del consorzio europeo, come il Network Committee, sia con la partecipazione a meeting e incontri. Inoltre è proseguita la partecipazione al progetto europeo FP7 *ECRIN Integrating Activity* (ECRIN-IA), attraverso le TC del *Network Committee* dei Paesi coinvolti nel progetto. Il coordinamento della rete nazionale di servizi per la sperimentazione clinica (ItaCRIN), che supporterà la partecipazione italiana a ECRIN-ERIC, ha iniziato le attività per la sua costituzione, attraverso l'identificazione di CRC e CTU presenti sul territorio nazionale e la preparazione di accordi dedicati. È stato realizzato il sito web della rete www.iss.it/itacrin/ e il questionario online volto a consentire la raccolta delle informazioni sulle CTU identificate.
- Collaborazione nella *European Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle* (JA-CHRODIS). Il Reparto collabora nell'ambito del WP7 della JA-CHRODIS, che ha l'obiettivo di promuovere e facilitare un processo di scambio e trasferimento di buone pratiche tra i Paesi per un'azione efficace contro le malattie croniche, con un focus specifico sulla promozione della salute e la prevenzione delle malattie croniche, sulla co-morbosità e il diabete. L'attività svolta fino ad oggi ha previsto una mappatura delle pratiche in materia di prevenzione e cura del diabete, definizione di liste preliminari dei criteri di qualità per le buone pratiche sulla prevenzione, gestione, promozione della salute, educazione e formazione.
- Espressione di pareri riguardanti la sperimentazione di Fase I e l'ammissibilità della sperimentazione animale. Nel corso dell'anno 2015 sono stati espressi, dai ricercatori del Reparto, 3 pareri riguardanti la sperimentazione clinica di Fase I e 43 pareri per l'autorizzazione dei progetti che prevedono l'uso degli animali a fini scientifici.
- Partecipazione come esperti a commissioni nazionali. I ricercatori del Reparto, sulla base della loro esperienza in ambito endocrino-metabolico, hanno partecipato i qualità di esperto a 4 commissioni nazionali.

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Neurobiologia molecolare

L'attività dell'anno 2015 ha riguardato:

Missione

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

Attività di ricerca

- Definizione del ruolo del miR-34a nel sistema nervoso centrale adulto. Sono stati effettuati esperimenti di elettrofisiologia (studio di *Long Term Potentiation*, LTP) su animali di controllo sovraesprimenti il miR-34a. I risultati dimostrano che i valori di LTP, paradigma elettrofisiologico dei processi di apprendimento e di memoria, sono aumentati in seguito alla sovraespressione di miR-34a mediata da virus adenoassociati ricombinanti (rAAV) *in vivo*. Tali esperimenti indicano la variazione dell'espressione del miR-34a, come strategia terapeutica per contrastare i deficit cognitivi associati all'invecchiamento e alle patologie neurodegenerative.
- Sviluppo di strategie immunoterapeutiche innovative specifiche per la malattia di Alzheimer (AD) basate sull'utilizzo di anticorpi intracellulari anti-A β 1-42 oligomerica. Sono stati valutati gli effetti neuroprotettivi degli anticorpi intracellulari trattando colture primarie neuronali, precedentemente infettate con rAAV esprimenti gli anticorpi anti-A β 1-42, con preparazioni oligomeriche del peptide A β 1-42 e analizzando i livelli di morte cellulare e citotossicità. Gli effetti sinaptoprotettivi sono stati valutati analizzando i livelli di specifici marcatori pre- e post-sinaptici con anticorpi specifici.
- Identificazione del ruolo della DNA-PK, chinasi determinante nella riparazione delle rotture del DNA a doppio filamento (DSBs), nella plasticità sinaptica. Abbiamo analizzato gli effetti dell'assenza della DNA-PKcs sull'induzione e mantenimento della LTP attraverso studi elettrofisiologici in topi DNA-PKcs *-/-*. I risultati ottenuti dimostrano che i topi KO presentano una riduzione di circa il 40% nei valori di PTP (post tetanic potentiation) e LTP. Poiché è stato recentemente dimostrato che l'attività neuronale determina la formazione di DSBs che permettono a loro volta l'espressione di *Early Responsive Genes* (ERGs, *Fos* and *Egr1*), abbiamo studiato l'effetto dell'assenza della DNA-PKcs sull'espressione di tali geni in neuroni corticali. I risultati indicano che la mancata riparazione dei DSBs influenza la cinetica di espressione degli ERGs, geni fondamentali nel controllo dei meccanismi alla base della memoria.
- Studio delle alterazioni neurogliali della retina in modelli sperimentali di retinopatia diabetica.
Nel modello *in vivo* (ratti resi diabetici con un trattamento con streptozotocina) abbiamo visto un'attivazione delle cellule gliali, in particolare, una aumentata fosforilazione di

Rapporti ISTISAN 16/17

- ERK1/2 e un incremento di proteine come nestina e doublecortin ritenute marker di progenitori neuronali.
- Effetti di farmaci antagonizzanti il VEGF sull'omeostasi del comparto neurogliale retinico.
Studi sugli effetti delle molecole anti-VEGF (ranibizumab e aflibercept) nella glia di Müller delle colture primarie di ratto hanno evidenziato un'attivazione gliale e un aumento della fosforilazione di ERK 1/2. Inoltre, alterazioni della regolazione di AQP4 e del canale del potassio Kir4.1 suggeriscono un'influenza di questi fattori sull'omeostasi delle cellule di Müller.
 - Studio degli effetti della curcumina sul recettore per il glutammato di tipo NMDA in colture primarie di retina.
Nelle colture primarie di retina di ratto, abbiamo dimostrato che l'aumento dell'espressione della subunità NR2A del recettore per il glutammato di tipo NMDA, indotto dalla curcumina, è dovuto alla fosforilazione di CaMKII.
 - Ruolo dell'ipossia e di miR-143 nella regolazione del complesso associato alla distrofina (DPC) e del complesso REST-CoREST: implicazioni nel differenziamento neuronale e nel deficit cognitivo associato alla distrofia muscolare di Duchenne (DMD).
 - Studio del ruolo fisiologico e patologico di MLC1, una proteina associata al DPC e coinvolta nella patogenesi della Leucoencefalopatia Megalencefalica con cisti subcorticali (MLC).
 - Identificazione, mediante analisi di spettrometria di massa (MS/MS), dei siti fosforilati da CaMKII nell'MLC1 e sugli effetti di MLC1 sul controllo della proliferazione astrocitaria e sulla modulazione del *pathway* EGFR/ERK/ PLC γ 1.
 - Studio del ruolo fisiologico e patologico della disbindina, una proteina partner della distrobrevina e fattore di suscettibilità alla schizofrenia.
 - Caratterizzazione dei segnali cellulari mediati da stress ossidativo nei motoneuroni e nella corteccia cerebrale prelevati da un modello murino di SLA (G93A). In questo modello si è dimostrato che la fosfatasi STEP è inibita. È in corso di studio il ruolo di STEP e dei suoi substrati, in particolare GluN2B, nel danno eccitotossico.
È proseguito lo studio sul ruolo svolto dalla fosfatasi STEP nella modulazione della trasmissione sinaptica indotta da cocaina nello striato e mediata dal recettore purinico A2A. Le attività di STEP e dei suoi substrati sono state analizzate utilizzando fettine di striato e ippocampi ottenuti da topi sovraespressanti il recettore A2A.
 - Studio degli effetti farmacologici della stimolazione del recettore 7 della serotonina in un modello animale di sindrome di RETT. Abbiamo dimostrato la potenzialità terapeutica di un agonista del recettore della serotonina 5-HT γ 7 nel trattamento della RETT.

Attività istituzionali e di controllo

- Commissione per la Valutazione dell'Ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I.
- DL.vo 4 marzo 2014, n. 26 "Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici" - Richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31 comma 3 e art. 33 comma 2.

Reparto Neurologia sperimentale

L'attività dell'anno 2015 ha riguardato:

Missione

- Sviluppare e promuovere la ricerca sui meccanismi molecolari alla base delle patologie acute e croniche del sistema nervoso centrale, con particolare interesse per il ruolo delle

Rapporti ISTISAN 16/17

cellule gliali e dell'infiammazione nei processi di neurodegenerazione e demielinizzazione per lo sviluppo, a livello pre-clinico, di strategie neuroprotettive e rigenerative.

Attività di ricerca

- Analisi dell'espressione e modulazione della proteina mitocondriale UCP-2 in differenti fenotipi microgliali e suo ruolo nella regolazione della risposta infiammatoria;
- caratterizzazione delle funzioni microgliali in paradigmi sperimentali di patologie acute o croniche e analisi dei meccanismi di "memoria" molecolare a stimoli infiammatori successivi;
- analisi di parametri infiammatori e di stress ossidativo in un modello murino di spettro autistico.
- caratterizzazione del ruolo del recettore nucleare PPAR- γ nel differenziamento degli oligodendrociti e nel processo di mielinizzazione e difesa da danno di tipo infiammatorio e mitocondriale;
- identificazione e caratterizzazione di sostanze naturali (nutraceutici) come agonisti del recettore nucleare PPAR- γ ;
- caratterizzazione dei recettori per l'adenosina A2a come target farmacologico per promuovere la mielinizzazione in modelli cellulari della sindrome metabolica Niemann Pick C;
- analisi del ruolo della proteina MLC1 nel controllo dell'espressione e della funzionalità del recettore per il fattore di crescita EGF in modelli cellulari di leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali;
- caratterizzazione del deficit mitocondriale in modelli cellulari di malattie caratterizzate da deficit nei meccanismi di riparazione del DNA quali Xeroderma pigmentoso e sindrome di Cockayne.

Attività istituzionali e di controllo

- Direzione Tecnico Scientifica (Rete IRCCS/DI per L'Europa).
- DL.vo 4 marzo 2014, n. 26 "Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici" - Richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31 comma 3 e art. 33 comma 2.

Attività di formazione

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

Convenzioni

- Aeronautica Militare – Agenzia Spaziale Italiana.

Reparto Neuroscienze comportamentali

L'attività dell'anno 2015 ha riguardato:

Missione

Il Reparto studia le basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici, anche in interazione con patologie neuroendocrine, metaboliche e immunitarie, in una prospettiva longitudinale, dall'età infantile alla senescenza. Vengono sviluppate metodiche innovative per la fenotipizzazione di modelli animali di patologie del comportamento e la gestione di dati di coorti cliniche in un'ottica traslazionale. L'attività di ricerca è anche incentrata sulla sperimentazione di prodotti ad azione farmacologica e terapie comportamentali innovative per il contrasto o la riabilitazione da patologie neurocomportamentali, anche al fine di sviluppare strategie di medicina personalizzata.